

„Clostridium helyzet” Magyarországon, 2012

Dr. Rákóczi Éva

Klinikai Farmakológiai, Allergológiai és Infektológiai Intézet
Kenézy Kórház Nonprofit Kft.

A Clostridium difficile asszociált colitisek száma Magyarországon 2009-2011 között húszszorosára nőtt [1]. A betegek legnagyobb százaléka a 70 éven felüli sérülékeny, idősebb korosztályból kerül ki. A hajlamosító tényezők közül a leggyakoribb a 2 hónapon belül szedett antibiotikum, ezek közül is a cephalosporinok, az amoxicillin/klavulánsav és a fluoroquinolonok emelhetők ki. Komoly rizikótényező továbbá az elhúzódó kórházi kezelés, valamint a protonpumpa inhibitorok használata. Az amerikai adatok alapján a 1999-2000 közötti 3000 haláleset a 2006-2007 közötti időszakra már 14.000 halálos esetszámmra növekedett. Az ellátás becsült költségei évente 3 milliárd € Európában, és 3 milliárd \$ Amerikában [2]). A költségek növekedését részben a relapszusos betegek ellátása okozza, ami az összes eset egynegyedét érinti. A jelenlegi ajánlások alapján használatban lévő két gyógyszer hatékonysága ezekben az esetekben csökkent, a relapszusba kerülő betegek halálozási aránya igen magas, minden harmadik beteg halálát jelenti. Az országos összefogás mellett, minden kórháznak sürgős és hatékony koncepciót kell gondolkodnia.

In Hungary between 2009-2011 the number of cases of Clostridium difficile associated colitis increased twenty-fold. Most of the cases are occurring by fragile, over 70 years old patients. The most common predisposing factors are previous antibiotics treatment within 2 months with cephalosporins, amoxicillin-clavulanate and fluoroquinolons. Other risks are prolonged hospitalization and excessive usage of proton pump inhibitors. Based on US data the number of deaths attributed to Clostridium difficile infection, increased from 3,000 deaths per year during 1999-2000 to 14,000 during 2006-2007. The healthcare costs of hospital-onset Clostridium difficile infections are estimated to be 3 billion € per year in Europe and 3 billion \$ in the US. The increased health-care costs are caused by treatment of patients suffering from relapse which affected a quarter of all cases. Metronidazole and vancomycin – based on current guidelines – are not efficient enough for relapse cases; the mortality rate in these cases is very high with every third patient dying. National unity and effective concepts are urgently needed.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE FIGYELŐSZOLGÁLAT – A „CLODI-TEAM” MŰKÖDÉSE

A Debreceni Kenézy Gyula Kórházban 2012. január 1. óta működik szervezett formában Clostridium difficile figyelőszolgálatunk (Clodi-team). A figyelőszolgálatot infektológus szakorvos vezeti, a team tagjai rotációban infektológus rezidensek és egy infektókontroll nővér. A Clodi-team tagja továbbá (kiterjesztett karként) a beteg osztályos kezelőorvosa, valamint, ha szükségessé válik, a radiológus és a sebész.

Mint a team létrehozója és szakmai vezetője angliai tapasztalatokat bevezetve hoztunk létre egy olyan betegség súlyossági besorolási rendszert, amely alapján a betegeknél egyértelművé tehető a kezdeti terápia. A besorolási score-ra azért is volt szükség, mert a kezdeti adekvát terápia meghatározó a betegség kórlefolyása szempontjából, és a pillanatnyi klinikai jellemzők alapján számolt score-érték meghatározása a későbbiekben is útmutatást adhat a terápiás változtatás elbírálásában. A jelenlegi magyar ajánlás kétféle kezelési lehetőséget biztosít a betegség súlyossága alapján.

Enyhébb formában per os metronidazol kezelés, súlyosabb formában per os vancomycin terápia javasolt, szükség esetén kiegészítve intravénás metronidazzal, valamint vancomycin beöntéssel. Az enyhe és a súlyos forma között számos átmenet lehetséges, így szükségét láttuk annak, hogy a súlyossági stádiumok között számokban kifejezhető különbséget tegyünk. Az 1. táblázat – a magyar ajánlást is figyelembe véve – mutatja alkalmazott rendszerünket. Hat speciális kiindulási klinikai laborparamétert, jellegzetességet figyelembe véve (fehérvérsejt-szám, albumin szint, kreatininszint változás, napi székletszám, testhőmérséklet, pozitív radiológiai lelet) a maximálisan szerezhető 6 pont alapján 3 terápiás csoportot hoztunk létre (enyhe, közepesúlyos, súlyos). A 3 terápiás csoport egyes pontértéke alapján egyértelműen mutatja a kezdeti terápiás ajánlást a kezelőorvos számára (2. táblázat).

