

***Clostridium difficile*-asszociált colitis súlyossági tényezői  
rizikófaktorok és immunszuppresszív állapotok figyelembe  
vételével**

Doktori értekezés

**Dr. Várkonyi István**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tulassay Zsolt egyetemi tanár, az MTA tagja

Hivatalos bírálók: Dr. Lengyel Gabriella Ph.D, egyetemi docens

Dr. Szabó Judit Ph.D, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szalay Ferenc DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kerpel-Fronius Sándor DSc, egyetemi tanár

Dr. Hunyady Béla DSc, egyetemi tanár

Budapest

2014

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....	5
ÁBRÁK, TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE.....	6
1.BEVEZETÉS .....	7
2.IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....	9
2.1.A Clostridium difficile általános jellemzése .....	9
2.1.1.A Clostridium difficile baktérium története.....	9
2.1.2.A fertőzés patofiziológiája, virulenciafaktorok.....	11
2.1.3.A Clostridium difficile fertőzések epidemiológiája.....	12
2.1.4.A Clostridium difficile fertőzésre hajlamosító rizikótényezők.....	16
2.1.5.A relapszus fogalma, előfordulása, rizikófaktorai .....	18
2.1.6.A Clostridium difficile colitisek súlyossági mutatói.....	19
2.2. Kezelési protokollok.....	20
2.2.1.Relapszus nélkül járó CDAC kezelése .....	20
2.2.2.Relapszussal járó CDAC kezelése.....	22
3.CÉLKITŰZÉSEK .....	25
4.MÓDSZEREK (BETEGCSOPORTOK, VIZSGÁLATI MINTÁK).....	26
4.1.Esetdefiníciók .....	26
4.2.A Clostridium difficile figyelőszolgálat működése .....	27
4.2.1.Hasmenés észlelése, CDAC igazolása.....	28
4.2.2.Betegértékelés a figyelőszolgálat orvosa által, első összefoglaló.....	28
4.2.3.Súlyossági score - szempontok .....	29
4.2.4.Bristol skála .....	30
4.2.5.Laborparaméterek .....	31
4.2.6.Radiológiai paraméterek .....	31
4.2.7.A betegek súlyossági score rendszerbe sorolása .....	33
4.2.8.Betegkövetés, esetlezárás.....	34
4.3.Mikrobiológiai vizsgálat.....	35
4.4.Statisztikai módszerek .....	36
4.5.Mikrobiológiai eredmények.....	38
4.5.1.Esetismertetés: 027 ribotípus pozitív beteg .....	38

5.EREDMÉNYEK .....	43
5.1.Epidemiológiai adatok .....	43
5.2.Immunszupprimált állapot .....	43
5.3.Relapszusos betegcsoport .....	44
5.4.Halálozási adatok.....	46
5.5.Regressziós eredmények.....	50
6.MEGBESZÉLÉS.....	52
7.KÖVETKEZTETÉSEK .....	58
8.ÖSSZEFOGLALÁS.....	60
9.SUMMARY .....	62
10.IRODALOMjegyzék.....	64
10.1.Hivatkozások .....	64
11. Saját publikációk jegyzéke (disszertációhoz kapcsolódóan).....	75
11.3.Saját publikációk jegyzéke (disszertációtól független).....	76
11.TÁRGYSZAVAK.....	77
12.KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	78

**RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

AAC:	Antibiotikum-asszociált colitis
AAD:	Antibiotikum-asszociált hasmenés
AIDS:	Szerzett immunhiányos tünetegyüttes
CDAC:	<i>Clostridium difficile</i> -asszociált colitis
CD:	<i>Clostridium difficile</i>
CDFSZ:	<i>Clostridium difficile</i> figyelőszolgálat
COPD:	Krónikus obstruktív tüdőbetegség
DM:	Diabetes mellitus
EH:	Esélyhányados
Fvs:	Fehérvérsejt
IDSA:	Amerikai Infektológiai Társaság
iv:	Intravénás
KI:	Konfidencia-intervallum
M:	Csak metronidazollal kezelt betegcsoport
M/V:	Metronidazolról vancomycinre váltott kezelési csoport
Mtsai:	Munkatársai
NNSR:	Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer
PMC:	Pseudomembranosus colitis
OEK:	Országos Epidemiológiai Központ
OR:	Odds ratio (esélyhányados)
PaLoc	Patogenitásért felelős lókus
PPI	Protonpumpa gátló
V:	Csak vancomycin kezelésben részesülő csoport

## ÁBRÁK, TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. táblázat	9. oldal
1. ábra	14. oldal
2. táblázat	15. oldal
3/a. táblázat	20. oldal
3/b. táblázat	22. oldal
4. táblázat	28. oldal
2. ábra	30. oldal
5. táblázat	37. oldal
6. táblázat	39. oldal
7. táblázat	41. oldal
8. táblázat	42. oldal
9. táblázat	43. oldal
10. táblázat	45. oldal
11. táblázat	48. oldal
3. ábra	54. oldal

## 1.BEVEZETÉS

A kórházi fertőzések közül a *Clostridium difficile*-asszociált colitis (CDAC) ellátása jelentős terhet ró napjainkban a betegekre, az egészségügyre, és a nemzetgazdaságra.

Az Országos Epidemiológiai Központ (OEK), az Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium és az Infektológiai Szakmai Kollégium 2011-ben megjelenő módszertani levelében a kórkép kezelésére két gyógyszert ajánl, a metronidazolt, illetve a vancomycint (Epinfo, 2011). A választást a klinikai kép súlyossága alapján javasolják: enyhe, vagy középsúlyos esetben *per os* metronidazolt, súlyos esetben pedig *per os* vancomycin kezelést.

A magyar módszertani ajánlás alapján részletezett tünetek, jelek, melyek súlyos fertőzésre utalnak, a következők: láz, hidegrázás, peritonitis tünetei, ileus jelei, alarmírozó laborvizsgálatok (fehérvérsejtszám  $> 15 \times 10^9/l$ , balra tolt vérkép, szérum kreatinin szint  $> 50\%$ -os emelkedése, anaemia, hypoproteinaemia, emelkedett szérum laktát szint), képalkotó vizsgálatokkal igazolt bélfali megvastagodás, bélfal körüli zsírszövet növekedés, ascites,  $> 6$  cm-es vastagbélágulat, colonoscopiával igazolt pseudomembranosus colitis.

A 2014-ben megjelent európai irányelv alapján (Debast 2014) súlyosnak minősül az a CDAC, amelyben a hasmenéshez legalább egy társul az alábbiak közül: fehérvérsejtszám  $> 15 \times 10^9/l$ , csökkent szérum albumin szint ( $< 30$  g/L), emelkedett szérum kreatinin szint ( $> 133 \mu\text{mol/L}$ , vagy  $\geq 1,5$ -szeres alap kreatinin szint emelkedés), illetve súlyosnak tekinti a kórképet a fentiek hiányában akkor is, ha a beteg  $\geq 65$  éves, súlyos krónikus betegségben szenved, intenzív osztályos felvételt igényel, vagy immunhiányos állapota van.

A halálozás az idősebb korosztályban magas, ebben a betegcsoportban azonban a betegség súlyossága a klinikai kép alapján nem mindig ítéltető meg egyértelműen. Az

időskorhoz társuló másodlagos immunszuppresszív állapot módosíthatja a fertőzések klinikai tünettanát.

Láz, hidegrázás nem minden esetben csatlakozik a CDAC súlyos kórformájához, az alarmírozó laboreltérések pedig a betegség kezdetén sem mindig észlelhetők.

A magas kockázatú betegek esetében a kezdeti klinikai kép megjelenése szintén eltérhet; immunszuppresszív kezelés, cukorbetegség, daganatos betegség, hematológiai betegség, krónikus májbetegség, mint másodlagos immunhiányos állapotok módosíthatják a fertőzés klasszikus tünettanát larvált klinikai megjelenéssel. Ezeknél a betegeknél a kezdeti, jól megválasztott terápia nagyban segíti a gyorsabb gyógyulást és csökkenti a hasmenéssel járó súlyos dehidrációs tüneteket, egyúttal megelőzheti a súlyos szövődmények kialakulását, valamint a korai halálozást.

Az érvényben lévő módszertani ajánlás alapján az enyhe és közép súlyos esetekben javasolt *per os* metronidazol kezelés olcsó, Magyarországon tabletta formájú kiszerezésben könnyen hozzáférhető, adagolása egyszerű napi 3×500 mg dózisban.

A CDAC súlyos formája *per os* vancomycinnel kezelendő, a gyógyszer Magyarországon csak injekciós formában érhető el, ezt *per os* formában kell adagolni napi négy alkalommal, és a kezelés ára többszöröse a metronidazolnak. A vancomycin kezelés mellett fokozódó vancomycin rezisztens enterococcusok kolonizációja veszélyezteti a bélflóra egységét (Al-Nassir 2008). A fentiek miatt az optimális kezelés megválasztása több szempontból fontos a betegség lefolyása, és nem utolsósorban finánciális szempontból.

A módszertani ajánlásokban kezelési szempontból szigorúan szabályozott a módosítható rizikófaktorok eliminálása, úgymint a nem indokolt antibiotikum kezelés azonnali leállítása, a motilitásgátlók tiltása, valamint a protonpumpa gátló kezelés indokoltságának felülvizsgálata.



## 2.IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2.1.A *Clostridium difficile* általános jellemzése

#### 2.1.1.A *Clostridium difficile* baktérium története

A *Clostridium difficile* (CD) egy anaerob, gram-pozitív spóraképző, toxintermelő baktérium, melyet 1935-ben Hall és O'Toole írtak le először egészséges újszülöttek normál bélflórájának tagjaként (Hall és O'Toole 1935).

A kórokozó nem szokványos tenyészhetősége miatt kapta a „difficult – difficile”, azaz „nehéz” nevet. 50 évvel később az antibiotikum-asszociált súlyos pseudomembranosus colitis (PMC) etiológiai ágenseként került felismerésre Bartlett és munkatársai által (Bartlett 1978). Napjainkban pedig már az egyik leghírhedtebb patogén, amely a nozokómiális hasmenések leggyakoribb kórokozója.

Egészséges felnőttekben a CD tünetmentes hordozása 3-5% (McFarland 2000), ez az érték a kórházban fekvő, antibiotikummal kezelt betegekben a 20%-ot is elérheti (McFarland 1989). Minél hosszabb a beteg kórházi tartózkodása, annál nagyobb a rizikója a CD hordozás kialakulásának (Kim 2010, Rubin 2001). Újszülöttekben a tünetmentes hordozás előfordulása 60-70% (Bryant 2009). Ebben az életfázisban a PMC előfordulása nem bizonyított, egyes hypothesisok ezt az enterocyták éretlenségével, a membránreceptorok toxinkötő képtelenségével, valamint a maternális antitestek toxin neutralizációjával magyarázzák (McFarland 2000). Egy éves kor után a fertőzés prevalenciája a felnőttekéhez hasonló (Eglow 1992).

A normál bélflóra baktériumai zárt láncban biztosítják az emésztőtraktus védelmét a kórokozó patogénekkal szemben, amit kolonizációs rezisztenciának neveztek el (Gronlund és mtsai 1999).

Fertőzéses eredetű entero-colitis akkor jöhet létre, ha ez a kolonizációs rezisztencia sérül. A kolonizációs rezisztencia sérülését számos tényező befolyásolhatja, CD fertőzés

esetén ezt elsősorban és leggyakrabban antibiotikum használatával hozták összefüggésbe. A CD az az elsődleges kórokozó, ami a nozokomiális antibiotikum-asszociált colitisek (AAC) 10-15%-ért felelős (McFarland 1998). A súlyos formájú CD colitis, azaz a PMC egy jól definiált klinikai entitás a 19. század vége óta, az 1950-1960-as években tetraciklin, kloramfenikol használatával (Reiner 1952, Hummel 1964), majd 1974-től clindamycin használatával hozták összefüggésbe (Tedesco 1974, **1. táblázat**).

**1. táblázat.** A *Clostridium difficile* fertőzés történeti áttekintése

1893 Finney	<b>A PMC, mint klinikai kórállapot első leírása</b>
1935 Hall és O’Toole	<i>Clostridium difficile</i> első izolálása
1943 Hamber	Guineai malacokban penicillin-asszociált colitis irodalmi közlése
1974 Tedesco	Első antibiotikum (clindamycin) asszociált colitises járvány emberben
<b>1977 Rifkin</b>	<b>Összefüggés leírása az antibiotikum-asszociált colitis, a pseudomembranosus colitis és a <i>Clostridium difficile</i> között</b>
1978 Bartlett	Toxint produkáló <i>Clostridium difficile</i> , mint enterális patogén
1980 Thelestam	Nosocomiális enterális patogén

1977-ben Rifkin két AAC-es beteg székletéből olyan toxinokat mutatott ki, melyek a hörcsögök gyors pusztulását okozták, és a szövetkultúrákra cytotoxikus hatást fejtettek ki. A toxinokat csak a CD-vel közeli rokonságban álló *Clostridium sordelli* antitoxinjaival tudták neutralizálni.

Ezek a tulajdonságok megegyeztek a hörcsögök toxin-mediált AAC-vel. Az egyik beteg orális vancomycin kezelés mellett gyorsan javult, és ezzel egyidőben a toxin eltűnt a székletből.

### ***2.1.2.A fertőzés patofiziológiája, virulenciafaktorok***

A fertőzés faeco-oralisan terjed emberről emberre a környezet közvetítésével (McFree 2009). A CD két különböző állapotot képes felvenni, a vegetatív és a spóra formát (Kelly 2008).

A kórokozó vegetatív formában képes táplálkozni, növekedni, osztódni. Ez a forma azonban rendkívül érzékeny a gyomor sósavtartalmára és a bélből kikerülve a továbbiakban csak 4-6 órát képes életben maradni. A spóra alak ezzel szemben egy igen ellenálló forma, megtalálható a bélben, felületeken, és évekig képes túlélni.

Amikor a baktérium kedvezőtlen körülmények közé kerül (magas hőmérséklet, táplálékhiány, savas környezet), azaz úgynevezett „stressz hatások” érik, fokozódik az intestinalis adherenciája, könnyen kolonizálódik az emberi bélflórában, és felveszi a spóra formátumot. Ezek a spórák a túlélésre vannak berendezkedve, rendkívül ellenállóak szárazságra, kémiai anyagokra, hőre, sugárzásra, oxigénre, akár 2 éven át (Burns 2010).

A CD két fő virulenciafaktora az „A” és „B” toxin, melyek nagyon hasonlítanak egymásra (Kuehne és mtsai 2010). A toxinokat kódoló génekben megjelenő variációk eltérő törzseket produkálnak, ezekből jelenleg 31 típust ismerünk. A legtöbb törzs mindkét toxint termeli, melyeket a patogenitásért felelős lókus (PaLoc) kódol (Rupnik 2005).

A PaLoc lókuszon kívül elhelyezkedő regulátor génben kialakult deléción eredményezte az úgynevezett harmadik, binary toxinnal rendelkező, BI/NAP-1/ribotípus 027 módosult

törzsét, amely 16-szor több „A” toxint, és 23-szor több „B” toxint produkál, ezzel többszörösére növeli virulenciáját (McDonald 2005). Pontos genetikai meghatározása és elnevezése (BI: bináris csoport, North American pulse-field gélelektroforézissel: NAP1, és 027-es ribotípus) 2005-ben történt.

Az „A” és „B” toxinok megbontják az intestinalis epithel sejtek folytonosságát, a bél falon átjutva makrofágokkal és keringő perifériás mononuclearis sejtekkel lépnek kapcsolatba (Pothoulakis 2000), majd IL-8 és TNF-alpha felszabadulását hozzák létre. Az „A” toxin apoptosist is indukál, ezzel blokkolja a gazdaszervezet immunrendszerét (Modi és mtsai 2011).

