

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

Doktori tézisek

**Dr. Várkonyi István**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Lengyel Gabriella, PhD, egyetemi docens

Dr. Szabó Judit, PhD, 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

## 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 közepsúlyos 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 magas kockázatú betegek esetében a kezdeti klinikai kép megjelenése eltérhet; immunszuppresszív kezelés, cukorbetegség, daganatos betegség, hematológiai betegség, krónikus májbetegség, mint másodlagos immunhiányos állapotok módosíthatják a fertőzés klasszikus tünettánát 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 szövödmények kialakulását, valamint a korai halálozást.

## 2. 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, immunszuppresszív állapotok feltérképezése, valamint a súlyossági besorolás alapján az irányelveknek megfelelő antibiotikum kezelés kiválasztása, indítása.
3. Összefüggés vizsgálata a súlyos formában fennálló rizikófaktorok, immunszuppresszív állapotok és a terápia hatékonyság között; van-e olyan független prediktív faktor, amely önmagában alarmírozó tényező lehet súlyos kórállapotra vonatkozóan.
4. Összefüggés keresése a súlyossági score, a rizikófaktorok, az immunszuppresszív állapot, a kezelés módja és a halálozás között.

## 3. MÓDSZEREK (BETEGCSOPORTOK, VIZSGÁLATI MINTÁK)

### *3.1 Esetdefiníciók*

A 2014-es európai és a magyar ajánlásra támaszkodva a következő esetdefiníciókat alkalmazzuk (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 halálokot jelölt meg.

### ***3.2 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. között. A betegek kezelése azokon az osztályokon történt, ahol a fertőzést akvirálták. A legtöbb eset belgyógyászati osztályokon,

illetve tüdő-, krónikus ápolási, urológiai, fertőző, sebészeti és végtagsebészeti, ideggyógyászati, reumatológiai és rehabilitációs osztályokon fordult elő.

A betegeket a kezelő osztályok szakszerűen, az infekciókontroll szabályainak megfelelő módon különítették el. Hasmenés esetén igazolt fertőzés (*Clostridium difficile* antigén és toxin pozitivitás) esetén a mikrobiológiai labor értesítése után a figyelőszolgálat szakorvosa és egy infektológus rezidens orvos/szakorvos jelölt felkereste a beteget az ellátó osztályon.

### 3.3 Súlyossági score – szempontok, besorolás

Figyelőszolgálatunk az angliai mintára kialakított súlyossági score rendszerbe a Bristol skála segítségével monitorozott napi székletszám súlyos fokú emelkedését (> 6), a fehérvérsejtszám (Fvs) emelkedését (> 15 G/l), a szérum albumin szint csökkenését (< 25 g/L), a szérum kreatinin (creat) szint akut emelkedését, láz megjelenését (>38,3 C°), valamint súlyos, radiológiai eltéréseket emelte be. A paraméterek mindegyike 1-1 pontot ért, melyek összegzésre kerültek (**1. táblázat**).

**1. táblázat.** *C. difficile* figyelőszolgálat napi követőlap (Kenézy Gyula Kórház)

Súlyossági score pontok		Dátum			
Fvs > 15 G/l	1 pont	Kezelés napjai	0.	1.	2.
Albumin < 25 g/L	1 pont	Fvs (G/l)			
Kreatinin szint akut emelkedése	1 pont	Szérum albumin			
Székletszám > 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, középsúlyos forma: 0-2 pont		3×500 mg metronidazol per os			
Súlyos forma: 3-6 pont		4×125 mg vancomycin per os.			

**Bristol skála:** a híg székürítés objektív megítélésére szolgáló teszt, mely 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.

**Radiológiai eltérések:** súlyosságra utalnak, ha képalkotó vizsgálattal igazolt vastagbélágulat ( $> 6$  cm), bélfali megvastagodás, a bélfal körüli zsírszövet megvastagodása, vagy más okkal nem magyarázható ascites látható.