	Klinikai jellegzetességek	Pontérték
1.	Fehérvérsejt szám > 15 G/l	1 pont
2.	Szérum albumin < 25 g/l	1 pont
3.	Szérum kreatinin akut emelkedése	1 pont
4.	Székletszám > 6/nap	1 pont
5.	Testhőmérséklet > 38,3 °C	1 pont
6.	Radiológiai evidencia	1 pont
Totál pontérték:		6 pont

1. táblázat
Súlyossági score táblázat

Súlyossági csoportok	Pontérték	Terápiás javaslat
1. csoport – enyhe	0-1 pont	3x500 mg metronidazol per os
2. csoport – közepesúlyos	2-3 pont	4x125 mg vancomycin per os, szükség esetén fokozatos dóziszemeléssel 4x250-500 mg per os dózísig
3. csoport - súlyos	4-6 pont	4x500 mg vancomycin per os, 3x500 mg metronidazol iv. 2-4x500 mg vancomycin beöntés formájában

2. táblázat
Terápiás besorolás

A besorolást minden egyes betegnél elvégzi csapatunk, és ezzel egyidőben egy követőlapot (3. táblázat) tölt ki, amely a rendszeres viziteket rögzíti a kiemelt paraméterek, a Bristol skála (részletesen lásd lejjebb) követésével, valamint látható rajta a napi terápiás döntés. Betegkövetési rendszerünket a magyar szakmai irányelvet figyelembe véve a Cambridge-i Egyetemen 2008 óta alkalmazott követési paraméterek beépítésével készítettük el.

Napi betegészlelő lap	Dátum, időpont:			
	A kezelés napja	0	1.	2.
Fehérvérsejtszám				
Szérum albumin				
CRP				
K+				
Szérum kreatinin				
Székeklet száma/nap				
Székeklet típusa (Bristol skála)				
3x500 mg per os metronidazol				
4x125 mg per os vancomycin				
4x250 mg per os vancomycin				
4x500 mg per os vancomycin				
3x500 mg iv. metronidazol				

3. táblázat
Clostridium difficile colitis, napi betegkövető lap, Kenézy Kórház, Debrecen

A figyelőszolgálat szakorvosát az ÁNTSZ riasztja, ha a kórházban bármely osztályon fekvő hasmenéses beteg székletvizsgálati tesztje toxintermelő Clostridium difficile-t jelez. A team a riasztás után azonnal tájékozik a beteg állapotáról, klinikai jellemzőiről, laboreredményeiről, majd szükség szerint azonnal, egyebekben legkésőbb 2-3 órán belül felkeresi a beteget az ellátó osztályon. A beteget a helyszíni első észlelés során a kórelőzmény, fizikális status és a kiindulási laborparaméterek, valamint a Bristol skála követő lap alapján az infektológus szakorvos súlyossági score-ba sorolja, és javasol kezelést.

A kórlefolyás során súlyosbodó betegnél fokozatos dóziszemelést alkalmazva tudjuk követni a beteg állapotát a könnyen átlátható táblázatos követőlapunkon (3. táblázat). A 2012-es év első napjától bevezetésre került továbbá kórházunkban a szakmai irányelv javaslatára alkalmazandó, székletürítés objektív megítélésére szolgáló Bristol skála is. A székletürítés gyakorisága és a széklet minősége fontos információ a kezelőorvosnak, amely iránymutató a kórlefolyásban, utal a progresszióra, valamint a kezelés hatékonyságára.

A Bristol skálát infektókontroll szolgálatunk továbbfejlesztette (4. táblázat), amely a kórház minden osztályán be-

került a nővérdokumentációba, és minden egyes hasmenésben szenvedő betegnél kötelező vezetni, kórokozótól függetlenül.