Említésre méltó továbbá a surface layer protein (Ausiello 2006) és a baktérium flagella (Tasteyre 2001), melyek a kolonizációban, a gazdaszervezet gyulladási immun-és antitest válaszában kialakításában, illetve a chemotaxisban és a penetrációban játszanak döntő szerepet.

### ***2.1.3.A Clostridium difficile fertőzések epidemiológiája***

#### *2.1.3.1.Nemzetközi adatok*

A CD a PMC-ek 90-95%-ában (Bartlett 1994), az AAC-ek 60-75%-ában, és az AAD 20-30%-ában tehető felelőssé etiológiai ágensként (Gerding 1995, McDonald 2006). Az USA-ban nem kötelezően jelentendő fertőzés, ezért az epidemiológiai adatok hiányosak. Kanadai kórházakban végzett felmérések alapján az 1997-ben észlelt előfordulás (3,8/10.000 ápolási nap) 2005-ben 9,5/10.000 ápolási napra emelkedett (Miller 2002 2006).

Németország egyes területein a 2002-ben előforduló 1,7 - 3,8 eset/100.000 2006-ra 14,8/100.000-re emelkedett (Burckhardt 2008). Spanyolországban a 65 évesnél idősebb korosztály CD fertőzés miatti kórházi kezelések száma megháromszorozódott 1997-2005 között (Soler 2008). Az amerikai halálozási adatok is markáns emelkedést

jeleztek 1999 és 2008 között (793-ról 7483-ra); a 2007-ben életkorhoz igazított halálozási arány 2/100.000-ről 2008-ra 23/100.000-re emelkedett (Minino 2011).

2002-ben a binary toxint termelő virulens BI/NAP-1/ribotípus 027 törzs árasztotta el Quebec 12 kórházát és Kanadát, ahol az incidencia 22,5 eset/100.000 kórházi felvétel volt (Loo 2005). A 2002-től egészen 2006-ig lezajló, súlyos lefolyású járványok során ez a virulens törzs fordult elő az esetek 67-82%-ában.

2010-ig a törzs tovább terjedt 40 USA államra (McDonald 2005), 7 kanadai tartományra (Eggertson 2006), és felbukkant Európa egyes részein (Warny 2005), valamint Japánban (Kato 2007) is.

A területen szerzett CD fertőzések esetek száma még kevésbé követhető, mint a kórházi előfordulás. Az USA-ban, Kanadában és Európában a területen szerzett esetek számát 20-27%-ra becsülik, amely 20-30 eset/100.000 fő incidenciát jelent (Wilcox 2008, Kutty 2010, Lambert 2009). Az epidemiológiai adatok világszerte nem összevethetőek, mert sok országban továbbra sem kötelezően jelentendő a fertőzés.

Az Angliában működő Egészségvédelmi Ügynökség 2007. április 1- től hozta létre az alapellátásban előforduló CD fertőzések országos nyilvántartását.

A jelentett adatok alapján látható, hogy míg 2007-ben (ami nem teljes év) 42.631 esetet jelentettek a háziorvosok, 2012-ben ez a szám már csak 14.987 eset volt, azaz közel harmadára csökkent a fertőzések esetek száma. A 2013-as év első negyedében már csak 3411 esetet regisztráltak, ami éves viszonylatban 10.233 becsült eset, azaz Angliában további esetszámcsökkenés várható ([www.hpa.org.uk](http://www.hpa.org.uk)).

### *2.1.3.2. Magyarországi adatok*

Magyarországon 1986 és 2009 között összesen négy CDAC járvány zajlott (2001, 2003, 2004, 2009). Urban és munkatársai már 2001-ben arról számoltak be, hogy 65 *Clostridium difficile* (*C. difficile*) izolátumból a leggyakrabban előforduló (39%) toxigén típus a PCR ribotípus 087 volt, binary toxin nem fordult elő (Urban 2001). Ugyanez a munkacsoport 2003-ban 112 *C. difficile* izolátumból két esetben igazolt binary toxint, mindkét eset területen szerzett fertőzésből eredt (Terhes 2004). Magyarországon 2004-2008 között évente átlagosan 43,8 CDAC esetről számoltak be. Ebben a négy évben az átlagos morbiditás 0,4/ 100 000 fő, az átlagos letalitás pedig 0,9% volt. A 2009-2010-es években az átlagos éves morbiditás (2,1/ 100 000 fő) és a letalitás (1,9%) tovább növekedett.

Terhes és kollégái 2008-ban mutatták ki az első kórházban előforduló *C. difficile* PCR ribotípus 027-t egy systemas lupus erythematosus autoimmun betegségben szenvedő betegből, az eset halálos kimenetelű volt (Terhes 2009). 2010-ben már 9 kórházi járványt regisztráltak, PCR 027 ribotípusú törzset három járványban sikerült igazolni ([www.oek.hu](http://www.oek.hu)). Országunkban 2011. január 1. óta érvényben lévő módszertani ajánlás alapján a betegség bejelentésre kötelezett (Epinfo, 2011).

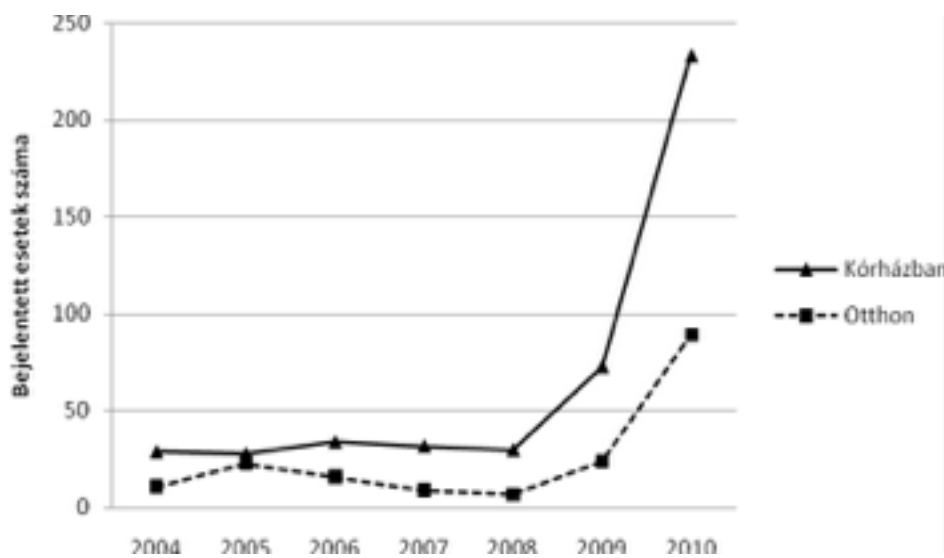
A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer adatai alapján a 2012-es évben a sporadikus esetek száma 4506 volt (84 kórházból), a halálozás 22,3%. 2011-ben a járványok száma 20-ra, 2012-ben 21-re emelkedett. A kórokozó PCR-ribotípusainak megoszlásáról azonban nem áll rendelkezésre pontos nemzeti adat (Epinfo 2012).

Egy újabban megjelent magyar közleményben a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetének adatai alapján 2010 és 2011-ben, különböző hazai laboratóriumból kapott hasmenésben szenvedő betegekből izolált *C. difficile* törzseken elvégzett ribotípus meghatározás során a vizsgált 601 és 699 *C. difficile* törzs 30,41%-a illetve 50,2%-a bizonyult hypervirulens törzsnek, mely vizsgálat jól tükrözi a hazánkban előforduló virulens, 027-es ribotípus törzs növekvő tendenciáját (Nagy 2014).

A magyar adatok az OEK által frissített Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszeren keresztül érhetőek el 2009 óta ([www.oek.hu](http://www.oek.hu)). 2009-2010-ben statisztikailag kis esetszám került bejelentésre. 2011-ben 1798 beteg 1803 CDAC fertőzés esetét jelentették (1. ábra).

Az éves jelentésben az átlagos intézményi esetszám 26 volt, az incidencia 12,1/100.000 ápolási nap volt, a legmagasabb incidencia a Dél-Alföldön (18,7), a legalacsonyabb Észak-Magyarországon volt a jelentett esetek száma alapján.

A kórházi fertőzések mellett az otthon szerzett fertőzések száma is emelkedő tendenciára utal. A surveillance rendszerben a relapszusok számáról nem tettek említést, így a pontos magyarországi CDAC relapszus incidencia nem ismert.



1. ábra. 2004-2010 között Magyarországon bejelentésre került *Clostridium difficile* enteritis infectiosa esetek száma (átemelve: Epiinfo, 2011)

#### 2.1.4.A *Clostridium difficile* fertőzésre hajlamosító rizikótényezők

A CD fertőzés rizikófaktora eltérőek a nem relapszusos és a relapszusos csoportokban, illetve a területen szerzett és a kórházi fertőzésekben. Egyes betegségekben szenvedők kiemelt target csoportjai a CD fertőzéseknek.

##### Nem relapszusos csoport

Legfőbb rizikó a 2 hónapon belüli antibiotikum használat. Minden *antibiotikum* okozhat CD fertőzést, bármilyen dózisban; leggyakrabban a clindamycin, a cephalosporinok, valamint a széles spektrumú penicillinek jönnek szóba (**2. táblázat**).

Újabban a fluoroquinolonok kerültek előtérbe (Pepin 2005), melyek túlzott használata igazolódott a binary toxint termelő virulens BI/NAP-1/ribotípus 027 törzs okozta járványok hátterében (McDonald 2005).

Egy nemzetközi felmérés 2005-ben elemezte, hogyan hat a szigorított és ellenőrzött antibiotikum rendelés a CD fertőzések előfordulására (Davey 2005); több tanulmány szignifikáns csökkenést igazolt a fertőzések incidenciájában.

Carling munkacsoportja (Carling 2003) azt vizsgálta, a fertőzések gyakoriságán hogyan módosít az antibiotikum választás, a kezelés hossza és a parenteralis-oralis váltás a 3. generációs cephalosporinokra fókuszálva. A 6 éves vizsgálati időszak alatt az egységes napi dózismennyiséget 24,7-ről 6,2-re sikerült csökkenteni (1000 betegnapra vonatkoztatva), ami szignifikáns csökkenés volt, és egyúttal szignifikánsan csökkentette a CD fertőzések számát ( $p = 0,002$ ).

#### **2. táblázat.** *Clostridium difficile* fertőzés és az antibiotikumok rizikó gyakorisága

Gyakori összefüggés	Eseti összefüggés	Ritka összefüggés
Fluoroquinolonok	Makrolidok	Aminoglicozidok
Clindamycin	Trimethoprim-sulfamethoxazol	Tetracyclinek



Széles spektrumú penicillinek		Metronidazol
Széles spektrumú cephalosporinok		Vancomycin

Az idősebb, *65 év feletti életkor* a másik leggyakoribb rizikófaktor (McDonald 2006).

A *protonpumpa gátló (PPI) kezelést* egyre erősödő rizikó faktorként kezeli a szakirodalom.

A 2012-ben közölt első metaanalízis az 1990-2010 közötti időszak tanulmányait elemezte, amibe közel 300.000 beteget vontak be. A betegek legalább 3 hónapig szedték a PPI-t az első CD fertőzést megelőzően. A metaanalízis értékelése alapján azt találták, hogy a PPI kezelés szignifikánsan növelte a CD incidenciáját (Sailajah 2012).

A *prolongált kórházi kezelés* során könnyebben akvirálható a fertőzés másik betegtől, ami a rizikót tovább növeli (McFarland 1989), mivel a kórokozó akár 40 napig is képes megmaradni a fertőzött beteg kórtermében a beteg hazabocsátása után (Hurley 2002).

Kéthetes kórházi ápolásban részesültek esetében a becsült CD incidencia 13%; több, mint 4 hetes kezelés esetén az incidencia akár 50% is lehet (Clabots 1992). A rizikó átlagosan 20 napos kórházi tartózkodás után válik jelentőssé.

A *daganatos betegségben szenvedők kemoterápiás kezelésének* rizikó szerepét részben a terápia neutropeniát okozó hatásával magyarázzák (Gorschluter 2001). *Végstádiumú veseelégtelenségben* szenvedő betegeknél emelkedett CD fertőzés incidencia észlelhető (Rodney 2010). *Gastrointestinalis műtétek után*, valamint nasogastricus szondák alkalmazása mellett fokozottabb a rizikó CD fertőzésre. Egy amerikai áttekintő tanulmány (Zerey 2007) elemezte 1999 és 2003 között az USA 37 államából származó 997 kórház adatát, amely 1.600.000 hasi sebészeti műtéten átesett beteg dokumentációját vizsgálta CD fertőzés incidenciájára vonatkozóan. Azt találták, hogy a

gyomor-, vékony- és vastagbél-rezekción átesett betegeknél magasabb a CD fertőzés előfordulása, a kórházi ápolási idő megnyúlik 16 napra, és a halálozás rizikója háromszorosára növekszik. Az *intenzív osztály* sajátos helyzetéből adódóan komoly rizikótényező a CD fertőzésekre (Cohen 2010). Súlyos krónikus alapbetegség, immunszupprimált állapot mellett gyakrabban fordul elő a fertőzés (Bauer 2011). A tüdő, szív- és májtranszplantáció gyakran jár együtt hypogammaglobulinaemiával, a csökkent immunválasz ezekben a betegeknél a CD fertőzés előfordulását ötszörösre emeli (Munoz 2007). Egy közelmúltban publikált, 15 évet átfogó retrospektív, teljes USA kórházi hazabocsátásokat feldolgozó tanulmány azt igazolta, hogy igen erős korreláció van a kórházi pneumonia és influenza miatt kezelt betegek és a CD fertőzés előfordulása között, melynek szezonalitása a téli hónapokra esik, de háttérben egyesek felvetik az antivirális influenzakezelés, az antibiotikumok és a bélflóra egymásra hatását (Brown 2013).

Egyes tanulmányok arra utalnak, hogy a HIV fertőzött betegeknél fokozott a CD fertőzésre való hajlam, melyet immunszuppresszív állapotuk, antibiotikum kezelésük és a gyakori kórházi kezelések száma magyarázhat (Sanchez 2005).

#### ***2.1.5. A relapszus fogalma, előfordulása, rizikófaktora***

Relapszusról beszélünk, ha a hasmenés ismétlődése az előző fertőzéstől számított 8 héten belül, legalább 3 napos tünetmentes periódus és a komplett kezelés befejezése után jelentkezik (Surawicz 2013, Kuijper 2006), más egyéb ok kizárása mellett.

Európában eltérő incidenciák figyelhetők meg: Franciaországban, Svájcban és Németországban alacsonyabb (1-14%), míg Hollandiában (16-22%), Írországon ez az érték még magasabb

(18-36%) (Vardakas 2012). A relapszussal járó CD fertőzés rizikótényezői nem térnek el élesen a nem relapszusos csoporttól. Az első CD fertőzéses esemény azonban hajlamosít

relapszusra. Az első relapszus az irodalmi adatok szerint a betegek 25%-ában fordulhat elő (Louie 2011), míg a második relapszus lehetősége akár 45-65% is lehet (McFarland 2002).

Vardakas 2012-ben megjelent összefoglaló tanulmánya 10 év relapszusainak irodalmi anyagát dolgozta fel. A relapszusok megjelenése eltérő gyakoriságot mutat kezelési formánként: metronidazol esetében 27,1%-ot, vancomycin kezeléssel pedig 24%-ot. Az újabban bevezetésre kerülő fidaxomicin kezelés után a relapszusok száma csökkenthető (14,1%). Az immunszupprimált állapotok közül relapszusra hajlamosító tényező lehet a cukorbetegség (Jung 2011).

