

A *Clostridium difficile* fertőzések rizikótényezőinek retrospektív eset-kontroll vizsgálata

Kaposi Ádám, Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, egészségügyi gondozás és prevenció szak

Dr. Orosz Márta, Sz.-Sz.-B. Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház Nyíregyháza

Dr. Takács Péter, Debreceni Egyetem Egészségügyi Kar, Egészségügyi Informatika Tanszék

Az antibiotikum-kezeléshez kapcsolódó hasmenésses kórképek legnagyobb számú megbetegedést és legnagyobb problémát okozó képviselője a *Clostridium difficile*. A *Clostridium difficile* fertőzések (CDI) kialakulásához számos kockázati tényező hozzájárulhat, melyek epidemiológiai – statisztikai vizsgálatával Magyarországon idáig csak kevés tanulmány foglalkozott. A szakirodalomban leírt kockázati tényezők igazolására és számszerűsítésére retrospektív eset-kontroll vizsgálatot végeztünk a nyíregyházi Jósa András Oktatókórház I. belgyógyászati osztályán. A vizsgálatok eredményei az előzetes antibiotikum terápia, az osztályon való átlagosnál hosszabb tartózkodás, a savcsökkentő kezelések valamint a társult alapbetegségek (komorbiditás) statisztikailag szignifikáns kockázati szerepét mutatták ki.

The largest number of illnesses and most causes of problems of antibiotic treatment are connected to Clostridium difficile. Many risk factors can contribute to the development of Clostridium difficile infections but until now there are only a few studies on Hungarian data that analysed the epidemiological statistics. To verify and quantify the risk factors described in the scientific literature, we conducted a retrospective, case-control study at the I. Internal Medicine department of the Jósa András Oktatókórház in Nyíregyháza. The results of the study have revealed as statistically significant risk factors the preventive antibiotic therapy, longer than average length of stay, antacid treatment, and associated primary diseases (comorbidities).

BEVEZETÉS

Az egyre nagyobb számban megjelenő rezisztens és multirezisztens kórokozók és az általuk okozott súlyos fertőzések mellett, egyre nehezebben kontrollálható problémát jelentenek az egészségügyi ellátásban fokozott gyakorisággal megjelenő, antibiotikum használatával összefüggő megbetegedések, járványok. 2000 és 2010 között, világszinten folyamatosan nőtt a felhasznált antibiotikumok mennyisége (összesen +36%); leginkább pedig azoké, amelyekre a normál vastagbélflóra tagjai leginkább érzékenyek (cefalonosporinok: +93,54%, fluorokinolonok: +64,28%, szintetikus penicillinek: +35,97%) [1, 2]. Ennek következménye az antibi-

otikumok miatti kolonizációs rezisztencia gyengülése, ami teret enged a patogén baktériumok elszaporodásának a bélben. Az ilyen antibiotikum használatával összefüggő fertőzéseket okozó baktériumok közül a legjelentősebb a *Clostridium difficile*, ami az antibiotikum kezeléshez kapcsolódó hasmenések 25 százalékáért felelős, de kóroki aránya még ennél is magasabb lehet a súlyosabb lefolyású kolitiszek esetén [3].

A *Clostridium difficile* fertőzések (CDI-k) előfordulásának gyakorisága az utóbbi években jelentősen megnőtt mind a világban, mind hazánkban. Magyarországon 2010-ben még csak 322 esetet, 2012-ben pedig már 4465 CDI megbetegedést jelentettek. Egyes nemzetközi kutatások eredményei alapján, ma Magyarországon körülbelül 7000 esettel számolhatunk évente [4,5,6].

A CDI incidenciájának emelkedésének okai: a hipervirulens 027 PCR-ribotípusú törzs megjelenése, az antibiotikumok, és főleg a fluorokinolonok fokozott használata, valamint a fertőzésre leginkább fogékony idősebb korosztály (>65 év) növekvő aránya az egészségügyi ellátásra szoruló körében (ma már hazánkban a lakosság minden tízedik tagja 70 éves vagy annál idősebb) [3,7]. Az új terápiás lehetőségek (teicoplanin, rifaximin, széklet transzplantáció) és az elmúlt években kidolgozott hatékony infekciókontroll tevékenységek ellenére a CDI-k száma folyamatosan emelkedő tendenciát mutat [8,9,10].