1-es típus		Kemény, kis darabokból álló golyók (nehéz üríteni)	Székrekedésre utató széklet
2-es típus		Alakja húszszögletes, de még görögös	
3-as típus		Formálisan széklet, de még van húszszögletű struktúrája	Normál széklet
4-es típus		Formálisan széklet, de már van vízszintes, sima felület	
5-ös típus		Lassú, amorf, golyós, de még van vízszintes, sima felület	Hasmenéses széklet
6-os típus		Részben híg, de még van darabos, papírszerű széklet	
7-es típus		Vízszintes, sima felületű, de még van vízszintes, sima felület	Kifejezetten hasmenéses széklet

Adaptálva: Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 920-924.

Széklet Követő Lap

.....

Osztály/Részleg/Krt.

Beteg neve.....

TAJ.....

Dátum	Óra/perc	Széklet típusa (Bristol skála)	Állítás	Megjegyzés

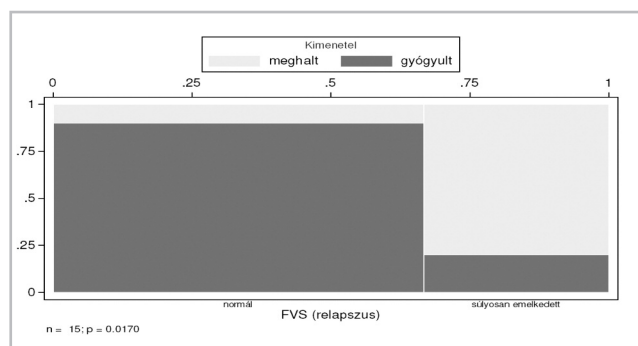
4. táblázat
Továbbfejlesztett Bristol-skála

ORSZÁGOS ÉS DEBRECENI ADATOK

Eddigi mortalitási eredményeinket összevetettük a magyarországi Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer (NNSR) 2011-es adataival [1]. Magyarországon 2011-ben 1998 beteg került ellátásra Clostridium difficile asszociált colitis (CDAC) miatt. Erre az évre vonatkozóan a Kenézy Kórházban kezelt betegekről pontos adatunk nincsen, mert a kötelező jelentés 2011 márciusától kezdődött. 2012. 01.01 – 2012.09.30. között összesen 78 betegünkönél igazolódott a fertőzés. Az országos mortalitás 24,8% volt, míg kórházunkban a relapszus nélküli betegek (n=59) mortalitása 24% volt. Az országos rendszerben nem szerepelt a relapszus miatt kezelték száma, mortalitása. A Debreceni Kenézy Kórházban 2012-ben 19 főnél (24,3%) jelentkezett relapszus, 31%-os mortalitással.

RELAPSZUS ÉS EGY FÜGGETLEN PREDIKTÍV RIZIKÓ FAKTOR

A relapszusban szenvedő betegek magas halálozási rátája hátterében felmértük, van-e olyan független prediktív rizikótényező, amely jellemző lehet a kimenetel szempontjából. A 2012-es év első félévi beteganyagából (összes betegszám: 60 fő, relapszusos betegek száma: 15 fő, azaz 25%) elkészített Fisher-féle statisztikai analízis (1. ábra) alapján szignifikáns összefüggés igazolódott a magas fehérvérsejt-szám (15 G/l felett) és a halálozás között (p=0,017). Az eredmények arra utaltak, hogy a relapszusos betegek esetében a 15 G/l feletti fehérvérsejt-szám önmagában is komoly súlyossági tényező, így ha a beteg csak ezzel a pozitív paraméterrel rendelkezik egyéb klinikai eltérés nélkül is, azonnal a súlyos kezelési csoportba sorolandó.



1. ábra
Relapszus kimenetel és fehérvérsejt szám összefüggése

NEMZETKÖZI KITEKINTÉS: FIDAXOMICIN, AZ ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉG

A metronidazol és vancomycin mellett a rifampicin rezisztencia generáló hatása miatt nem javítja a kimenetelt [1]. A fidaxomicin makrociklusos osztályba tartozó, lokálisan ható baktericid antibiotikum, amely a bakteriális RNS-polymeráz által mediált RNS-szintézist gátolja. Az Amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerellenőrző Hatóság (FDA) 2011. május 27-től engedélyezte a gyógyszer alkalmazását, 2012. szeptember óta pedig Magyarországon is elérhető kezelési lehetőség. A gyógyszerrel kapcsolatosan végzett hatékonysági vizsgálatok igen ígéretesek.