#### ***2.1.6.A Clostridium difficile colitisek súlyossági mutatói***

A CD fertőzés kezelésének kiválasztásakor döntő a beteg állapota. A kezdeti állapot megítélése, a gyógyszerválasztás hatással van a kimenetelre.

A súlyosság megítélésére számos próbálkozás született az infektológia szakterületén, és interdiszciplináris együtt gondolkozással. A 2009-es európai irányelv a súlyosság kérdésének eldöntését 4 kategória együttes értékelésére alapozta (Bauer 2009).

A fizikális status során a 38,5 C° feletti láz, a lázas állapottal egyidőben megjelenő hidegrázás, haemodinamikai instabilitás, peritonitis klinikai jelei és a hányással járó renyhe bélhangok megjelenése kerültek ebbe a kategóriába besorolásra. A laborparaméterek közül a fehérvérsejtszám (> 15 G/L), a szérum kreatinin szint (az alapérték több mint 50%-os emelkedése) és a szérum laktát emelkedése figyelmeztet súlyos kór állapot kialakulására. Újabb adatok a szérum albumin szint 30 g/L érték alatti értékét is figyelmeztető jelnek tartják (Chakra 2012), valamint az új irányelvben (Debast 2014) módosult a szérum kreatinin szint változásának értéke (> 133 µmol/L, vagy  $\geq 1,5$ -szeres az alap kreatinin szint emelkedés).

Képpalkotó vizsgálatok során a béltágulatra (> 6 cm) és a más okkal nem magyarázható ascitesre hívták fel a figyelmet, pseudomembranosus colitis colonoscopias képe egyértelműen igazolja a súlyos formát.

A fizikális status, a laborparaméterek, a képpalkotó vizsgálatok meghatározott, súlyozott eltérései mellett az új irányelvbe beemelésre került továbbá a kórképet súlyosbító önálló rizikófaktorként a beteg életkora ( $\geq 65$  év), a párhuzamosan fennálló súlyos krónikus betegsége, intenzív osztályos ellátási igénye, vagy immunhiányos állapota, melyek a beteg holisztikus megítélését segítik és terelik a súlyos megjelenési forma irányába a gondolkozást.

## ***2.2. Kezelési protokollok***

Európszerte rendelkezünk irányelvekkel, melyek az országok helyi sajátágaival összhangba hozva tartalmazzák a kezelési protokollokat. Az európai CD fertőzés kezelésének irányelvét napjainkban frissítették (Debast 2014) az 1978-tól megjelent irodalmi adatok, a Cochrane irodalmi adatbázis adatainak összefésülésével. Az Amerikai Infektológiai Társaság (IDSA) ajánlása 2010-ben látott napvilágot (Cohen 2010).

Magyarországon a CDAC ellátásának módszertani levele 2011-ben, azaz az első európai irányelv (Bauer 2009) megszületése után két évvel jött létre.

A **3. táblázat** a 2009-2014 között létrejött három (európai, amerikai, magyar) ajánlást veti össze a fertőzés súlyossági formáira lebontva. A magyar ajánlás mind dozírozásban, mind ajánlási szintek megjelölése hiányában eltér a nemzetközi ajánlásoktól.

### ***2.2.1. Relapszus nélkül járó CDAC kezelése***

A relapszus nélkül járó első CDAC eseményre vonatkozó kezelések összefoglalását mutatja a **3/a táblázat**. Enyhe és középsúlyos fertőzésben csak a metronidazolra rendelkezünk "A" szintű evidenciával; a "B" evidenciaszintnek megfelelő gyógyszeres kezelések közé tartozik a *per os* vancomycin (B-I), vagy a fidaxomicin (B-I). Az amerikai ajánlás csak "A" evidenciaszintet említ ebben a betegcsoportban, metronidazol formájában. A relapszus nélkül megjelenő CD fertőzés enyhe formájában az amerikai és magyar ajánlás a kezelés időtartamát 10-14 napban jelöli meg, az európai ennél rövidebb, és határozottabb, 10 nap.

A *per os* nem kezelhető esetekben a parenteralis metronidazol az első választás az európai irányelvnek megfelelően.

A nemzetközi ajánlások jelentős különbséget mutatnak a *súlyos formák* gyógyszeres kezelésére vonatkozóan. A korábban megjelent amerikai ajánlás még nem tartalmazza a fidaxomicint, melyet az idei európai ajánlás 2×200 mg *per os* napi dózisban ajánl (B-I) az "A" evidenciával rendelkező 4×125 mg *per os* vancomycinnel szemben. A *per os* nem kezelhető esetekben a parenteralis metronidazol és a rectalisan/nazogasztrikus szondán át adható, emelt dózisé (4×500 mg) vancomycin kezelések evidencia szintje B-II és B-III az európai kezelési protokollban; az amerikaiban ez a kezelési mód csak C-III evidenciaszintet képvisel.

**3/a. táblázat.** *Clostridium difficile* gyógyszeres kezelési protokollok (relapszus nélkül): európai (2014), magyar (2011) amerikai (2010) ajánlás

<b>RELAPSZUS NÉLKÜL</b>				
<b>Klinikai kép</b>	<b>Javasolt terápia “A” evidencia</b>	<b>Javasolt terápia “B” evidencia</b>	<b>Po. nem kezelhető “A” evidencia</b>	<b>Po. nem kezelhető “B” evidencia</b>
Enyhe fertőzés	<b>Európai ajánlás</b> <b>IDSA ajánlás</b> metronidazol po.	<b>Európai ajánlás</b> vancomycin po. vagy fidaxomicin po.	<b>Európai ajánlás</b> metronidazol iv	
	<b>Magyar ajánlás</b> metronidazol <i>per os</i>			
Súlyos fertőzés	<b>Európai ajánlás</b> vancomycin po.	<b>Európai ajánlás</b> fidaxomicin po <b>IDSA ajánlás</b> vancomycin po	<b>Európai ajánlás</b> metronidazol iv.	<b>Európai ajánlás</b> metronidazol iv. + vancomycin <i>per rectal</i> és/vagy emelt dózisú vancomycin po. vagy NG szondán
	<b>Magyar ajánlás</b> vancomycin po emelt dózisban		<b>Magyar ajánlás</b> metronidazol iv. + nasogastrikus vancomycin + vancomycin <i>per rectal</i>	
Komplikált súlyos fertőzés,	<b>Európai ajánlás</b> vancomycin po.	<b>Európai ajánlás</b> vancomycin po. emelt dózisban	<b>Európai ajánlás</b> metronidazol iv.	<b>Európai ajánlás</b> metronidazol iv. + vancomycin <i>per rectal</i> és, vagy emelt dózisú vancomycin po. vagy NG szondán

### **2.2.2. Relapszussal járó CDAC kezelése**

A relapszussal járó esetek kezelését a **3/b táblázat** foglalja össze. A kezelés eltér az amerikai ajánlástól Európában az egyszeres relapszussal járó ellátás tekintetében, mert

utóbbiba beemelésre került a vancomycinnel azonos B-I evidencia szintet képviselő fidaxomicin is. A legújabb európai ajánlás alapján még nincsen elegendő “A” evidencia szintet képviselő gyógyszer csoport ebben a szintben.

A többszörös, azaz több, mint 1 relapszussal járó CDAC kezelésében az európai ajánlás alapján B-II evidencia szintnek megfelelően választható a fidaxomicin és a vancomycin egyaránt. Újdonság továbbá, hogy ebbe az ajánlásba a nem gyógyszeres kezelési javaslat közé bekerült a széklet transzplantáció “A” evidencia szinttel.

**3/b. táblázat.** *Clostridium difficile* gyógyszeres kezelési protokollok (relapszussal): európai (2014), magyar (2011) és az amerikai (2010) ajánlás

<b>RELAPSZUSSAL JÁRÓ ESETEK</b>			
<b>Klinikai kép</b>	<b>Javasolt terápia “A” evidencia</b>	<b>Javasolt terápia “B” evidencia</b>	<b>Per os nem kezelhető esetekben</b>
1. relapszus (enyhe vagy súlyos forma)	<b>IDSA ajánlás</b> Ugyanaz, mint az első esemény terápiája	<b>Európai ajánlás</b> fidaxomicin po. vagy vancomycin po.	Megegyezik a relapszus nélküli csoportban javasoltakkal
	<b>Magyar ajánlás</b> Megegyezik a relapszus nélküli csoportban javasoltakkal		
2., illetve többszörös relapszus		<b>Európai ajánlás</b> fidaxomicin po. vagy vancomycin po. majd lépítő és/vagy pulzus terápia <b>IDSA ajánlás</b> vancomycin po. lépítő és/vagy pulzus terápia	Megegyezik a relapszus nélküli csoportban javasoltakkal
	<b>Magyar ajánlás</b> vancomycin po. Emelt dózisban, majd fokozatos csökkentéssel 2 hét alatt elhagyva a kezelést/vagy intermittálva		



### **3.CÉLKITŰZÉSEK**

1. A CDAC-ben szenvedő betegek napi követése, konzultációja a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet fekvőbeteg ellátó osztályain.
2. A betegek súlyossági csoportba sorolása, rizikófaktorok, immunszupresszív állapotok feltérképezése, valamint a súlyossági besorolás alapján az irányelveknek megfelelő antibiotikum kezelés kiválasztása, indítása.
3. Összefüggés vizsgálata a súlyos formában fennálló rizikófaktorok, immunszupresszív állapotok és a terápiás hatékonyság között; van-e olyan független prediktív faktor, amely önmagában alarmizáló tényező lehet súlyos kórállapotra vonatkozóan.
4. Összefüggés keresése a súlyossági score, a rizikófaktorok, az immunszupresszív állapot, a kezelés módja és a halálozás között.

## 4.MÓDSZEREK (BETEGCSOPORTOK, VIZSGÁLATI MINTÁK)

### *4.1.Esetdefiníciók*

Az újonnan, 2014-ben megjelent európai ajánlásra, valamint a 2011-es magyarországi ajánlásra alapozva a következő esetdefiníciókat alkalmaztuk (Debast, 2014):

Nosocomialis fertőzés – a tünetek megjelenése a kórházi felvételtől számított 48 óra után, és/vagy a hazaengedést követő 4 héten belül jelentkezik.

Terápiás válasz – hatékony az antibiotikum kezelés akkor, ha csökken a székletürítés számának gyakorisága, vagy javul a széklet konzisztenciája, a súlyossági paraméterek csökkennek, valamint nincs olyan újabb tünet, mely rosszabbodásra utalna.

Immunszupprimált status – másodlagos immunszupprimált beteg, akinél a következő betegségek egyike áll fenn: diabetes mellitus, autoimmun betegség, krónikus hepatitis, a hasmenését megelőzően 1 hónapon belül immunszuppresszív terápiában részesült.

Enyhe, középsúlyos CDAC – általában a vizes hasmenés az egyetlen tünet.

Súlyos CDAC – a magas számú (napi > 6) székletürítéssel járó hasmenés klinikai tünetei mellett egyéb, társuló súlyosbító klinikai tünetek úgymint láz, dehidrációs tünetek, valamint egyes laboratóriumi eltérések és súlyos radiológiai jelek megjelenése (részletezve lásd lejjebb).

Relapszus – az első eseményt követő, visszatérően jelentkező fertőzés kiújulása a komplettált antibiotikum kezelést követően, 2 napos tünetmentesség után, az első esemény kialakulásától számított 8 héten belül.

Haláleset – akkor tekintettük a haláleset és a CDAC fertőzés közötti kapcsolatot ok-okozati összefüggésnek, amikor a beteg a CDAC kezelés kapcsán hunyt el a kezelés első napjától számított 30 napon belül, illetve 30 nap után, ha a boncolás során a PMC egyértelműen igazolódott, és a halál bekövetkezte a beteg CDAC miatti ápolási periódusában történt.

A 30 napon túli halálesetet nem tekintettük a CDAC közvetlen következményének, ha a boncolás a CDAC patológiás jeleit kizárta, vagy boncolás hiányában a kezelőorvos más halálokat jelölt meg.

#### ***4.2.A Clostridium difficile figyelőszolgálat működése***

A dolgozat a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet fekvőbeteg osztályain megjelenő összes CD fertőzéssel kezelt felnőtt beteg adatait dolgozta fel 2012. január 1 - 2013. június 30. közötti időszakra vonatkozóan. A betegek beválogatását és adatfeldolgozását a kórházunkban 2012. január 1-től működő *Clostridium difficile* figyelőszolgálat (CDFSZ) tevékenységére, nyilvántartott adataira alapoztuk. A szolgálatban infektológus szakorvos, infektológus rezidens/szakorvos jelölt, a beteg osztályos kezelőorvosa, infektókontroll orvos és infektókontroll nővér dolgozik. A betegek kezelése azokon az osztályokon történt, ahol a fertőzést a betegek akvirálták. A legtöbb beteget belgyógyászati osztályokon kezelték, emellett előfordult fertőzés tüdő-, krónikus ápolási, urológiai, fertőző, sebészeti és végtagsebészeti, idegyógyászati, reumatológiai és rehabilitációs osztályokon. A betegeket a kezelő osztályok szakszerűen, az infektókontroll szabályainak megfelelő módon különítették el, üres, izolációs kórterem hiányában kohorsz izolációval.

A figyelőszolgálat vezető infektológus szakorvosa 2011-ben 3 hónapig aktívan részt vett egy angliai egyetemi kórházban már évek óta eredményesen működő *C. difficile* figyelőszolgálat munkájában és szerzett tapasztalatokat. Az általuk sikeresen

alkalmazott és a gyakorlatban bevált módszer magyarországi adaptációja képezte súlyossági beteg állapot besorolási rendszerünket (később részletezve), mely jól illeszkedett a magyarországi 2011-es *C. difficile* fertőzés módszertani ajánláshoz.

#### ***4.2.1. Hasmenés észlelése, CDAC igazolása***

A kórházi osztályokon kezelt betegeknél jelentkező hasmenéses tünet jelentkezésekor a helyi kórházi infekciókontroll szabályoknak megfelelően kötelező minden esetben székletvizsgálatot kérni. CD fertőzésre hajlamosító tényezők és rizikók alapján a szabálykönyv előírásainak megfelelően a beteg kezelőorvosának székletvizsgálatot kell kezdeményeznie CD toxin, antigén és tenyésztés irányában is.

A székletminta pozitívása (antigén és toxin együttes jelenléte, lásd mikrobiológiai vizsgálat fejezetben) esetén a mikrobiológiai labor azonnal értesítette a kórház infekciókontroll szolgálatát/ orvosát, aki jelezte az infektológus szakorvosnak, hogy új CD fertőzött beteg van a kórház meghatározott fekvőbeteg osztályán.

#### ***4.2.2. Betegértékelés a figyelőszolgálat orvosa által, első összefoglaló***

A CDFSZ szakorvosa és egy infektológus rezidens orvos/szakorvos jelölt hétköznapiokon, nappali műszakban 2 órán belül felkereste a beteget az ellátó osztályon. Kivételt képzett ez alól, ha a betegnél a klinikai tünetek, jellegzetes laborparaméter (jelentősen emelkedett fehérvérsejtszám, leukemoid reakció) alapján ribotípus jelenléte merült fel; ekkor szolgálatunk azonnali betegágy melletti konzultációt biztosított. A figyelőszolgálat az első észlelés során rögzítette a beteg személyi adatait, komorbiditásait, megelőző rizikótényezőit.

A dolgozat 164 CD fertőzésben szenvedő beteg adatait dolgozta fel. Az adatgyűjtés a CDFSZ adatlapjairól történt. Külön csoportot képeztünk a *nem relapszusos és a relapszusos betegek* között, illetve ezeken a csoportokon belül szétválasztottuk a CD fertőzéshez kapcsolódó haláleseteket.