A CDI kockázati tényezőinek ismerete kiemelkedően fontos, hiszen mind a fertőző forrás, mind a fogékony szervezet oldaláról befolyásolják a fertőzés kialakulását. A fogékonyság extrinsic és intrinsic rizikótényezőinek megléte vagy hiánya megszabhatja, hogy az egyénben kialakul-e a betegség vagy sem. A CDI által veszélyeztetett személyekre jellemző rizikótényezők elősegíthetik a baktérium kolonizációját, elszaporodását, a klinikai tünetek kifejlődését, és befolyásolják az alkalmazott terápia hatásosságát is. A CDI rizikótényezői lehetnek:

- Külső rizikótényezők: előzetes antibiotikum terápia (leggyakrabban: ampicillin, amoxicillin, clindamycin, 3. generációs cefalosporinok, fluoroquinolonok), savcsökkentő kezelés, kórházban vagy időotthonban való hosszabb tartózkodás, endoszkópia, kemoterápia, hasi sebészeti beavatkozások.
- Belső rizikótényezők: demográfiai tényezők (idős kor: 65 év felett, nők aránya magasabb: +10%), komorbiditás (betegségtársulások), korábbi CDI az anamnézisben [3].

Ha ugyanazon személynek két vagy több, az eredeti betegséghez társuló szövődménye vagy azzal össze nem függő kísérő betegsége van jelen, azt komorbiditásnak (betegségtársulásnak) nevezzük. A betegségtársulások jelentősen befolyásolják a morbiditási és a letalitási statisztikákat, ezért ismeretük és vizsgálatuk igen lényeges [11]. A nosocomiális CDI-k kialakulásának kockázatát jelentősen növeli egy meglévő súlyos alapbetegség, ami legyengíti a szervezet védekező képességét. Gyakran előfordul, hogy egy személynél egy időben több betegség is jelen van (kísérő betegségek), ami további kockázatot jelent a CDI-re és más fertőzésre nézve is.

Az egyes kockázati tényezők hatását a CDI-re, a nyíregyházi Jósza András Megyei Oktató Kórház I. belgyógyászati osztályán tanulmányoztuk. A vizsgálat céljait az alábbiakban határoztuk meg:

- Annak megállapítása, hogy a kiválasztott, szakirodalomban feltüntetett CDI kockázati tényezők ténylegesen kockázatot jelentenek-e a fertőzésre nézve a vizsgált kórházi osztályon.
- A vizsgált kockázati tényezők relatív veszélyének becslése az esélyhányadosuk kiszámítása alapján.
- Meghatározni a vizsgált személyek komorbiditásának szerepét a CDI kialakulásában.

ADATOK ÉS MÓDSZEREK

Az adatgyűjtés 2014. január 1.- 2014. október 31. közötti időszakra terjedt ki. A kiválasztott belgyógyászati osztályról 124 eset került elemzésre a feldolgozás során. Az osztály adatai a kutatás időszakában:

- 3659 beteg, 27 410 ápolási nap.
- A betegek átlagosan 7,49 napot töltöttek az osztályon.
- CDI Incidencia: 1,69%, az incidencia sűrűsége: 226,2 eset/100 000 ápolási nap.

Az eset és kontroll-csoport tagjainak kiválasztásához szükséges adatok kigyűjtésére a kórházban üzemeltetett MedWorkS kórházi információs rendszert használtuk.

A fertőzés rizikótényezői közül az elérhető és legpontosabban dokumentált, valamint a szakirodalmi forrásokban is az első helyen jelzett faktorok kerültek kiválasztásra. Ezek a következők voltak (a fertőzést megelőző 12 hétben):

- antibiotikum terápia,
- savcsökkentő kezelés,
- endoszkópos vizsgálat,
- a vizsgált belgyógyászati osztályon való hosszasan tartózkodás, idősothonban tartózkodás,
- társult alapbetegségek, demográfiai tényezők (nem, kor).

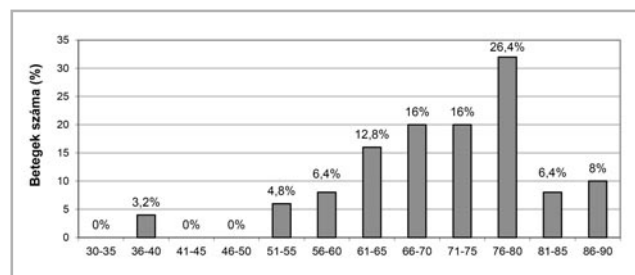
A kutatás első lépése az eset- és a kontroll-csoport tagjainak kiválasztása volt. A vizsgált időszakban az osztályon 62 CDI-s beteg fordult elő, ők képezték az eset-csoportot. A kontroll-csoport kialakítása a következő módon történt.