A súlyossági score besorolás alapján két állapotformát különböztettünk meg: 0-2 pontscore esetén az enyhe/középsúlyos, 3-6 pontscore esetén súlyos formába soroltuk a betegeket. Az első csoportban alkalmazott 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. 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 kezelőorvossal együttesen konzultáltuk a betegeket napi gyakorisággal és állapotromlás, perzisztáló tünetek esetén terápiamódosítást javasoltunk.

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

A CDAC-re hajlamosító rizikótényezők közül kiemelhető az életkor ( $> 65$  év), komorbiditások, PPI (protonpumpa inhibitor) szedés a CDAC-t megelőző 1 hónapon belül, antibiotikum (AB) szedés a CDAC-t megelőző 2 hónapon belül, hasi műtét közvetlenül a fertőzés előtt, vagy megelőző prolongált ( $> 21$  nap) kórházi kezelés és a krónikus veseelégtelenség/ 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. Immunszupprimálnak tekintettük a beteget, ha diabetes mellitus, autoimmun betegség, krónikus hepatitis volt igazolható, és/vagy a hasmenés kezdete előtt 1 hónapon belül immunszuppresszív terápiában részesült.

### **3.5 Mikrobiológiai vizsgálat**

A CDAC-es betegek székletének mikrobiológiai vizsgálata rapid enzim immunoassay módszerrel történt (Techlab<sup>®</sup>) párhuzamosan vizsgálva a *C.difficile* glutamát dehydrogenáz antigén és a toxin “A” és “B” jelenlétét. Antigén pozitív, toxin negatív eredmény esetén Wampole<sup>®</sup> immunoassay gyorseszttel ismételték 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.

### **3.6 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 rendelkezésre álló klinikai tényezőknek a halálózásra, 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 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).

## **4. EREDMÉNYEK**

### ***4.1 Epidemiológiai adatok***

A 164 beteg 56,1%-a nő volt, átlagéletkoruk (75,6 év) szignifikánsan magasabb volt a férfiakéhoz (72,4 év) viszonyítva (**2.táblázat**). A betegek 79,27 %-a tartozott a 65 év feletti rizikó csoportba.

### ***4.2 Immunszupprimált állapot***

Másodlagos immunszupprimált állapot összesen 98 betegnél volt igazolható. 18 fő volt autoimmun beteg, 34 fő daganatos, 50 fő cukorbeteg, 13 betegnél regisztráltunk tartós immunszuppresszív kezelést. 33 betegnél az immunszupprimált állapotok halmozódása volt megfigyelhető (> 2). Tartós immunszuppresszív terápiában részesült az összes beteg 7,93%-a, a nők körében ez az állapot nagyobb arányban fordult elő (10,87%). Az immunszupprimáltak 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%,  $p = 0,244$ ).

### ***4.3 Relapszusos betegcsoport***

A relapszusban szenvedő betegek átlagéletkora (72,4 év) alacsonyabb volt a nem relapszusban szenvedő betegekénél (74,2). Az immunszupprimált státusban nem



jelentkezett eltérés a relapszusban nem szenvedőkhöz viszonyítva ( $p = 0,999$ ). Beteganyagunkban a csak vancomycinnel kezelt csoportban magasabb előfordulási arányt mutattak a relapszusos betegek, az eltérés azonban nem volt szignifikáns ( $p = 0,934$ ).

**2. táblázat.** *C. 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 (per os )	44 (44,9)	26 (39,4)	70 (42,7)	0,140
váltás per os vancomycinre (per os)	29 (29,6)	29 (43,9)	58 (35,4)	
csak vancomycin (per os)	25 (25,5)	11 (16,7)	36 (22,0)	
<b>Relapszus</b>	19 (19,4)	7 (10,6)	26 (15,9)	0,190

#### 4.4 Halálozási adatok

##### Általános jellemzők

Vizsgálati csoportunkban a halálozás 23,2 % volt (164 betegből 38 beteg, **3. 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.