#### **4.2.3.Súlyossági score - szempontok**

A beteg gyógyszeres kezelésének megválasztását a betegség súlyossága határozza meg.

Az evidenciák alapján, a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően enyhe, vagy középsúlyos állapotban *per os* metronidazol, súlyos állapotban *per os* vancomycin az elsőként választandó szer. Figyelőszolgálatunk az angliai mintára kialakított súlyossági score rendszerbe a Bristol skála segítségével monitorozott napi székletszám súlyosfokú emelkedését (> 6), az emelkedett fehérvérsejtszámot (> 15 G/l), a szérum albumin szint csökkenését (< 25 g/L), a szérum kreatinin szint akut emelkedését, lázas állapot megjelenését (>38,3 C°), valamint a súlyos, jellegzetes radiológiai eltéréseket emelte be. A paraméterek mindegyike 1-1 pontot ért, melyek összegzésre kerültek (**4. táblázat**).

**4. táblázat.** *Clostridium difficile* figyelőszolgálat napi követőlap (Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet)

Súlyossági score pontok		Dátum			
Fvs > 15 G/l	1 pont	Kezelés napjai	0.	1.	2.
Albumin < 25 g/L	1 pont	Fehérvérsejtszám (G/l)			
Kreatinin szint akut emelkedése	1 pont	Szérum albumin			
Széklétszám > 6/nap	1 pont	CRP			
Testhő > 38,3C°	1 pont	Szérum kálium			
Súlyosfokú radiológiai jelek	1 pont	Szérum kreatinin			
Összesen maximum: 6 pont		Székletek száma/nap			
		Bristol skála			
<b>Score értékelés:</b>		<b>Terápia indítás</b>			
Enyhe, közepsúlyos forma: 0-2 pont		3×500 mg metronidazol <i>per os</i>			
Súlyos forma: 3-6 pont		4×125 mg vancomycin <i>per os</i> .			

#### 4.2.4. Bristol skála

A híg székürítés objektív megítélésére 1997-ben (Heaton and Lewis, 1997) hozták létre a Bristol skálát (**2. ábra**). A széklet osztályozó nevét a Bristol Egyetemről kapta, először a Skandináv Gastroenterológiai Szaklapban publikálták (Lewis és Heaton, 1997). Eredetileg a széklet ürülési sebességének megítélésére szolgált a vastagbélben.

A skála értékelését több alkalommal változtatták. A skála alkalmazása a beteg és orvosának közös kommunikációját segíti. A képes székletskála útmutató 1-7 közötti fokozatokban jellemzi a széklet állagát. Az 1-es és 2-es típus a székrekedéses, a 3-4-es

forma a normál állagú székletet, az 5-7-es típus hasmenéses székletet jelent. A skála alkalmazásának javaslata bekerült a CDAC beteg kezelésének európai és magyar protokolljába is, ahol a fertőzött betegek székletürítésének követésére javasolják. (Bauer és Kuijper, 2009).

A súlyossági markerek között szerepel a hasmenéses székletürítés számának növekedése (> 6/nap), mely pontos monitorozásához elengedhetetlen ennek az objektív skálának a használata.

#### ***4.2.5.Laborparaméterek***








A nemzetközi felmérések eredményeinek megfelelően, a 2014-es európai ajánlásban is részletezett prognosztikai mutatók alapján a súlyossági mutatók közé az emelkedett fehérvérsejtszámot (> 15 G/l), az akutan emelkedett szérum kreatinin szintet, illetve a csökkent szérum albumin szintet (< 25 g/L) soroltuk. Mindhárom laborparaméter fent jelzett eltérése (magas evidencia szinten) jellegzetes prognosztikai markere a súlyos CDAC megjelenésének. A fehérvérsejtszám magas értéke ribotípus jelenlétét veti fel, mely az első figyelmeztető jele lehet a binary toxint produkáló clostridium törzsnek. Ezt az eltérést score rendszerünk külön nem választotta szét; az extrém fehérvérsejtszám emelkedés mellett megjelenő klinikai kép volt a döntő abban, hogyan értékeljük ezt az önálló eredmény kiugrást.

#### ***4.2.6.Radiológiai paraméterek***

A CDAC súlyossági tényezői között radiológiai szempontból a következő eltérések sorolhatók fel:

- o röntgenvizsgálattal igazolt vastagbélágulat (> 6 cm),
- o képalkotó eljárással kimutatott bélfali megvastagodás,

- a bélfal körüli zsírszövet megvastagodása, vagy más okkal nem magyarázható ascites

Típus	Leírás	Kép
1	Különálló, kisméretű bogyók (nehéz üríteni). Székrekedésre utaló széklet.	
2	Hurkaszerű, felszíne göröngyös. Székrekedésre utaló széklet.	
3	Formált, hurkaszerű, felszíne strukturált, normál széklet.	
4	Formált, virsliszerű, képlékeny, felszíne sima. Normál széklet.	
5	Lágy amorf, darabos, széle jól körülhatárolt (könnyű üríteni) Hasmenéses széklet.	
6	Részben híg, részben darabos, pépszerű széklet. Hasmenéses széklet.	
7	Vizes, nincs szilárd része, teljesen folyékony. Kifejezetten hasmenéses széklet.	



2. ábra. Bristol skála. A szöveg és a skála eredeti forrásból átemelve: Lewis SJ, Heaton KW, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1997; 32(9):920–924.

#### **4.2.7. A betegek súlyossági score rendszerbe sorolása**

A súlyossági score besorolás alapján két állapotformát különböztettünk meg, 0-2 pontértékű score esetén az enyhe/középsúlyos, 3-6 pontértékű score esetén pedig súlyos formába soroltuk a betegeket. Az enyhe és középsúlyos állapotú betegeknél az első választásként javasolt metronidazol vancomycinre történő váltását javasoltuk, ha a beteg állapota, klinikai tünetei 3 napon belül nem változtak, a beteg az elsőként javasolt antibiotikum kezelésre nem reagáltak, vagy rosszabbodást észleltünk állapotukban.

Kórházunkban a vizsgált periódusban sem széklettranszplantációt, sem fidaxomicin kezelést nem alkalmaztunk. Az értékelés során a betegeket gyógyszeres kezelésük alapján 3 csoportra osztottuk: az 1. csoportot metronidazol kezelésben (M), a 2. csoportot a váltott kezelésben (metronidazolról vancomycinre, M/V), a 3. csoportot a vancomycin (V) kezelésben részesült betegek alkották.

A beteg adatainak áttekintése és a fizikális vizsgálat után a súlyossági score besorolás alapján figyelőszolgálatunk javaslatot tett az optimális, elsőként választandó terápia megkezdésére. A kezelés indításának javaslata mellett minden egyes alkalommal javasoltuk, hogy a beteg feleslegesen egyéb antibiotikum kezelésben, protonpumpa gátló kezelésben – mint kiemelt rizikótényezők – ha lehetséges alapbetegségeinek, állapotának megfelelően, ne részesüljön tovább. Figyelőszolgálatunk a beteg score besorolását egy alkalommal végezte el, amikor értesült a mikrobiológiai labor riasztása során a beteg fertőzéséről, mely besorolásra támaszkodva adtunk terápiás javaslatot a kezelőorvosnak.

#### ***4.2.8. Betegkövetés, esetlezárás***

A kezelési protokoll indítása után a CDFSZ rezidens orvosa és a kezelőorvos együttesen konzultáltak a beteget napi gyakorisággal, szükség esetén a figyelőszolgálat szakorvosának véleményét újra kikérve. Állapot romlás esetén, székletszám perzisztáláskor, átlagosan 3 nap után elmaradó terápiás válasz esetén terápiamódosítást javasoltunk.

A kezelés végén a figyelőszolgálat infektológus szakorvosa esetlezárás során véleményezte a további szükséges tennivalókat, otthonra javasoltakat, és a kezelés hosszát a kórházi elbocsátás előtt.

#### ***Rizikócsoportok, hajlamosító tényezők***

A CDAC-re hajlamosító rizikótényezők közül a következőket emeltük ki:

1. Életkor > 65 év
2. Komorbiditás
3. PPI szedés a CDAC-t megelőző 1 hónapon belül
4. AB szedés a CDAC-t megelőző 2 hónapon belül
5. Hasi műtét közvetlenül a fertőzés előtt, vagy megelőző prolongált (> 21 nap) kórházi kezelés
6. Krónikus veseelégtelenség, vagy dialízis állapota

A fenti rizikótényezők fennállása alapján a betegeket 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 rizikóval járó csoportokba soroltuk. Elkülönítettük a PPI-vel kezelt és nem kezelt betegeket; a PPI-vel nem kezelt csoporton belül összevonásra kerültek a savcsökkentővel egyáltalán nem kezelték, valamint azok a betegek, akik H2-blokkolót kaptak.

Elkülönítettük a betegeket immunszupprimált statusuk alapján. Immunszupprimáltak tekintettük a beteget, ha diabetes mellitusban, autoimmun betegségben, krónikus

hepatitisben szenvedett, és/vagy a hasmenését megelőzően 1 hónapon belül bármilyen immunszuppresszív terápiában részesült. Betegállományunkban nem vizsgáltuk az elsődleges immunszupprimáltság állapotát, azaz ilyen irányú immunológiai vizsgálatokat nem végeztünk; a klinikai megjelenés alapján tudomásunk szerint ilyen betegünk nem volt.

### ***4.3. Mikrobiológiai vizsgálat***

A CDAC-es betegek székletének mikrobiológiai vizsgálata rapid enzim immunoassay módszerrel történt (Techlab®) párhuzamosan vizsgálva a *C. difficile* glutamát dehydrogenáz antigén és a toxin "A" és "B" jelenlétét. Antigén pozitív, toxin negatív eredmény esetében a laboratórium a Wampole® immunoassay gyorstesztel ismételte meg a toxin vizsgálatot "A" és "B" toxin kimutatás céljából. Ha a minta továbbra is toxin negatív eredményt igazolt, a széklettenyésztésből "A" és "B" toxin meghatározás történt. Minden toxin pozitív minta esetén történt széklettenyésztés *C. difficile* fertőzés irányában. Vizsgálatunk során egyetlen minta sem volt pozitív egyéb enterális pathogénre. A figyelőszolgálat első kézből értesült 3-5 órán belül arról, ha egy hasmenésben szenvedő betegnél pozitív antigén és pozitív toxin gyorsteszt vizsgálati eredményt detektált a laboratórium.

CD ribotípus megjelenésére kell gondolni, ha:

- Halmozottan, vagy járványosan előforduló kórházi fertőzések jelentkeznek (kórházi körülmények között adott időszak alatt CDI halmozódás)
- idősek otthonában /zárt közösségben /szociális otthonban előforduló CDI halmozódás esetén
- Súlyos CD fertőzés esetén, valamint mással nem magyarázható, jelentősen emelkedett fehérvérsejtszám (leukemoid reakció). Súlyos fertőzésre utal többek között pseudomembran colitis, toxikus megacolon megjelenése.

Ha a fenti kritériumok egyike fennáll, az OEK ajánlása alapján további tipizálás céljára Budapestre kell küldeni a kitenyészett törzset, vagy a beteg széketmintáját (Epinfo. 2011.)

#### ***4.4. Statisztikai módszerek***

Leíró statisztikai kimutatásokban a kategorikus változókat a felvett kategóriák abszolút és relatív gyakoriságával, a folytonos változókat az elemszám, a számtani átlag és a szórás statisztikákkal jellemeztük.

A betegcsoportok közötti korrigálatlan összehasonlításokat kategorikus változók esetén Fisher-féle egzakt próbával végeztük, folytonos változók esetén pedig Student-féle kétmintás t-próbával vagy Wilcoxon-féle rangösszeg-próbával aszerint, hogy a t-próba által megkövetelt, az eloszlások normalitására vonatkozó feltétel fennállt-e. A normalitási feltétel vizsgálatára a D'Agostino-féle csúcsosság–ferdeség-próba Royston-féle módosított változatát használtuk.

A rendelkezésre álló klinikai tényezőknek a halálozásra, mint dichotóm kimenetelre gyakorolt korrigált hatását többszörös logisztikus regressziós modellezéssel vizsgáltuk, melynek eredményeit esélyhányadosok és azok 95%-os konfidencia-intervallumai formájában fejeztük ki. Statisztikai elemzésünkbe magyarázó változóként beillesztettük a Charlson-féle indexet, mely egy validált, az életkor és 16-féle társbetegség alapján számított prognosztikai indikátor; magasabb pontértékei rosszabb mortalitási kilátásokat jeleznek (Charlson 1987). A Charlson-féle index értékének meghatározásakor a következő társbetegségek valamint életkori értékek fennállása esetén számítottunk be a módszer algoritmusa szerint megadott pontszámot:

- myocardialis infarctus (1 pont),

- kongesztív szívelégtelenség (1 pont),
- perifériás érbetegség (1 pont),
- cerebrovascularis betegség (1 pont),
- dementia (1 pont),
- COPD (1 pont),
- kötőszöveti betegség (1 pont),
- peptikus fekélybetegség (1 pont),
- diabetes mellitus (1 pont, ha komplikációmentes; 2 pont, ha végszervi károsodás áll fenn),
- mérsékelt vagy súlyos fokú krónikus vesebetegség (2 pont),
- hemiplegia (2 pont),
- leukémia (2 pont),
- malignus lymphoma (2 pont),
- szolid tumor (2 pont; 6 pont, ha metasztázis áll fenn),
- májbetegség (1 pont, ha enyhe; 3 pont, ha mérsékelten súlyos vagy súlyos fokú),
- AIDS (6 pont),
- 40 éves vagy fiatalabb életkor (0 pont),
- 41-50 éves életkor (1 pont),
- 51-60 éves életkor (2 pont),
- 61-70 éves életkor (3 pont),
- 71-80 éves életkor (4 pont).

A többszörös regressziós modell magyarázó változói struktúrájának építését az egyszerű (korrigálatlan) logisztikus regresszióban a halálozási kimenetellel szignifikáns összefüggést mutató változókkal kezdtük. A priori (azaz a modellből klinikai megfontolások alapján ki nem hagyható) tényezőként kezeltük az életkort, a nemet, a kezelési csoport indikátorváltozóját, valamint az utóbbi és a súlyossági score bináris indikátora (0-2 pont, illetve 3-5 pont) közötti interakciós tényezőt. A kezdeti korrigált modellben ezeken kívül a Charlson-index (folytonos változóként), a protonpumpa-inhibitoros kezelés bináris indikátora (nem vagy csak Quamatel, illetve PPI kezelés) és

a tartós immunszuppresszív terápia indikátora szerepeltek. Ezután megvizsgáltuk, hogy a naptári év, az antibiotikum-terápia indikátora, a fehérvérsejtszám, a kreatininszint, az autoimmun betegség miatti immunszuppresszió, a daganatos betegség miatti immunszuppresszió, a diabetes mellitus miatti immunszuppresszió, a COPD miatti immunszuppresszió, a bármilyen ok miatti és időtartamú immunszuppresszió fennállása, a CDAC-re hajlamosító rizikótényezők száma (kategóriák: 0-2; 3; 4; 5-6), valamint az immunszupprimált kondíciók száma (kategóriák: 0; 1; 2-4) magyarázó változóként alkalmazása javítja-e a modell illeszkedését, valamint hogy a kiindulási modell kimeneteli változójával, illetve az együtthatóinak és magyarázó változóinak szorzatösszegeként képzett vektorral mutatott összefüggései alapján feltételezhető-e zavaró tényezőkénti szerepe. Vizsgáltuk a változók közötti egyéb interakciók lehetséges szerepét is.

A végső modell illeszkedését a Hosmer–Lemeshow-féle próbával ellenőriztük.