Minden CDI-s beteg mellé – meghatározott jellemzők alapján – kiválasztásra került egy nem CDI-s beteg. A kiválasztás szempontjai az alábbiak voltak: nem, kor, az osztályon tartózkodás ideje, ellátó részleg. Tehát a kontroll-csoport minden tagja ugyanolyan nemű, korú, ugyanazon az ellátó részlegen tartózkodott ugyanabban az időszakban, mint az eset-csoportbeli párja. Az egyes rizikótényezők a Clostridium difficile fertőzés kivizsgálási adatlapok és az osztályos kórlapok alapján kerültek dokumentálásra.

A szakirodalomban jelzett CDI kockázati tényezők adott osztályra vonatkozó kockázati értékének megállapítására statisztikai analízist végeztünk, mely leíró statisztikai elemzést és keresztábrás elemzést foglalt magában. A vizsgált kockázati tényezők hatás erősségének becslése az esélyhányadosuk kiszámítása alapján történt. A komorbiditás CDI-re gyakorolt hatásának értékelésére az eset és kontroll csoport életkorral korrigált komorbiditás indexeit hasonlítottuk össze. Ehhez a művelethez a Charlson Comorbidity Index-et (CCI) használtuk, amely 19 különböző betegség jelenlétén illetve hiányán alapuló súlyozott pontozórendszer. Felhasznált programok: SPSS v19.0 statisztikai program, Charlson Comorbidity Index Score Calculator [12].

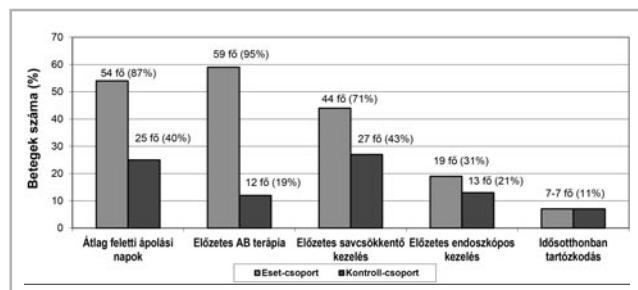
EREDMÉNYEK

A vizsgált CDI-s betegek demográfiai tényezői megegyeznek a szakirodalomban leírtakkal, miszerint a nők aránya valamivel magasabb: a nemek megoszlása csoportonként: 28 férfi (45,16%) és 34 nő (54,84%). A vizsgált személyek átlag kora 70,77 év volt (95% CI [68,82; 72,73], szórási 10,98). A korcsoportok közül a 76-80 év közöttieknél volt a legtöbb CDI-s eset (62-ből 32 beteg). A fertőzések megjelenése a 61-65 éves korosztálytól kezdett el leginkább növekedni; az osztályon a CDI-s esetek 85,5%-a (62/53) 60 éves kor felett jelentkezett (1. ábra).



1. ábra
A vizsgáltban résztvevő betegek kor megoszlása (n=124 fő)

Az ápolási napok osztályos átlaga a vizsgált időszakban 7,49 nap volt. Az eset-csoport tagjai 15,08 napot, a kontroll-csoport tagjai 8,50 napot töltöttek átlagosan a vizsgált osztályon. Az eset-csoport tagjainak 87%-a (62/54) rendelkezett az osztályos átlag feletti idővel. A kontroll-csoportban ez az arány alacsonyabb 40,3% (62/25). A Clostridium difficile fertőzöttek 95%-a (62/59), a nem fertőzöttek csak 19,4%-a (62/12) kapott előzetesen antibiotikumot. Az előzetesen idősothonban tartózkodók aránya (62/7) a két csoportban megegyezett (2. ábra).



2. ábra
Az egyes kockázati tényezők megjelenése a vizsgált csoportokban

Az eset-kontroll vizsgálat eredményei alapján azok a betegek, akik előzetesen antibiotikum kezelésben részesültek, átlagban 82-szeres (OR 81,944, 95% CI [21,889; 306,770]) kockázattal rendelkeztek a CDI-re azokhoz képest, akik nem kaptak előzetesen antibiotikumot. A vizsgálatban résztvevők közül, akik az osztályos átlag feletti ápolási napot töltötték a vizsgált osztályon, átlagosan 10-szer (OR 9,99, 95% CI [4,064; 24,555]) nagyobb volt az esélyük a fertőzésre, mint azoknak, akik az átlagos idő előtt távoztak az osztályról. Az előzetes endoszkópos vizsgálat és az időotthoni gondozás nem mutatott szignifikáns kockázati hatást (1. táblázat).