A 2012-ben megjelent legújabb meta-analízis [3] során egy nemzetközi munkacsoport két prospektív, multicentrikus, kettős-vak, randomizált fázis III tanulmányt dolgozott fel. A vizsgálatba összesen 1164 beteget vontak be, az egyikben 62 (amerikai, kanadai), a másikban 86 (amerikai, európai) vizsgálóhelyről. A bevont betegek kezelési eredményeit hasonlították össze az újonnan bevezetett fidaxomicin, valamint az eddig alkalmazott vancomycin tekintetében. Az eredmények azt igazolták, hogy szignifikáns különbség ($p < 0,0001$) volt a két szer között a relapszusos esetekben; ebben a betegcsoportban a fidaxomicin jóval hatékonyabbnak bizonyult, csökkentve a perzisztáló hasmenést, a relapszust, valamint 40 napos követési idő alatt a halálozást 40%-al. A vizsgálat során a perzisztáló hasmenés és a halál – első 12 óra alatt – független prediktor faktoraként írták le az alacsony eozinofil számot ($< 0,1 \times 10^9/l$), illetve az alacsony szérum albumin értéket ($< 25 \text{ g/L}$).

ÉRDEKESSÉGEK

Egy izgalmas, figyelemfelkeltő cikk [4] látott néhány hónapja napvilágot egy neves nemzetközi infektológiai szaklapban. A kaliforniai szerzőknek feltűnt, hogy azok a pneumóniában szenvedő betegek körében, akik kezelésük során cephalosporin mellé kombinációban doxycyclint is kaptak, jóval kevesebb betegnél alakult ki CDAC 30 napon belül.

A vizsgálatot egy San Francisco-i kórházban, 2005-2010 között 2734 kórházi felvétel beteg dokumentációjának retrospektív analízisével végezték el. Összesen 43 betegnél

alakult ki CDAC 30 napon belül; akik ceftriaxont kaptak, az incidenciája 5,6 eset/10.000 betegnap volt. A 43 beteg közül csak 5 beteg kapott doxycyclin kezelést is, ez 1,67 eset/betegnap incidenciát mutatott. Az a 38 beteg, akik egyáltalán nem részesültek doxycyclinnel kombinált kezelésben, csak ceftriaxont kaptak, a CDAC incidenciája 8,11 volt. Mindez 79%-os csökkenést igazolt a relatív CDAC rizikóban. A doxycyclin védőhatásának háttere egyelőre nem tisztázott és adatok sincsenek arra vonatkozóan, hogy ez a szer – a későbbiekben szóba jön-e megelőzőként, vagy terápiás lehetőségként.

KÖVETKEZTETÉSEK

A USA-ban a Kórházi Fertőzések Megelőzéséért Nemzeti Akciós Terv 2015-re a CDAC 30%-os csökkenését célozta meg (2). Az összefogás hazánkban is sürgető.