#### ***4.5. Mikrobiológiai eredmények***

Mind a 164 beteg antigén és toxin vizsgálata pozitív eredményt igazolt. 161 beteg széklettenyésztése igazolta a CDI-t, 3 betegnél a tenyésztés sikertelen volt technikai okok miatt. Egyetlen betegnél volt igazolható a 027 ribotípus törzs PCR módszerrel, a beteg kezelése sikeres volt, meggyógyult. Kórházunkban a vizsgált periódus alatt CD járvány nem fordult elő.

##### ***4.5.1. Esetismertetés: 027 ribotípus pozitív beteg***

###### *77 éves férfibeteg*

Korábbi betegségei: hypertonia, hyperuricaemia, cardiomyopathia, krónikus tubulointerstitialis nephritis – haemodialízis kezelés

*Aktuális probléma:*

1. 2013.02.27- 2013.03.14 Sebészeti ellátás: cholestasis miatt ERCP vizsgálat, majd laparoscopos cholecystectomy.
2. 2014.03.14- 2014.03.27- Belgyógyászati ellátás: a sebészeti beavatkozás szövődményeként cholecysta ágy abscessus, szepszis alakult ki. Invazív Gram negatív (*Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*) szepszise miatt kombinált parenteralis antibiotikum kezelést (imipenem) kapott.
3. 2013.03.27- 2013.04.11- Urológiai ellátás: jobb oldali herefájdalom háttérben lezajló orchitis, epididymitis miatt semicastratio történt, műtéti profilaxisként 1 dózisú antibiotikum kezelésben részesült.

**2013. 04.04-én** Bristol skála szerinti 3×7-es típusú hasmenés jelentkezett, láz kíséretében. (**5. táblázat:** követőlap összefoglaló).

A székletvizsgálat még ezen a napon igazolta a *Clostridium difficile* antigén és toxin pozitivitást. Laborparaméterek közül kifejezetten emelkedett fehérvérsejt szám volt látható, mérsékelten emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó paraméterekkel (procalcitonin: 0,98 ng/ml, ref: < 0,5 ng/ml). Szérum creatinin értéke a korábbi bázis értékekhez viszonyítva akut emelkedést jelzett. A betegnél észlelt első eseményű CDAC-t score besorolásunk alapján súlyosnak minősítettük (score: 3 pont).

**5. táblázat.** Esetbemutató: ribotípus pozitív beteg követési lap, összefoglaló

Súlyossági score pontok		Dátum			
Fvs > 15 G/l	1 pont	Kezelés napjai	0.	1.	2.
Albumin < 25 g/L	1 pont	Fehérvérsejtszám (G/l)	27,7		
Kreatinin szint akut emelkedése	1 pont	Szérum albumin (g/l)	41		
Széklétszám > 6/nap	1 pont	CRP (umol/l)	79,1		
Testhő > 38,3C°	1 pont	Szérum kálium (mmol/l)	2,7		
Súlyosfokú radiológiai jelek	1 pont	Szérum kreatinin (mg/l)	427		
<b>Összesen</b>	<b>3 pont</b>	Székletek száma/nap	3		
		Bristol skála	7		
<b>Score értékelés:</b>		<b>Terápia indítás</b>			
Enyhe, közepes súlyos forma: 0-2 pont		3×500 mg metronidazol <i>per os</i>			
<b>Súlyos forma: 3-6 pont</b>		<b>4×125 mg vancomycin <i>per os</i></b>			

**Eset összefoglalása**Rizikófaktorok:

Összesen: 5 (életkor > 65, 2 hónapon belüli antibiotikum kezelés, komorbiditások, prolongált kórházi kezelés, sebészeti beavatkozás)

Score besorolás:

Értéke: 3, azaz CDAC súlyos formája (láz, Fvs > 15 G/l, akutan emelkedett creatinin)

Ribotípus gyanú:

IGEN (súlyos CD fertőzés - score:3, valamint mással nem magyarázható, jelentősen emelkedett fehérvérsejtszám – Fvs 27,7 G/l - leukemoid reakció).



Terápia:

Fentieket és a ribotípus gyanút figyelembe véve kivételesen 4×500 mg *per os* vancomycin és 3×500 mg intravénás metronidazol kezelés indult. A székletmintát azonnal továbbítottuk az OEK központi laboratóriumába további vizsgálatra.

Kórlefolyás:

A gyors javulást észelve a kezelés 6. napjától 4×125 mg *per os* vancomycin kezelésre váltottunk. Általános állapota, laborparaméterei gyorsan normalizálódtak, a szérum cretainin szint a korábbi alapszintre csökkent (427 mg/l – 341 mg/l), a székletek száma Bristol skála szerint 1×5-ös volt. Észlelése során súlyosfokú radiológiai eltérés nem igazolódott. A kórállapot lefolyását mutatja a **6. táblázat**.

A beteg hasmenése megszűnt, láztalanná vált, laborparaméterei normalizálódtak, majd a kezelés 14. napján hazabocsátották gyógyult állapotban. Az OEK laboratóriumi vizsgálata a *Clostridium difficile* 027-es ribotípusát igazolta. A beteg állapota kórházból történő távozása után továbbra is kielégítő volt, relapszus nem jelentkezett. A beteg környezetében lévő betegek a fertőzést nem akvirálták, az izolációs szabályok gondos betartása mellett sem az osztályon dolgozó egészségügyi személyzet, sem az aktuálisan bennfekvő betegek között járványos előfordulást nem észleltünk.

**6. táblázat.** Esetbemutató: ribotípus pozitív beteg kórlefordása

<b>Dátum</b>						
<b>Észlelés napjai</b>	<b>0. nap</b>	<b>1. nap</b>	<b>2. nap</b>	<b>8. nap</b>	<b>11. nap</b>	<b>14. nap</b>
Fehérvérsejtszám (G/l)	27,7	26,9		13,9	11,0	
Szérum albumin (g/l)	41					
CRP (umol/l)	79,1			86,2	26	
Szérum kálium (mmol/l)	2,7			3,5	3,4	
Szérum kreatinin (mg/l)	427			400	348	
Székletek száma/napi	3	5	1	1	1	1
Bristol skála	7	7	5	5	5	4

## 5.EREDMÉNYEK

### *5.1.Epidemiológiai adatok*

A Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet fekvőbeteg ellátó osztályain fekvő 164 beteg CD fertőzésének epidemiológiai adatait – 1,5 évre visszatekintően – az **7. táblázat** foglalja össze. A 164 beteg 56,1%-a nő volt, átlagéletkoruk (75,6 év) szignifikánsan magasabb volt a férfiakéhoz (72,4 év) viszonyítva. A betegek 79,27 %-a tartozott a 65 év feletti rizikó csoportba. Összesen 10 beteg nem kapott a fertőzés kialakulása előtt AB-ot.

PPI kezelésben részesült a betegek 58,54 %-a. 2013-ban a PPI-t használók aránya csökkent az előző évhez viszonyítva (63,27%, 51,52%,  $p = 0,148$ ). Hasonló tendencia volt megfigyelhető a megelőző AB kezelés változásában is (96,94%, 89,39%,  $p = 0,091$ ).

### *5.2.Immunuszupprimált állapot*

Másodlagos immunuszupprimált állapot a betegek közül 98 fő esetében állt fenn, amely kombinált formában is előfordult. 18 fő volt autoimmun beteg, 34 fő daganatos, 50 fő cukorbeteg, 13 betegnél regisztráltunk tartós immunuszuppresszív kezelést. 33 betegnél az immunuszupprimált állapotok halmozódása volt megfigyelhető ( $> 2$ ). Tartós immunuszuppresszív terápiában részesült az összes beteg 7,93%-a, a nők körében ez az állapot nagyobb arányban fordult elő (10,87%). Az összes immunuszupprimált betegből 60-nál 1; 29 betegnél 2; 6 betegnél 3; 2 betegnél pedig 4 immunuszuppresszív állapot állt fenn egyidőben.

Az immunuszupprimáltak közül 66 fő (67,35%) részesült megelőző PPI kezelésben, ami szignifikánsan magasabb volt ( $p = 0,03$ ) az immunkompetens csoporthoz viszonyítva. A

3 kezelési csoportban nem volt aránybeli eltérés a PPI és az AB használatára vonatkozóan (64,29%, 58,62%, 47,22%,  $p = 0,244$ ).

Az egyetlen kondícióval rendelkező immunszupprimáltak (65 fő, 39,63%) között a 3 kezelési forma hasonló arányban fordult elő (M: 41,43%, M/V: 36,21%, V:41,67%); a két kondícióval rendelkezők között (29 fő, 17,68%) azonban emelkedett a gyógyszerelváltás aránya, és csökkent a metronidazollal indító kezelések aránya.

**7. táblázat.** *Clostridium difficile* fertőzésben szenvedő betegek epidemiológiai adatai

	BETEGSZÁM (%)		ÖSSZES (%)	P
	2012	2013		
<b>Összes beteg</b>	98	66	164	0,649
<b>Életkor</b>				
≤ 65 év	22 (22,5)	12 (18,2)	34 (20,7)	0,560
> 65 év	76 (77,6)	54 (81,8)	130 (79,3)	
<b>Nem</b>				
Férfi	44 (44,9)	28 (42,4)	72 (43,9)	0,873
Nő	54 (55,1)	38 (57,6)	92 (56,1)	
<b>Rizikófaktorok</b>				
Megelőző PPI kezelés	62 (63,3)	34 (51,5)	96 (58,5)	0,148
Megelőző antibiotikum kezelés	95 (96,9)	59 (89,4)	154 (93,9)	0,091
<b>Indító antibiotikum terápia</b>				
metronidazol ( <i>per os</i> )	44 (44,9)	26 (39,4)	70 (42,7)	0,140
váltás <i>per os</i> vancomycinre ( <i>per os</i> )	29 (29,6)	29 (43,9)	58 (35,4)	
csak vancomycin ( <i>per os</i> )	25 (25,5)	11 (16,7)	36 (22,0)	
<b>Relapszus</b>	19 (19,4)	7 (10,6)	26 (15,9)	0,190

### **5.3. Relapszosos betegcsoport**

Relapszosos eseteink aránya 15,85% volt, a férfiak körében magasabb volt a nőkhöz (19,44%, 13,04%,  $p = 0,288$ ) viszonyítva (**8. táblázat**). 2012-ben magasabb volt a

relapszusban szenvedők aránya, mint 2013. első félévében (19, 39%, 10,61%,  $p = 0,190$ ).

A relapszusban szenvedő betegek átlagéletkora (72,4 év) alacsonyabb volt a nem relapszusban szenvedő betegekénél (74,2). Nem szerepelt magasabb arányban a PPI szedők száma a nem relapszusban szenvedő betegekhez viszonyítva ( $p = 0,830$ ). Minden relapszusos beteg részesült megelőző AB kezelésben. Az immunszupprimált státusban nem jelentkezett eltérés a relapszusban nem szenvedőkhöz viszonyítva ( $p = 0,999$ ). 4 rizikó együttes megjelenése volt látható 12 betegnél; ez a csúcspont a nem relapszusos betegekénél (73 fő) is megfigyelhető volt.

Nem mutatott szignifikáns halmozódást a kórosan emelkedett Fvs, illetve a szérumban a kreatinin szint emelkedés a relapszusos csoportban. Beteganyagunkban a csak vancomycinnel kezelt csoportban magasabb előfordulási arányt mutattak a relapszusos betegek, az eltérés azonban nem volt szignifikáns ( $p = 0,934$ ).

#### 8. táblázat. Relapszusos betegek epidemiológiai jellemzői

Relapszus	szám	%
Igen	26	15,85
Nem	138	84,15
<i>Nemek megoszlása</i>		
Férfi	14	
Nő	12	
<i>Átlagéletkor</i>	72,8	
<i>PPI kezelés</i>		
Igen	18	44,4
Nem	8	55,6

### 5.4. Halálozási adatok

#### Általános jellemzők

Vizsgálati csoportunkban a halálozás 23,2 % volt (164 betegből 38 beteg, **9. táblázat**). A 2012-es évben 24 beteg (24,49% ) halt meg, ebből relapszus 4 főnél jelentkezett; 2013-ban 14 beteg (21,21%) hunyt el, relapszusos halálozás ebben a csoportban nem volt.

A 38 halálesetből összesen 21 esetben történt boncolás, melyek közül 7 esetben igazolódott pseudomembranosus colitis, 1 esetben a halálok és a CDI ok-okozati összefüggése nem volt egyértelműen megállapítható. Azoknál a betegeknél, akiknél nem történt boncolás (17 fő), a kezelőorvos a kórlefolyás alapján véleményezte a CDI és a halálok közötti ok-okozati összefüggést.

#### 9. táblázat. Halálozási adatok - kimenetel

Betegek	Betegszám fő (%)		Összesen fő (%)	p
	2012	2013. I félév		
Kimenetel				
Gyógyult	59 (60,2)	45 (68,1)	104 (63,4)	0,288
Relapszus	19 (19,39)	7 (10,61)	26 (15,85)	0,190
Halálozás - relapszus	4	0	4 (10,53)	
Halálozás összes	24 (24,49)	14 (21,21)	38 (23,2)	0,447

#### Rizikófaktorok, immunszupprimált állapot

Betegeink között a halálozás 23,17% volt, a halálozás a nem relapszusos csoportban 24,64% volt, a relapszusos csoportban pedig 15,38%. 2012-ben a halálozás 24,49% volt, 2013-ban ez az érték 21,21%-ra csökkent. 2013. I. félév végéig relapszusban szenvedő beteg nem hunyt el. A férfiak magasabb halálozási arányt mutattak (26,93%).

Az antibiotikum előkezelésben részesülőknél a halálozás 23,38% volt, különbség nem volt szignifikáns az antibiotikumot nem használókhoz viszonyítva. A betegek jelentős hányada szedett PPI-t a CD fertőzés előtt (96 fő), a halálozás ebben a csoportban magasabb volt megközelítve a szignifikancia határát (28,13%; 16,18%;  $p = 0,091$ ).

Az immunszuppresszív állapotú betegeknél a halálozás magasabb volt, mint azoknál, akik nem részesültek ilyen kezelésben (27,55% – 18,03%,  $p = 0,180$ ).

Emelkedő számú, azaz többszörösen immunszupprimált állapot esetén a halálozási arány emelkedésének tendenciája volt megfigyelhető (0 = 17,74%, 2-4 = 32,43%,  $p = 0,244$ ).

Az immunszupprimált állapotok közül a tartós immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek (13 fő) halálozása szignifikánsan magasabb volt (53,85%, 20,53%,  $p = 0,012$ ), mint az ilyen kezelésben nem részesülőké.

Az immunszupprimált állapotok közé sorolt májcirrhosis két beteget érintett beteganyagunkban; a cirrhosis hátterében chronicus hepatitis C illetve autoimmun hepatitis állott. A C hepatitiszes beteg korábban antivirális kezelésben nem részesült, CDAC fertőzését megelőző egy évben sem szteroid terápiát, sem egyéb immunszuppresszív kezelést nem kapott. Haláloka a CD fertőzéssel nem volt ok-okozati összefüggésbe hozható. Tekintve, hogy egyetlen betegről volt szó, statisztikai analízist nem végeztünk ebben az immunszuppresszív formában.

Az immunszuppresszív terápiában részesült betegek rövid jellemzését mutatja a **10. táblázat**. A 13 beteg között a nő/férfi arány 10:3 volt, átlagéletkoruk 72,7 év volt. Az immunszuppresszív terápiában részesült betegek leggyakoribb alapbetegsége a krónikus obstruktív tüdőbetegség volt (7 fő, 54%). Az immunszuppresszív kezelés minden esetben szteroid terápia volt, további rizikótényezőként szerepelt minden betegnél a megelőző antibiotikum kezelés is. Az immunszuppresszív terápiában részesültek között 1 főnél

jelentkezett relapszus. Primer immundeficiens beteg a vizsgált populációban nem fordult elő.