Vizsgált rizikótényező (a fertőzést megelőző 12 hétben)	Szignifikancia érték (p)	Esélyhányados (OR)	95% konfidencia intervallum	
			Alsó határ	Felső határ
Antibiotikum terápia	0,000	81,994	21,889	306,770
Savcsökkentő kezelés	0,002	3,169	1,507	6,665
Endoszkópos vizsgálat	0,218	1,665	0,737	3,765
Ápolási napok száma (7,5 nap <)	0,000	9,990	4,064	24,555
Időotthonban tartózkodás	1,000	1,000	0,329	3,041

1. táblázat
A CDI rizikótényezők eset-kontroll vizsgálatának eredményei

Az eset- és kontroll-csoportban végzett életkorral korrigált Charlson Comorbidity Index értékek meghatározása a következő eredményeket mutatta:

- Az eset-csoport CCI értéke 416 volt, átlagosan 6,7-es CCI értékkel rendelkeztek a betegek. A legmagasabb CCI érték 13 volt.
- A kontroll-csoport CCI értéke 330 volt, átlagosan 5,3-es CCI értékkel rendelkeztek a betegek. A legmagasabb CCI érték 9 volt.
- A két csoport átlagos CCI értéke statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott, a CDI-s eset-csoport CCI értéke lényegesen magasabb volt a nem fertőzött kontroll-csoportnál (kétmintás T-próba: $t(122) = 4,211, p=0,000$;

Mann-Whitney U teszt: $U(122) = 1137,00, Z = -3,997, p=0,000$

KÖVETKEZTETÉSEK

Az osztályon a rizikótényezők pontos megismerése céljából végzett vizsgálatok igazolták azt az irodalmi adatokban közölt feltételezést, mely szerint az előzetes antibiotikum terápia, a vizsgált osztályon való átlagnál hosszabb tartózkodás és a savcsökkentő kezelések statisztikailag szignifikáns kockázati tényezői a CDI-nek a vizsgált betegek körében. Az előzetes endoszkópos kezelések és az időotthoni gondozás CDI-re hajlamosító szerepét a vizsgált osztályon nem támasztották alá az adatok. Ennek oka a Jósa András Oktatókórházban alkalmazott körültekintő endoszkóp tisztítási eljárásrend, valamint az időotthonok megfelelő megyei üzemeltetése lehet.

Az életkorral korrigált Charlson Comorbidity Index értékek 20,3%-kal magasabbak lettek a Clostridium difficile fertőzött eset-csoportban. Elmondható tehát, hogy a betegségek halmozódása (betegségfajtától és súlyosságtól függően), szignifikáns kockázati tényezője lehet a CDI-nek. A CCI-vel kapcsolatos számításokra támaszkodva javaslatként merülhet fel a CCI értékek osztályos szintű monitorozása a CDI-k pontosabb előrejelzésére. További kutatói kérdést jelent az, hogy mutat-e szezonalitást az egyes osztályok CCI átlag értéke; valamint az, hogy ez milyen összefüggésben áll a CDI-k szezonális megjelenésével.

JAVASLATOK

- A vizsgálat során felhasznált antibiotikumok, és savcsökkentő gyógyszerek részletes vizsgálata, elemzése.
- További elemzések a kockázati tényezők együttes hatásának vizsgálatához.
- Aktív CDI rizikó surveillance bevezetése annak megismeréséhez, hogy a betegek hány százaléka és milyen kockázati tényezőkkel rendelkezik.

A kockázati tényezők hatásának pontosabb megismerése megalapozhatja egy rizikó surveillance-ra épülő, hatékony preinfekciós-prevenációs stratégia kidolgozását, ami segíthet csökkenteni a CDI-k számát.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönettel tartoznak Dr. Kósa Zsigmondnak (Debreceni Egyetem, Egészségügyi Kar, Védőnői Módszertani és Népegészségtani Tanszék) szakmai tanácsaiért.