### 3. 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 használókhöz viszonyítva. A betegek jelentős hányada szedett PPI-t a 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 betegeknek 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. A 13 beteg között a nő/férfi arány 10:3 volt, átlagéletkoruk 72,7 év volt. Leggyakoribb alapbetegségük a krónikus obstruktív tüdőbetegség volt (7 fő, 54%). Az immunszuppresszív kezelés minden esetben szteroid terápia volt, további rizikó volt a megelőző antibiotikum kezelés is. Relapszus 1 főnél jelentkezett ebben a betegcsoportban. Primer immundeficiens beteg a vizsgált populációban nem fordult elő.

#### *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. Mindhárom kezelési csoportban azonos megoszlást mutatott a pseudomembrán colitisek 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 egyenletesen 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.

#### **4.5 Regressziós eredmények**

A kiindulási modellhez adott egyéb változók egyike sem mutatott a semlegetstől 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 **4. 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 metronidazzal 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% CI: 2,6 – 232,8,  $p = 0,0049$ ). Ez a hatás már mérsékeltébb 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 halálzási esélyt jelzett az ilyen kezelésben nem részesülők és a csak H2-blokkolót használók összevont csoportjához képest (EH = 1,9; 95% CI: 0,7 – 5,0,  $p = 0,18$ ). A tartós immunszuppresszív kezeléssel a becslés szerint több mint 4-szeres letalítási esély járt együtt (EH = 4,7; 95% CI: 1,2 – 18,0,  $p = 0,025$ ). A Charlson-index, amelynek mintaátlaga 6,8 pont volt (SD = 2,97), a halálzási 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:  $p = 0,3458$ ).

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

Tényező	Kontraszt	Réteg	EH	95%CI	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 immun- szuppresszív 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

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

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

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 immunszuppresszív állapotokra –, azok halálozásra 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 terápiás 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 kimenelt 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.

## **6. 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, immunszuppresszív 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 immunszuppresszív állapotok feltérképezése során a fertőzést megelőző immunszuppresszív 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.

## 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.

## 7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### *A szerző közleményei a PhD értekezés témájában*

1. **Varkonyi I**, Rakoczi E, Misak O, Komaromi E, Kardos L, Lampe Z, Szilvassy Z: Findings of hospital surveillance-based outcome evaluation study for Clostridium difficile-associated colitis. Clin Microbiol Infect. 2014 Apr 28. Doi: 10.1111/1469-0691.12652. (Epub ahead of print). **IF: 4,578**
2. Rákóczi É, **Várkonyi I**: Antibiotikum használat – jó kezekbe! Granum. 2013; 16 (2): 6-9.
3. Rákóczi É, **Várkonyi I**: Antibiotikum használat – jó kezekbe! Granum. 2014; 17 (3): 5-7.
4. 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.: Rapid decline of viral RNA in chronic hepatitis C patients treated once daily with IDX320: a novel macrocyclic HCV protease inhibitor. Antivir Ther. 2012;17(4):633-42. **IF: 3,161.**
5. **Várkonyi I**, Makai I, Papdiné Nyíri G, Bacskó G, Kardos L: Postoperative surveillance of wound infection after cesarean section at Kenézy Hospital, Debrecen, Hungary. Orv Hetil. 2011 Jan 2;152(1):14-22.
6. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ; M2-124 and **M2-125 study groups (including: Varkonyi I)**: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet. 2009; 374(9691):685-94. Erratum in: Lancet 2010; 376(9747):1146. **IF: 30,758**

7. **Várkonyi I**, Rákóczi É, Bodnár Z, Misák O, Komáromi E, Kardos L:  
Prediktív tényezők vizsgálata súlyos *Clostridium difficile* fertőzésben.  
Magyar Belorvosi Archivum 2014 Supplementum: 71