**10. táblázat.** Az immunszuppresszív terápiában részesült betegek összesített adatai.

Rövidítések: AB, antibiotikum; COPD, krónikus obstruktív tüdőbetegség; DM, diabetes mellitus; ISZB, ischaemias szívbetegség; I, igen

	KOR (ÉV)	NEM	IMMUNOSUPPRESSZÍV TERÁPIA	INDIKÁCIÓ ÉS KEZELÉS	HASMENÉS ÉS A KEZELÉS KÖZÖFTTI IDŐTARTAM	KOMORBIDITÁS	AB
1.	70	Férfi	methylprednisolon	COPD	10 nap	-	I
2.	85	Nő	methylprednisolon	Bronchitis acuta	3 nap	DM, Hypertonia	I
3.	78	Nő	dexamethason	Agydaganat	1 nap	Hypertonia	I
4.	53	Nő	methylprednisolon	Emlőtumor, tüdő-csont metastasisa I	1 nap	Cardiomyopathia	I
5.	73	Nő	methylprednisolon	COPD	6 nap	DM, Hypertonia	I
6.	65	Nő	methylprednisolon	COPD	25 nap	Tüdőtumor csont metastasisal	I
7.	80	Nő	methylprednisolon	Bronchitis acuta	25 nap	Hypertonia, Pacemaker	I
8.	69	Férfi	methylprednisolon	Klatskin tumor	Folyamatosan, > 30 nap	-	I
9	74	Nő	methylprednisolon	COPD	29 nap	DM, Tüdő TBC, Emlőtumor	I
10	81	Nő	methylprednisolon	Pulmonaris fibrosis	Folyamatosan, > 30 days	Hypertonia, ISZB	I
11	90	Nő	methylprednisolon	COPD	14 nap	Hypertonia, ISZB	I
12	53	Férfi	methylprednisolon	COPD	20 nap	Cor pulmonale	I
13	74	Nő	methylprednisolon	COPD	20 nap	DM, Tüdő TBC, Emlőtumor	I



*Súlyossági score és halálozási mutatók*

2013-ban több beteg tartozott a súlyos score csoportba 2012-höz viszonyítva (16,67%, 24,24%), összességében a betegek 19,75%-a volt ide sorolható.

A súlyossági score csoportokra vonatkozó tényezők közül vizsgált kóros Fvs előfordulása magasabb volt az elhunyt betegek között, de nem mutatott szignifikáns különbséget (29,82%; 19,63%,  $p = 0,174$ ).

Hasonló eredményeket kaptunk az emelkedett szérum kreatinin értékre vonatkozóan ( $p = 0,441$ ). Nem volt szignifikáns eltérés a magasabb rizikóval rendelkezők között a kisebb számú rizikófaktorokkal szemben ( $p = 0,485$ ).

Mindhárom kezelési csoportban azonos megoszlást mutatott a PMC-k előfordulása.

A magas score csoportba tartozó betegek 7,35%-a metronidazol kezelésben részesült (5 beteg); a betegek 32,76%-nál történt gyógyszerváltás vancomycinre. Nem volt szignifikáns különbség a 3 kezelési csoport között halálozás tekintetében (összes 23,17%,  $p = 0,607$ ), a legmagasabb halálozás a váltott kezelésben részesülők (27,59%) között fordult elő.

A magasabb score érték nem mutatott szignifikáns összefüggést az immunszupprimált állapottal kimenetel szempontjából. A betegek 42,68%-a részesült csak metronidazol kezelésben, 35,37%-nál váltás történt, és 21,95%-nál már induláskor vancomycin kezelést alkalmaztak. Az emelkedő score egyenesen emelkedő tendenciájú halálozási arányt igazolt szignifikáns különbséggel ( $p = 0,045$ ).

*Relapszusos betegcsoport jellemzői*

A relapszusban szenvedő betegek halálozási rátája alacsonyabb volt a nem relapszusban szenvedőknél (15,38 és 24,6%), a férfiak és nők között szignifikáns különbség nem

volt. 2013 első félévében a relapszusban szenvedő betegcsoportban nem fordult elő halálozás.

### ***5.5. Regressziós eredmények***

A kiindulási modellhez adott egyéb változók egyike sem mutatott a semlegestől eltérő hatást vagy zavaró tényezői szerepet, ezért a végső modellben nem kaptak helyet. Az egyéb interakciók keresése során nem találtunk bizonyítékot szignifikáns hatásmódosítási jelenségre a magyarázó változók között.

A végső többszörös regressziós modell eredményeit foglalja össze a **11. táblázat**. A kezelési séma és az eset súlyossága közötti interakció szignifikáns volt (3-5 pontos súlyossági kategória  $\times$  M/V kezelésváltásos csoport:  $p = 0,045$ ; 3-5 pontos súlyossági kategória  $\times$  Vancomycin-kezelt csoport:  $p = 0,051$ ). A kezelési séma becsült hatásai önmagukban nem voltak szignifikánsak, ami vélhetően az indikáció figyelembe vétele okozta zavaró hatásnak köszönhető. A metronidazollal kezelt betegek csoportjában a súlyosnak minősített eseteknek közel 25-ször akkora esélyük volt a halálos kimenetelre, mint a nem súlyos eseteknek (EH = 24,8; 95% KI: 2,6 – 232,8,  $p = 0,0049$ ). Ez a hatás már mérsékeltebb volt a kezelésváltásos csoportban, és gyakorlatilag nem manifesztálódott az első választásként vancomycinnel kezelt betegekben.

A PPI kezelés korrigált hatása, bár nem volt szignifikáns, mintegy kétszeres relatív halálozási esélyt jelzett az ilyen kezelésben nem részesülők és a csak H2-blokkolót használók összevont csoportjához képest (EH = 1,9; 95% KI: 0,7 – 5,0,  $p = 0,18$ ). A tartós immunszuppresszív kezeléssel a becslés szerint több mint 4-szeres letalitási esély járt együtt (EH = 4,7; 95% KI: 1,2 – 18,0,  $p = 0,025$ ). A Charlson-index, amelynek mintaátlagja 6,8 pont volt (SD = 2,97), a halálozási esély erősen szignifikáns, 44%-os fokozódását eredményezte egy pontnyi eltéréshez kapcsolódóan ( $p < 0,0001$ ).

A modell vizsgálata nem tárt fel illeszkedési hiányosságot (Hosmer–Lemeshow-próba:  $p = 0,3458$ ).

**11. táblázat.** Klinikai tényezők többszörös logisztikus regressziós modellezéssel becsült hatása a halálozás esélyére CD fertőzött betegekben. Rövidítések: KI, konfidencia-intervallum; M, metronidazol; M/V, váltás metronidazolról vancomycinre; PPI, protonpumpa inhibitor; T, terapia; V, vancomycin; vs, versus

Tényező	Kontraszt	Réteg	EH	95%KI	p
Terápia	M/V vs M	Score = 0-2	1,876	0,589; 5,969	0,2869
Terápia	M/V vs M	Score = 3-6	0,123	0,012; 1,306	0,0821
Terápia	V vs M	Score = 0-2	2,040	0,537; 7,756	0,2954
Terápia	V vs M	Score = 3-6	0,103	0,007; 1,449	0,0920
Score	3-6 vs 0-2	T = M	24,830	2,648; 232,841	0,0049
Score	3-6 vs 0-2	T = M/V	1,625	0,389; 6,792	0,5058
Score	3-6 vs 0-2	T = V	1,257	0,171; 9,256	0,8221
Charlson index	+1 pont	minden beteg	1,438	1,220; 1,694	< 0,0001
Életkor	+1 év	minden beteg	1,000	0,953; 1,049	0,9958
Savcsökkentő terápia	PPI vs nem, vagy csak H2-blokkoló	minden beteg	1,916	0,738; 4,975	0,1818
Tartós immunszuppresszív terápia	igen vs nem	minden beteg	4,659	1,205; 18,021	0,0258
Nem	férfi vs nő	minden beteg	1,463	0,588; 3,641	0,4132

## 6.MEGBESZÉLÉS

2011-ben Magyarországon 173 kórház 82,1%-a jelentett CD fertőzéses eseteket (OEK NNSR, 2011). A diagnosztikai, kezelési irányelveket 2011. óta hazánkban módszertani levél szabályozza. Tudomásunk szerint a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet az egyetlen az országban, ahol ilyen szoros, napi konzultációt biztosító *Clostridium difficile* figyelőszolgálat működik. A felmérést és az adatgyűjtést előre tervezett, jól definiált rendszer alapján – megfelelően működő, angol mintára -, speciális adatlap segítségével végeztük.

A figyelőszolgálatban részt vevő orvosok a betegkövető lapok kitöltését, az adatfelvételt egységes irányelveknek megfelelően végezték és végzik folyamatosan, melynek következtében az adatállomány minőségi homogenitása biztosított volt.

A 2012-es év és a 2013-as év I. félévének összehasonlítása alapján a halálozási arány csökkenése volt megfigyelhető; 2013-ban a relapszusos esetek között halálozás nem fordult elő.

Metronidazol kezelés esetén a magas score-kategóriában a halálozás esélye csaknem 25-ször akkora volt, mint az alacsonyban. Ez a hatás jóval mérsékeltebb volt váltott kezelés esetén, és szinte teljesen hiányzott az azonnali vancomycines kezeléssel induló csoportban. A nemzetközi és magyar irányelveknek megfelelően metronidazol kezelést csak az enyhe, vagy középsúlyos csoportban (score 0-2) szabad választani. Az eredmények arra utalnak, hogy a súlyossági score alkalmazása megkönnyíti a tájékozódást a kezdeti terápiás döntésben: a súlyos csoportban, azaz 3-6 pontos score esetén ráirányítja a figyelmet arra, hogy ebben az esetben azonnal vancomycin kezelést kell indítani. A magyarázat arra vonatkozóan, hogy mégis előfordult a súlyos score-csoportban metronidazol kezelés indítása az az, hogy a beteget hétvégén, vagy munkaszüneti napokon nem látta figyelőszolgálatunk, az osztályokon pedig a

vancomycin hozzáférés nem mindig megoldott. Magyarázat továbbá, hogy a beteg kezelőorvosa figyelőszolgálatunk ajánlását nem minden esetben fogadta el.

Az immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeink esetében a regressziós eredmények több mint 4-szeres letalitási esélyt igazoltak CDAC fertőzésben. A betegek 54%-a COPD alapbetegség miatt szteroid kezelésben részesült. Egy közelmúltban napvilágot látott nagy esetszámú tanulmányban a négy leggyakoribb komorbiditás társulásával (COPD, diabetes mellitus, szívelégtelenség, krónikus vesebetegség) járó CDAC fertőzés hatását vizsgálták a kórházi kezelés változására vonatkozóan 4 európai országban (Eckmann 2013). Az eredmények azt igazolták, hogy a kórházi ápolást további 16,07 nappal nyújtotta meg a CD Angliában, 15,47 nappal Németországban, 13,56 nappal Spanyolországban, és 12,58 nappal Hollandiában. Bár a vizsgálatok nem terjedtek ki a további gyógyszeres kezelések és a CDAC összefüggéseinek vizsgálatára például COPD-ben, figyelmet érdemel ebben a betegcsoportban az újabban alkalmazott gyógyszerek gastrointestinalis mellékhatása is. Az 1537 COPD-s beteg bevonásával lezajlott kettősos, multicentrikus tanulmány 2009-ben a foszfodiészteráz-4 gátló roflumilast hatását vizsgálva az igazolta, hogy az exacerbatiók száma a kezelés alkalmazásával csökkenthető volt (Calverley 2009). A roflumilast kezelés mellett azonban a második leggyakoribb mellékhatás (9%) a hasmenés volt. Ha figyelembe vesszük azt a tényt, hogy a 2012. évi WHO halálozási toplistáján a COPD a 3. leggyakoribb betegség ([www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en)) és gyakori a társulása CDAC-szel, kiemelt figyelmet érdemel a kórházi kezelést igénylő formáinak ellátása és gyógyszeres kezelése.

A cirrhosis stádiumú krónikus májbetegség komoly rizikótényezője a clostridium infekcióknak. A magas mortalitású cirrhosis általában prolongált kórházi tartózkodást eredményez, amely tovább növeli a nosocomialis CDAC rizikóját. A CDAC ismert rizikófaktorai közé tartoznak az antibiotikum kezelés mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapó chemoterápiás szerek, valamint az immunszuppresszív kezelések közül methotrexat is. A hepatitis C vírusfertőzésben alkalmazott antivirális kezelés és a CD fertőzések

közötti kapcsolat egyelőre ismeretlen területe a témának. A hepatitis C fertőzésben alkalmazott kezelés tárháza gyorsan bővül. 2012-ben egy nemzetközi randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált study keretében vizsgálta többek között munkacsoportunk a legújabb makrociklikus HCV proteáz inhibitor hatékonyságát (Bruijne 2012). A vizsgálat során a hármas kombináció (2 antivirális gyógyszer és PEG-interferon alfa) mellett észlelt melléhatások között csak néhány betegnél volt észlelhető hasmenés. Az FDA mellékhatás jelentő rendszerében 2004 és 2012 között vizsgált 2568 PEG-interferon alfa kezelt beteg esetében mindössze 3 betegnél (0,12%) jeleztek CDAC előfordulását (<http://medsfacts.com/study-PEG-INTERFERON%20ALFA%20A%20%28RO%2025-8310%29-causing-CLOSTRIDIUM%20COLITIS.php>).

Egy kínai munkacsoport hepatitis B cirrhotikus betegek bélflórájának vizsgálata során azt találta, hogy májcirrhosisban megváltoznak a bélrendszer microflórájának virulenciafaktorai, mely a bélrendszer immunrendszerének instabilitását okozza (Haifeng, 2011). Az interferonnal kezelt hepatitis C fertőzésben szenvedő cirrhotikus betegekben talált alacsony CDAC elfordulási arány azt sugallja, hogy a vírusreplikációra ható szerek mellett alkalmazott interferon kezelés az intestinalis virulencia faktorok hatékony szabályozásával a betegség progressziójának lassítása mellett bizonyos fokú védelmet biztosíthat CDAC fertőzéssel szemben a súlyosan immunszupprimált cirrhotikus betegeknél. Az összefüggés mélyebb és széleskörűbb vizsgálata lenne célszerű, mely közelebb vihet bennünket a CD fertőzés patomechanizmusának megismeréséhez és feltárásához.

Újabban halmozódó CD fertőzés figyelhető meg a terhesek, gyermekágyas anyák és kisgyermekek között, akiknél többségében nem fordul elő ismert rizikófaktor, azonban a betegség magas relapszus számmal és mortalitással jár (Henrich 2009). Ugyanebben az évben vizsgálta munkacsoportunk a császármetszéseket követő posztoperatív sebfertőzések rizikótényezőit (Várkonyi 2009). Az eredmények alapján igazolódott, hogy az antibiotikum profilaxis alkalmazása mellett a sebfertőzések száma csökkent intézményünkben. Annak ellenére, hogy a terhesekben, gyermekágyasokban

rizikófaktor nélkül fordulhat elő CDAC, az antibiotikum profilaxis súlyozott rizikótényezője lehet ennek a betegcsoportnak. Az anya és a magzat szempontjából indokolt esetekben fontos szempont mindezek alapján az átgondolt antibiotikum profilaxis, melyre vonatkozóan helyi (kórházi) ajánlás kidolgozása mindenképpen javasolt.

Az általunk követett betegek körében a CDAC incidenciája növekedése figyelhető meg a téli hónapokban, érdekes összefüggést sugallva az influenza incidenciával, a pneumónia incidenciával és a CDAC között (Várkonyi I 2015), melynek hátterében a megnyújtott kórházi tartózkodás, a bél mikrobióta szezonális változása, a megnövekedett antibiotikum igény, illetve a neuraminidáz gátlók, oseltamivir, a szialidok interakciója és bélflórára kifejtett hatása egyaránt szerepet játszhat (Brown KA 2013).