IRODALOMJEGYZÉK

[1] Boeckel TPV: Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data, Tables and figures, The Lancet Infectious

Diseases, 2014, Volume 14, No.8, p742–750, from [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)70780-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70780-7/fulltext)

- [2] ECDC: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf> (2014).
- [3] Országos Epidemiológiai Központ Módszertani Levele: A Clostridium difficile fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről, *Epinfo*, 2011; 4. különszám. 8-38.
- [4] Országos Epidemiológiai Központ. Tájékoztató a Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer (NNSR) 2011. évi eredményeiről. <http://www.oek.hu/oek.web?to=1698&nid=841&pid=1&lang=hun> (2011)
- [5] Országos Epidemiológiai Központ: Tájékoztató a Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer (NNSR) 2012. évi eredményeiről. <http://www.oek.hu/oek.web?to=1698&nid=841&pid=1&lang=hun> (2012)
- [6] Kopcsóné NI, Kertész A, Strbák B, Gulácsi, L: A Clostridium difficile fertőzések költsége magyarországi kórházakban, *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 2013, 51(2), 9-17.
- [7] Központi Statisztikai Hivatal. 2011. Évi népszámlálás, 3. Országos adatok, (2013). Budapest
- [8] Nelson R: Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults, *PubMed, Cochrane Database Syst Rev*, 2007, Jul 18;(3):CD004610.
- [9] Pardi S: Clostridium difficile Infection: New Insights Into Management, *Mayo Clin Proc*, 2012, Nov; 87(11): 1106-1117. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.07.016
- [10] Vigvári Sz, Nemes Zs: Clostridium difficile-fertőzések széklettranszplantációval való kezelése során nyert tapasztalataink, *Orv. Hetil.*, 2014, 155(44), 1758-1762.
- [11] Paksy A: A komorbiditás (betegségtársulások) vizsgálata a fekvő- és járóbeteg-szakellátás 2002. évi adatai alapján, *Központi Statisztikai Hivatal, Budapest*, 10-11. 2004.
- [12] Charlson Comorbidity Index Score Calculator (http://touchcalc.com/calculators/ccl_js)

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Kaposi Ádám népegészségügyi ellenőr. 2015-ben végzett a Semmelweis Egyetem Egészségügyi Főiskolai Kar, egészségügyi gondozás és prevenció



Dr. Orosz Márta orvosi diplomáját a Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi karán szerezte. Klinikai kémiai és labordiagnosztikai szakvizsgával, valamint Megelőző orvostani és Népegészségtani szakvizsgával rendelkezik. 1990-1998 között a B.-A.-Z. Megyei ÁNTSZ Egészségvédelmi Osztályának osztályvezető főorvosa, ahol a primér prevenció volt kiemelt szakterülete. 1994-ben Posztgraduális Mentálhigiénés diplomát szerzett a SOTEn. 2010-2012 tanúsított Enneagram alapképzésen és Vezetői feladatok c. tréningen vett részt, melyen bejegyzett



Dr. Takács Péter statisztikus, informatikus – a Debreceni Egyetem Egészségügyi Karának docense, minőségügyi vezető. 2010-ben szerezte meg doktori fokozatát kriptográfiai protokoll

szakán. Szakmai érdeklődési köre az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések epidemiológiai vizsgálatára, biostatistikai elemzésekre terjed ki.

tanúsítványt szerzett. 1999 óta az 1800 ágyas nyíregyházi Jósa András Egyetemi Oktatókórház Higiénés Osztályának osztályvezető főorvosa. Kiemelten foglalkozik a multirezisztens kórokozók és a kórházi sebfertőzések csökkentésével, WHO projektek keretében is. 2005-ben Semmelweis díjat, 2006-ban Losonczy György díjat kapott. Folyamatosan részt vesz a DEOEC Egészségügyi Főiskolai Karának Epidemiológiai ismeretek posztgraduális elméleti és gyakorlati képzésében, valamint a posztgraduális orvosképzésben az infektókontroll ismeretek területén. Két ciklusban volt tagja a Megelőző Orvostan Szakmai Kollégiumnak. Jelenleg tagja az Infektókontroll Egyesületnek, valamint a Magyar Kórházszövetség Infektókontroll Szakbizottságának.

lok formális ellenőrzése témakörben. Kutatási témakörei jó részt kapcsolódnak oktatási munkájához: statisztikai modellezés, biostatistika, biometria; Rough Set Theory (RST); kutatómódszertan; kriptográfia, protokollok, hálózathétszínűség; programozási nyelvek.