- A legégetőbb tennivaló az egységes magyarországi antibiotikum-ajánlások összefoglalása lenne a leggyakoribb infektológiai kórképekben. Az ajánlások nagy része létező szakmai anyag, de ezek éves felülvizsgálatára, rendszerbe foglalására lenne szükség. A kiadott ajánlások helyi újragondolása és adaptálása elengedhetetlen a lokális rezisztencia viszonyoknak megfelelően. A kórházi infektókontroll szolgálatok feladata lehetne – a gyakorló infektológusokkal karöltve –, hogy helyi ajánlások elkészítését majd annak betartását folyamatosan ellenőrizzék, ezzel féken tartva a multirezisztens kórokozók támadását.
- Újabban a protonpumpa gátlók használata is egyre divatosabbá vált, ami a harmadik leggyakoribb rizikó CDAC-re a magyarországi jelentett esetek alapján. Az erre vonatkozó gyógyszerrendelési szokások szigorítása, a valós indikációk szem előtt tartása sokat lefaragna a költségekből. Szoros társszakmai együttműködés és átgondolt kezelés elősegítené a fertőzések visszaszorítását.
- A nemzetközi ajánlásokhoz igazodva szükséges lesz átgondolni a clostridium fertőzések kezelési protokollját, és beépíteni minden olyan evidencián alapuló kezelési lehetőséget, amely segítségével az ellátó orvosok terápiás dilemmái feloldhatóvá válnak. A terápiás irányelvben fel kell hívni a figyelmet a legújabb irodalmi adatok alapján felismert relapszusos esetekben alarmírozó alacsony eozinofil és albumin szintek független prediktív értékére.
- Végül, de nem utolsósorban, élve a média hatalmával, annak erejével, az egészségügy képviselőinek a politikai vezetéssel mindent meg kellene mozgatnia, hogy a lakosságot is aktívan bevonjuk abba a magyar akciótervbe, amivel a kórházi fertőzések visszaszoríthatók lennének. A szigorú és pontos antibiotikum használatért a beteg önmaga is felel, valamint a kézmosás szabálya mindenkiére vonatkozik. A telekommunikáció eszközeivel a lakosság bevonása még több eredményt hozhatna ezen súlyos és egyre növekvő számú fertőzéstípusban.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom a Kenézy Kórház szakmai vezetésének, valamint az Infekciókontroll Szolgálat dolgozóinak figyelő-szolgálatunk beindításához és zavartalan működéséhez nyújtott segítségéért, valamint Dr. Kardos Lászlónak az adatok statisztikai feldolgozásához nyújtott segítségéért.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] www.oek.hu
- [2] Lucado J, Gould C, Elixhauser A. Clostridium difficile infections (CDI) in hospital stays, 2009. HCUP statistical brief no. 124. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. Available at <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb124.pdf>. Accessed February 2, 2012.
- [3] Derrick W. Crook, A. Sarah Walker, Yin Kean, Karl Weiss, Oliver A. Cornely, Mark A. Miller, Roberto Esposito, Thomas J. Louie, Nicole E. Stoesser, Bernadette C. Young, Brian J. Angus, 1 Sherwood L. Gorbach, and Timothy E. A. Peto, Fidaxomicin Versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials, Clin Infect Dis 2012;55(S2):S93–103
- [4] Sarah B. Doernberg, Lisa G. Winston, Daniel H. Deck, Henry F. Chambers, Does Doxycycline Protect Against Development of Clostridium difficile Infection?, Clin Infect Dis., 2012;55(5):615–20

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Rákóczi Éva 2010-től – jelenleg is – a Kenézy Kórház, Klinikai Farmakológiai Allergológiai és Infektológiai Intézet – infektológus konzultáns főorvosa, az Infekciókontroll Munkacsoport tagja. 2010-ben belgyógyászati, reumatológia szakmai gyakorlaton vett részt Londonban, a Blackburn, Barnsley, Watford NHS Hospitals-ban, 2009-

2010 között Infektológiai szakmai gyakorlaton a Cambridge University, Addenbroke's Hospital, Department of Infectious Diseases-ben. 2003-2009 között a DEOEC Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék egyetemi tanársegéde, infektológus szakorvos, az egyetem felnőtt infektológus kon-

zultánsa. 1987-2003 között belgyógyászati szakgyakorlat, háziorvosi tevékenység. 1987-ben szerzett általános orvosi diplomát a Ssemelweis Orvostudományi Egyetem, Általános Orvoskarán.

Szakképzettség: belgyógyászat, háziorvostan, infektológia, reumatológia szakvizsga

Szakmai érdeklődési kör: Immunszupprimált betegek fertőzései, Clostridium fertőzések kezelése, antibiotikum stratégiák, immuszupprimáltak vakcinációs protokollja, reumatológiai betegek fertőzései, vakcinációja, ritka belgyógyászati betegség manifesztációk, Fabry betegség szakértő.

Tudományos munkásság: 12 magyar nyelvű cikk (első szerzős), 10 angol nyelvű cikk (1 első szerzős, 1 utolsó szerzős), 5 könyvfejezet (magyar nyelvű)

20 éves a Bethesda Gyermekórház

A Bethesda Kórház Alapítványa és a Bethesda Gyermekórház 2012. december 6-án Mikulás napot és ehhez kapcsolódóan ünnepélyes, jubileumi adomány átadási ünnepséget rendez.

Az idén októberben 20 esztendőös Bethesda Kórház jubileuma alkalmából a XXII. Gyógyszerészek Országos Kongresszusán októberben Siófokon a gyógyszerész szakma és kongresszus legnagyobb higiéniai kiállítója – az SCA Kft. – összefogásban adományt gyűjtöttek az ország vezető gyermekégés központját támogató Bethesda Kórház Alapítvány számára. Az összegyűlt 504 000 forintot a sajtótájékoztató során adják át.

Az SCA Kft. munkatársai a rendezvény ideje alatt a kórház sebészetének egyik folyosófalát varázsolják gyermek és családbarátabbá.

Az adományátadást követően a Mikulás és a Krampusz is érkezik majd a gyerekekhez.

Szerk.