Beteganyagunkban a CD fertőzést megelőzően alkalmazott protonpumpa-gátló kezelésben részesülők közel 2-szeres becsült halálozási eséllyel rendelkeztek az így nem kezeltékhez képest.

A hatás nem merítette ki a szignifikancia kritériumát, azonban a protonpumpa-gátló kezelés emelkedett kockázatot okozó esetleges hatása miatt figyelembe vehető további kutatások célterületeinek kijelölésekor. 2012-ben látott napvilágot az első nagy metaanalízis (Janarthanan 2012), amely áttekintette az elmúlt 20 év anyagát a PPI és CD fertőzés kapcsolatáról. A vizsgálat azt találta, hogy a PPI szignifikánsan növeli a CD fertőzések előfordulását, a 300.000 betegre kiterjedő analízis azonban nem elemezte a halálozási esélyt és a PPI relációt.

Egy másik metaanalízis relapszusok során vizsgálta a rizikó faktorok szerepét, többek között a savcsökkentőket is (Garey 2008). A tanulmány igazolta, hogy a rizikó fokozottabb, ha a savcsökkentő kezelés mellett párhuzamosan antibiotikum kezelés is történik. Az elemzésben háromból kettő tanulmány esetében nem történt alcsoport elemzés, így a savcsökkentők önálló hatásának megítélése nem volt lehetséges. Tylejeh

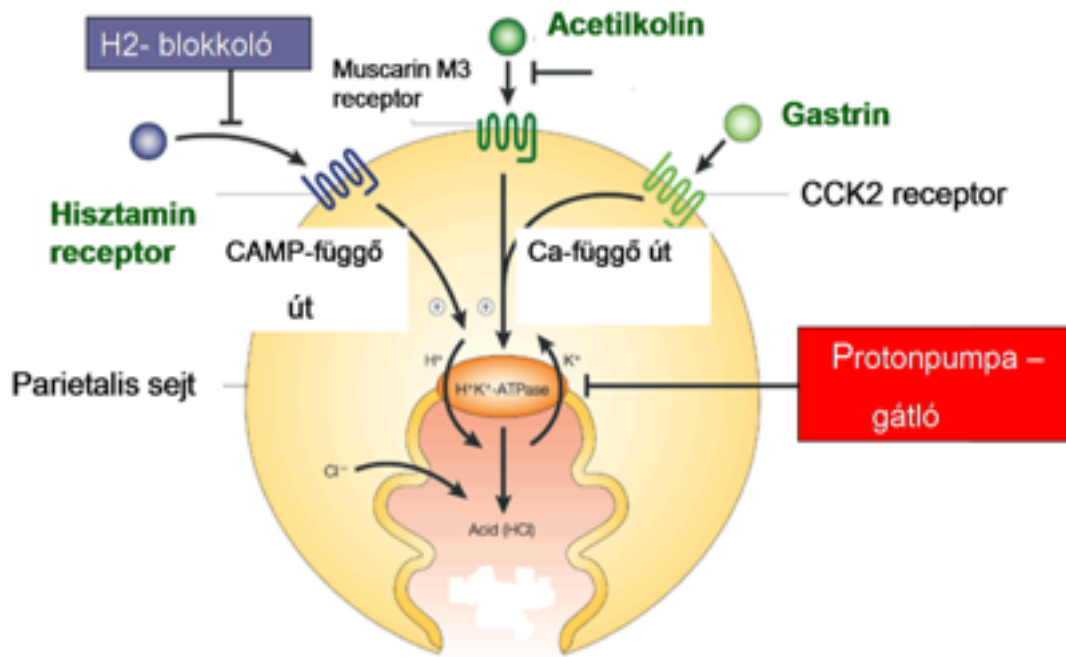
és munkatársai által készített szisztémás, multicentrikus metaanalízise 202.000 beteg anyagában igazolta a H2-blokkolók kockázati szerepét CDAC-ben, amit kórházi kezelés során, antibiotikum kezelés mellett írtak le (Tleyjeh 2013). Az analízis nem terjedt ki azonban arra, hogyan hatott a H2-blokkolók alkalmazása a CDAC kimenetelére.

A PPI és a H2-blokkolók hatásmechanizmusai farmakológiai szempontból régóta ismertek (**2. ábra**), azonban a H2-blokkolók és a PPI kezelés lehetséges eltérő hatását, a két gyógyszercsoport közötti releváns terápiás konzekvenciával rendelkező különbözőséget populációs szinten epidemiológiai vizsgálat ezidáig nem igazolta. A CD fertőzés vonatkozásában ez a farmakodinámiás különbség a beteg egészségi állapotának klinikai indikátoraival igazolva ezideig nem került publikálásra.

Egy populáció-analízis (Khanna 2012) 15 év beteganyagát tekintette át, amelyben a PPI és a H2-blokkolók alkalmazása mellett életkorra és komorbiditásra korrigált regressziós becsléssel nem volt nagyobb a valószínűsége a CD súlyos előfordulásának, a komplikációval járó súlyos CD fertőzésnek, a kezelési elégtelenségnek vagy a relapszusnak.

Kwok és munkatársai 2011 év végéig elvégzett irodalmi áttekintése és metaanalízise felfedte, hogy lehetséges a PPI használat és CDI közötti kapcsolat (Kwok 2012). Ez a hivatkozás is kiemelte a rizikó további növekedését párhuzamosan alkalmazott antibiotikum kezelés esetén; az analízis nem vizsgálta azonban a PPI és H2-blokkolók CDI-ra vonatkozó hatások összehasonlítását, csak a PPI-ről H2-blokkolóra történő váltás során a H2-blokkolók kevésbé káros hatását véleményezte.





3. ábra. A H<sub>2</sub>-blokkolók és a protonpumpagátlók receptorgátláson alapuló hatásmechanizmusa

## 7.KÖVETKEZTETÉSEK

Tudomásunk szerint ezidáig nem került közlésre olyan irodalmi adat, amely összefüggésbe hozta volna az immunuszuppresszív terápiát a CDI magasabb halálozási mutatójával.

Regressziós eredményeink arra utaltak, hogy az immunuszuppresszív kezelés egy független rizikófaktorként szerepelt CD fertőzésben (OR = 2,75), megelőzve az antibiotikum kezelést (OR = 10,15) és a PPI-t (OR = 2,93). Az általunk vizsgált betegcsoportban a tartós immunuszuppresszív terápiában részesült betegek szignifikáns, 4,7-szer magasabb becsült halálozási eséllyel rendelkeztek az így nem kezeltékhez képest. Az eredmény felveti annak a lehetőségét, hogy a súlyossági score csoportok kialakításánál ezt a tényezőt is figyelembe kellene venni hetedik faktorként, további egy ponttal növelve a score csoport (0-7 pont) pontszámát.

Az immunuszuppresszív kezelés – mint 7. rizikó – beépítése a súlyossági pontrendszerbe segítené abban, hogy ezek a betegek további 2 súlyossági pont birtokában azonnal a súlyos – ezért kezdettől vancomycinnel kezelt – csoportba kerülve halálozási arányuk csökkenthető lesz.

Lübbert és kollégái (Lübbert 2013) egy retrospektív, kontrollált megfigyelő tanulmány során 55 immunuszuppresszív kezelésben részesülő és 50 beteg immunuszuppresszív kezelésben nem részesülő, CD fertőzésben szenvedő beteget hasonlítottak össze. Az újonnan bevezetett európai ajánlásban az immunhiányos állapotot rizikófaktorként említik súlyos CDAC kifejlődésére vonatkozóan, amely megerősíti az általunk észlelt vizsgálati eredményeket (Debast 2014). Fentiek birtokában további tanulmányok lennének szükségesek azonban a CDI független prediktív rizikófaktorainak felderítésére – kiemelten a másodlagos immunuszuppresszív állapotokra –, azok halálra való hatására, melyek mélyebb ismerete segíthetné az optimális terápiás döntést.

A nemzetközi irodalmi adatok több CDI súlyossági score rendszer működését elemezték (Velazquez-Gomez 2008, Fujitani 2011). A súlyossági score rendszerek összehasonlítását Shigeki és munkatársai végezték el 2011-ben, ahol 8 score rendszert hasonlítottak össze.

Kiemelték a Hines VA index-et, ami a láz megjelenését, radiológiai eltéréseket, vérnyomásértéket és kóros fehérvérsejtszámot tartalmaz; 3, vagy annál magasabb érték esetén a kórkép súlyosnak minősül. A szerzők vizsgálataik alapján ezt a score rendszert találták a legjobb prediktornak a CD fertőzés súlyosságának megítélésében. Az általunk alkalmazott – angliai mintára bevezetett – scoring rendszer megfelelő magyarországi adaptációja lenne szükséges a CDI-ban szenvedő betegek szakszerű és gyors terápiai döntéshozásához.

A CD fertőzés súlyossága, magas halálozási mutatói miatt népegészségügyi probléma, jelentős terhet ró betegellátó osztályainkra; az időben és jól megválasztott kezelési forma létfontosságú, ami a kimenetelt javíthatja.

Egy kórház korszerű antibiotikum politikájának megfelelő mércéje a CD fertőzések előfordulása, azok csökkentése.

A Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézetben 2013. második félévétől bevezetett antibiotikum ajánlás szigorú alkalmazása során várhatóan csökkenteni tudjuk a CD fertőzések előfordulását. A PPI kezelés adekvát, korszerű ajánlásokon alapuló szigorúbb alkalmazása tovább javíthatja ezeket a mutatókat.

Prospektív kutatásunk értékelésének minőségét csökkentette az az 5 beteg, akinek esetében nem a súlyossági score rendszerünknek megfelelő kezelést indított a kezelő osztály tekintve, hogy előzetes konzultáció figyelőszolgálatunkkal nem történt.

## 8.ÖSSZEFOGLALÁS

*Clostridium difficile* figyelőszolgálatunk 2012. január 1-től működik a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet fekvőbeteg osztályain. Ebben a periódusban 164 beteg esetét követtük végig napi gyakorisággal. Súlyossági score alkalmazását vezettük be, ami a terápiás döntést segítette: enyhe, vagy középsúlyos (score: 0-2) csoportban metronidazolt, súlyos (score: 3-6) esetben vancomycin kezelést indítottunk. Felmértük a betegeknél előforduló rizikófaktorok, immunszupresszív állapotok előfordulását, és megvizsgáltuk, ezek a faktorok befolyással voltak-e a kezelésre, kimenetelre.

1. Figyelőszolgálatunk beindítása sikeresnek mondható, a rendszer működését a kórházi osztályok csaknem minden esetben elfogadták, és a betegek követése során kezelésük az országos protokollhoz igazított volt. A súlyossági csoportba sorolás megkönnyítette a terápiás döntést.
2. Az immunszupresszív állapotok feltérképezése során a fertőzést megelőző immunszupresszív terápia olyan alarmírozó tényező, amelynek a súlyossági score csoportba való beépítése tovább javíthatja a szakszerű terápiás döntést ezeknél a rizikós betegeknél.
3. A savcsökkentő terápia korrigált becsült hatása több, mint kétszeres halálozási esélyt jelzett a protonpumpa-inhibitorral kezelték körében az azt nem szedők, vagy savcsökkentés céljából csak H2-blokkolót szedők összevont csoportjához viszonyítva. A töbttámadáspontú protonpumpa-inhibitorok hatásai – szemben az egy támadáspontú H2-blokkolókkal – statisztikai elemzésünk alapján fokozott veszélyt jelentenek a CD fertőzés alatt is, és befolyásolhatják a fertőzés kimenetelét, mely miatt csak alaposan megfontolt és indokolt esetben javasoljuk a PPI kezelés folytatását CD fertőzések alatt.



## 9.SUMMARY

Our *Clostridium difficile* surveillance service for inpatient departments of Kenézy Gyula Hospital and Outpatient Facility has been operational since January 1st 2012. During the period covered, we have followed up the cases of 164 patients on a daily basis. A severity score system has been implemented to assist therapeutic decision making: mild or moderately severe cases (score: 0 to 2) were to receive metronidazole, while severe (score: 3 to 6) cases were to be started on vancomycin. We assessed patients in terms of presence of risk factors and immunosuppressed states, and analyzed whether these factors had an effect on treatment efficacy and outcomes.

1. The surveillance service initiative has shown to be successful: the hospital's departments have come to accept the system's existence, resulting in adjustments to their continued treatment management procedures to comply with national guidelines. The severity classification system has made therapy decisions more straightforward than before.
2. When it comes to evaluating immunosuppressed states, immunosuppressive therapy prior to the infection is a red flag entity that, if included in the group of risk factors underlying the severity score, has the potential to further improve professional therapeutic judgment in these high risk cases.
3. The adjusted estimate of the effect of antacid therapy indicated more than a doubling of the odds for death in patients treated with proton pump inhibitors, relative to a pooled group of those not on such therapy or only taking H2 blockers for acidity neutralization. Our statistical analysis suggests that the effects of multiple target proton pump inhibitors – as opposed to those of single-target H2 blockers – represent an increased level of risk during CD infection, and may change prognosis for the worse, which is why we recommend general restrictions on continued PPI therapy in patients with

CD infection, except when thorough deliberation identifies such treatment to be indispensable.

## 10. IRODALOMJEGYZÉK

### 10.1. Hivatkozások

1. A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer (NNSR) 2011. évi eredményei. OEK, 2011. [www.oek.hu](http://www.oek.hu)
2. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. (2012) Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: A systematic review. PLoS ONE, 7: e30258.
3. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. (2008) Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. Antimicrob Agents Chemother, 52: 2403–2406.
4. Ausiello CM, Cerquetti M, Fedele G, Spensieri F, Palazzo R, Nasso M, Frezza S, Mastrantonio P. (2006) Surface layer proteins from *Clostridium difficile* induce inflammatory and regulatory cytokines in human monocytes and dendritic cells. Microbes Infect, 8: 2640-2646.
5. Az Országos Epidemiológiai Központ, az Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium és az Infektológiai Szakmai Kollégium Módszertani levele a *Clostridium difficile* fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről. (2011) Epiinfo, 18(4):1-48.
6. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. (1978) Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med, 298: 531–537.
7. Bauer MP, McFee RB, Kuijper EJ, Abdelsayed GG, van Dissel JT. (2009) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect, 15: 1067–1079.



8. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ, ECDIS Study group. (2011). *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*, 377(9759): 63–73.
9. Brown KA, Daneman N, Aurora P, Moineddin R, Fisman DN. (2013) The Co-Seasonality of Pneumonia and Influenza with *Clostridium difficile* Infection in the United States, 1993-2008. *Am J Epidemiol*, 178(1):118-125.
10. Bryant K, McDonald LC. (2009) *Clostridium difficile* infections in children. *Pediatr Infect Dis*, 28: 145–146.
11. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T. (2008) *Clostridium difficile* surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg. Infect. Dis*, 14: 691–692.
12. Burns DA, Heap JT, Minton NP. (2010) *Clostridium difficile* spore germination: an update. *Research in Microbiology*, 161(9): 730-734.
13. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. (2003) Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24: 699–706.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5):373-383.
15. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. (1992) Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis*, 166:561–567.
16. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. (2010) Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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*, 31(5):431-435.

17. Davey P, Brown E, Fenelon L. (2005) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 19:CD003543.
18. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. (2014) The Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*, 20 (suppl 2): 1-26.
19. Eckmann C, Wasserman M, Latif F, Roberts G, Beriot-Mathiot A. (2013) Increased hospital length of stay attributable to *Clostridium difficile* infection in patients with four co-morbidities: an analysis of hospital episode statistics in four European countries. *Eur J Health Econ*, 14(5):835-846.
20. Eggertson L. (2006) Quebec strain of *C. difficile* in 7 provinces. *Can Med Assoc J*, 174: 607–608.
21. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, Israel EJ, O’Keane CJ, Gong D, Gao N, Xu YL, Walker WA, LaMont JT. (1992) Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *J Clin Invest*, 90:822-829.
22. Finney JMT. (1893) Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 4:53–55.
23. Fujitani S, George WL, Murthy AR. (2011) Comparison of clinical severity score indices for *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 32(3):220-228.
24. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. (2008) Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Infection*, 70: 298-304.
25. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva JJ. (1995) *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 16:459-477.

26. Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. (2001) *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia. Clin Infect Dis, 33:786–791.
27. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. (1999) Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 28:19-25.
28. Hall IC, O'Toole E. (1935) Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. Am J Dis Child, 49:390–402.
29. Heaton, KW, Lewis, SJ. (1997) Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 32(9): 920 – 924.
30. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. (2009) Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. Emerg Infect Dis, 15(3):415-422.
31. <http://www.hpa.org.uk>
32. Hummel RP, Altemeier WA, Hill EO. (1964) Iatrogenic staphylococcal enterocolitis. Ann Surg, 160: 551-560.
33. Hurley BW, Nguyen CC. (2002) The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. Arch Intern Med, 162:2177–2184.
34. Janarthanan S, Ditah I, Phil M, Douglas GA, Murray NE. (2012) *Clostridium difficile* -Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. Am J Gastroenterol, 107:1001–1010.
35. Jung KS, Park JJ, Chon YE, Jung ES, LEE HJ, Jang HW, Lee KJ, Lee SH, Moon CM, Lee JH, Shin JK, Jeon SM, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. (2011) Risk factors for treatment failure and recurrence after metronidazole treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Gut Liver, 4(3):332-337.
36. Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Arakawa Y. (2007) First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. Euro Surveill, 12:E0701113.

37. Kelly CP, LaMont JT. (2008) *Clostridium difficile*-more difficile than ever. N Engl J Med, 359(18):1932-1940.
38. Khanna S, Aronson SL, Kammer PP, Baddour LM, Pardi DS. (2012) Gastric Acid Suppression and Outcomes in *Clostridium difficile* Infection: A Population-Based Study. Mayo Clin Proc, 87(7):636-642.
39. Kim JW, Lee KL, Jeong JB, Kim BG, Shin S, Kim JS, Jung HC, Song IS. (2010) Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea. World J Gastroenterol, 16(28):3573-3577.
40. Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, Kelly ML, Cockayne A, Minton NP. (2010) The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. Nature, 467: 711-713.
41. Kuijper EJ, Coignard BB, Tüll PP. (2006) Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect, 12 (suppl 6): 2–18.
42. Kutty PK, Woods CW, Sena AC, Benoit SR, Naggie S, Frederick J, Evans S, Engel J, McDonald LC. (2010) Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. Emerg Infect Dis, 16:197–204.
43. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. (2012) Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. American Journal of Gastroenterology, 107(7): 1011-1019.
44. Lambert PJ, Dyck M, Thompson LH, Hammond GW. (2009) Populationbased surveillance of *Clostridium difficile* infection in Manitoba, Canada, by using interim surveillance definitions. Infect Control Hosp Epidemiol, 30:945–951.

45. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, René P, Monczak Y, Dascal A. (2005) A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*, 353(23):2442-2449.
46. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK, (2011) OPT-80-003 Clinical Study Group: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*, 364(5): 422-431.
47. Lu H, Wu Z, Xu W, Yang J, Chen Y, Li L. (2011) Intestinal Microbiota Was Assessed in Cirrhotic Patients with Hepatitis B Virus Infection. Intestinal Microbiota of HBV Cirrhotic Patients. *Microb Ecol*, 61:693–703.
48. Lübbert C, Johann C, Kekulé AS, Worlitzsch D, Weis S, Mössner J, Behl S, Seufferlein T. (2013) Immunosuppressive Treatment as a Risk Factor for the Occurrence of *Clostridium difficile* Infection. *Z Gastroenterol*, 51(11):1251-8. doi: 10.1055/s-0033-1335505.
49. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. (2006) *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis*, 12:409-415.
50. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. (2005) An epidemic, toxic gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 353(23):2433-2441.
51. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. (2006) *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis*, 12:409–415.
52. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. (2002) Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*, 97(7):1769-1775.

53. McFarland LV.(1998) Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*, 16:292–307.
54. McFarland LV, Brandmarker SA, Guandalini S. (2000) Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 31: 220–231.
55. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. (1989): Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*, 320:204–210.
56. McFree RB, Abdelsayed GG. (2009) *Clostridium difficile*. *Dis Mon*, 55(7): 439-470.
57. Miller MA, Gravel D, Mulvey M, et al. Surveillance for nosocomial *Clostridium difficile* associated diarrhea (N-CDAD) within acute-care hospitals in Canada: results of the 2005 nosocomial infections surveillance program (CNISP) study shows escalating mortality. In: Proceedings of the 16th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America; March 18–21, 2006; Chicago, IL.
58. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. (2002) Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*–associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23: 137–140.
59. Miniño AM, Xu JQ, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010; 59. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59\\_02.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_02.pdf). Accessed 10 September 2011
60. Modi N, Gulati N, Solomon K, Monaghan T, Robins A, Sewell HF, Mahida YR. (2011) Differential binding and internalisation of *Clostridium difficile* toxin A by human peripheral blood monocytes, neutrophils and lymphocytes. *Scand J Immunol*, 74(3): 264-271.

61. Muñoz P, Giannella M, Alcalá L, Sarmiento E, Fernandez Yañez J, Palomo J, Catalán P, Carbone J, Bouza E. (2007) *Clostridium difficile* associated diarrhea in heart transplant recipients: Is hypogammaglobulinemia the answer? J Heart Lung Transplant, 26:907–914.
62. Nagy E. (2014) Aktualitások a *Clostridium difficile* okozta infekciók epidemiológiájában, diagnosztikájában és terápiájában – európai kitekintés. LAM, 24(1-2): 1-9.
63. Országos Epidemiológiai Központ Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer 2011-es eredményei (OEK, NNSR). (2012) Epiinfo, 30: 357–359.
64. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L. (2005) Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile* associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin. Infect. Dis, 41: 1254–1260.
65. Pothoulakis C. (2000) Effects of *Clostridium difficile* toxins on epithelial cell barrier. Ann N Y Acad Sci, 915: 347-356.
66. Reiner L, Schlesinger MJ, Miller GM. (1952) Pseudomembranous colitis following aureomycin and chloramphenicol. Arch Pathol, 54: 39-67.
67. Rifkin GD, Fekety FR, Silva J Jr. (1977) Antibiotic-induced colitis implication of a toxin neutralised by *Clostridium sordellii* antitoxin. Lancet, 2(8048): 1103-1106.
68. Rodney E, Mohamed NM, Rada S, Walid JB, Chandra C, Debari VA. (2010) Chronic kidney disease as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. Nephrology, 15:471–475.
69. Rothman SW. (1981) Presence of *Clostridium difficile* toxin in guinea pigs with penicillin-associated colitis. Med Microbiol Immunol, 169:187-196.

70. Rubin DT, Sohi S, Glathar M, Thomas T, Yadron N, Surma BL. (2001) Rifaximin is effective for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: results of an open-label pilot study. *Gastroenterol Res Pract*, 106978.
71. Rupnik M, Dupuy B, Fairweather NF, Gerding DN, Johnson S, Just I, Lyerly DM, Popoff MR, Rood JI, Sonenshein AL, Thelestam M, Wren BW, Wilkins TD, von Eichel-Streiber C. (2005) Revised nomenclature of *Clostridium difficile* toxins and associated genes. *J Med Microbiol*, 54: 113-117.
72. Sailajah J, Ivo D, Phil M, Douglas GA, Murray NE. (2012) *Clostridium difficile* -Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 107:1001– 1010.
73. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, Jones JL. (2005) Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992–2002. *Clin Infect Dis*, 41: 1621–1627.
74. Soler P, Nogareda F, Cano R. (2008) Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997–2005. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*, 29: 887–889.
75. Surawicz CM(1), Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. (2013) Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*, 108: 478–498.
76. Tasteyre A, Barc MC, Collignon A, Boureau H, Karjalainen T. (2001) Role of FliC and FliD flagellar proteins of *Clostridium difficile* in adherence and gut colonization. *Infect Immun*, 69: 7937-7940.
77. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. (1974) Clindamycin-associated colitis: a prospective study. *Ann Intern Med*, 81: 429-433.



78. Tleyjeh IM, Abdulhak AB, Riaz M, Garbati MA, Al-Tannir M, Alasmari FA, Alghamdi M, Khan AR, Erwin PJ, Sutton AJ, Baddour LM. (2013) The association between histamine 2 receptor antagonist use and *Clostridium difficile* infection: a systemic review and meta-analysis. PLoS One, 8(3):e56498. doi: 10.1371/journal.pone.0056498.
79. Terhes G, Urbán E, Sóki J, Hamid KA, Nagy E. (2004) Community-acquired *Clostridium difficile* diarrhea caused by binary toxin, toxin A, and toxin B gene-positive isolates in Hungary. J Clin Microbiol, 42(9):4316-4318.
80. Terhes G, Urbán E, Konkoly-Thege M, Székely E, Brazier JS, Kuijper EJ, Nagy E. (2009) First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 from a patient with severe persistent diarrhoea in Hungary. Clin Microbiol Infect, 15: 885–886.
81. Thelestam M, Bronnegard M. (1980) Interaction of cytopathogenic toxin from *Clostridium difficile* with cells in tissue culture. Scand J Infect Dis Suppl 22:16–29.
82. Urbán E, Brazier JS, Sóki J, Nagy E, Duerden BI. (2001) PCR ribotyping of clinically important *Clostridium difficile* strains from Hungary. J Med Microbiol, 50(12):1082-1086.
83. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME. (2012) Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. Int J Antimicrob Agents, 40(1):1-8.
84. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC. (2005) Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet, 366:1079–1084.
85. Velazquez-Gomez I, Rocha-Rodriguez R, Toro DH, Gutierrez-Nun JJ, Gonzalez G, Saavedra S. (2008) A Severity Score Index for *Clostridium difficile* Infection. Infect Dis Clin Pract, 16: 376-378.

86. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. (2008) A casecontrol study of community-associated *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Chemother, 62:388–396.
87. [www.oek.hu](http://www.oek.hu)
88. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en).
89. <http://medsfacts.com/study-PEG-INTERFERON%20ALFA%20A%20%28RO%2025-8310%29-causing-CLOSTRIDIUM%20COLITIS.php>
90. Zerey M, Paton BL, Lincourt AE, Gersin KS, Kercher KW, Heniford BT. (2007) The burden of *Clostridium difficile* in surgical patients in the United States. Surg Infect (Larchmt), 8(6):557-566.

## 11. Saját publikációk jegyzéke (disszertációhoz kapcsolódóan)

1. De Bruijne J, van Vliet A, Weegink CJ, Mazur W, Wiercinska-Drapała A, Simon K, Cholewińska-Szymańska G, Kapocsi J, **Várkonyi I**, Zhou XJ, Temam MF, Molles J, Chen J, Pietropaolo K, McCarville JF, Sullivan-Bólyai JZ, Mayers D, Reesink H. (2012) Rapid decline of viral RNA in chronic hepatitis C patients treated once daily with IDX320: a novel macrocyclic HCV protease inhibitor. *Antivir Ther* 17(4):633-642.
2. Rákóczi É, **Várkonyi I**. (2013) Antibiotikum használat – jó kezekbe! *Granum* 16(2):6-9.
3. Rákóczi É, **Várkonyi I**. (2014) Antibiotikum használat – jó kezekbe! *Granum* 17(3):5-7.
4. **Várkonyi I**, Makai I, Papdiné Nyíri G, Bacskó G, Kardos L. (2011) Postoperative surveillance of wound infection after cesarean section at Kenézy Hospital, Debrecen, Hungary. *Orv Hetil* 2011 Jan 2;152(1):14-22.
5. **Varkonyi I**, Rakoczi E, Misak O, Komaromi E, Kardos L, Lampe Z, Szilvassy Z. (2014) Findings of hospital surveillance-based outcome evaluation study for *Clostridium difficile*-associated colitis. *Clin Microbiol Infect* 20(10):1085-1090.
6. **Várkonyi I**, Rákóczi É, Bodnár Z, Misák O, Komáromi E, Kardos L. (2014) Prediktív tényezők vizsgálata súlyos *Clostridium difficile* fertőzésben. *Magyar Belorvosi Archivum Supplementum*: 71
7. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, M2-124 and **M2-125 study groups (including: Varkonyi I)**. (2009) Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 374(9691):685-94. Erratum in: *Lancet* 376(9747):1146. (**Varkonyi I kollaborációs partnerként feltüntetve a szerzők között**)
8. **Várkonyi I**, Chappey C, Giraudon M, Burleigh L. (2015) A part-randomized study of intravenous oseltamivir in adolescents and adults. 2015 Feb 13 published online.

***11.3.Saját publikációk jegyzéke (disszertációtól független)***

1. Rákóczi É, Bakos I, Sándor É, **Várkonyi I.** (2013) Prevenar 13 konjugált védőoltás. Vakcináció betegeink és mindannyiunk védelmében. Orvostovábbképző Szemle 20(10):85-91.
2. Rákóczi É, **Várkonyi I**, Szekanecz Z. (2013) Pneumococcus-fertőzések és megelőzésük: vakcinációs update reumatológiai autoimmun kórképekben. Magyar Reumatológia 54:177-181. Eur J Clin Microbiol Infect Dis

## 11.TÁRGYSZAVAK

**magyarul:** *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile*-asszociált colitis, pseudomembranosus colitis, hasmenés, immunszupresszív állapot, relapszus

**angolul:** *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile*-associated colitis, pseudomembranous colitis, diarrhoea, toxin, immunosuppressed condition, relapse

## 12.KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm témavezetőmnek, **Tulassay Zsolt professzor úrnak**, hogy kutatási témámat intézetébe befogadta, belgyógyászként kiszélesítette látókörömet, elmélyült probléma felvetéseivel új megvilágításba helyezte ezeknek a fertőző betegeknek a holisztikus szemléletű ellátását, követését.

Köszönet illeti **Dr. Rákóczi Évát**, aki a *Clostridium difficile* fertőzések ellátásában szerzett nemzetközi tapasztalataival segítette intézetünkben a figyelőszolgálat beindítását és annak szakorvosi felügyeletét. Köszönöm továbbá orvoskollégáim és az infektókontroll szolgálat dolgozóinak aktív részvételét a *Clostridium difficile* figyelőszolgálat munkájában, kiemelten **Dr. Misák Olena szakorvos-jelölt kollégának** és **Komáromi Erzsébet főnővérhelyettesnek**.

A vizsgálati adatok feldolgozásáért, a statisztikai elemzés elkészítéséért **Dr. Kardos László orvos-biostatistikus** kollégának mondok ezúton köszönetet.

Köszönettel tartozom **Dr. Németh Júliának** és **Dr. Juhász Ágnesnek** a Synlab Kft labororvosainak a mikrobiológiai anyagok pontos feldolgozásáért és azok rendelkezésre bocsátásáért.

Nagy tisztelettel köszönöm **Dr. Nagy Erzsébet professzor asszony** hasznos, támogató javaslatait tudományos munkám elkészítéséhez, és a korábbi magyarországi epidemiológiai adatok rendelkezésre bocsátásához.

Végül köszönöm **családomnak**, hogy egy nyugodt háttér biztosításával támogattak és elősegítették, hogy elmélyüljek tudományos kutatási munkámban.