

## **A Clostridium difficile és a felső légúti fertőzések összefüggésének vizsgálata**

Csima Zoltán, Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Epidemiológiai Tanszék  
Dandárné Csabai Csilla, Budapest Főváros Kormányhivatala, Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve

Magyarországon az egészségügyi ellátással összefüggésben kialakuló Clostridium difficile fertőzések számának emelkedése figyelhető meg. A fertőzés kialakulásának egyik fő rizikófaktora az infekciót megelőző időszakban alkalmazott antibiotikum terápia, azon hatóanyagok, amelyeket a légúti megbetegedésekre is gyakran alkalmaznak. Az antibiotikumok felhasználásában és az influenza-szerű és influenzás megbetegedések előfordulásában periodicitás figyelhető meg, akárcsak a Clostridium difficile fertőzések incidenciájában. Jelen tanulmányban a Közép-magyarországi régióban a járóbetegek által kiváltott antibiotikum mennyiség, az influenza-szerű és influenzás megbetegedések gyakorisága, a Semmelweis Egyetem aktív fekvőbeteg-ellátó klinikáin előforduló Clostridium difficile fertőzés gyakorisága és az átlag hőmérséklet közötti kapcsolatot vizsgáltuk a 2010 és 2013 közötti időszakban.

*Increasing number of Clostridium difficile infections can be observed in relationship with health care in Hungary. One main risk factor for the occurrence of this infection is the antibiotic therapy before the infectious period, especially those for upper respiratory tract infections. Periodicity can be observed in the use of antibiotics, and the occurrence of influenza-like and influenza virus infections, as well as in the incidence of Clostridium difficile infections. In the present study, we investigated the volume of antibiotic therapy prescription for outpatients, the incidence of influenza-like and influenza virus morbidity, and their relationship with the incidence of the Clostridium difficile infections in the active inpatients in the Departments of the Semmelweis University as well as the average temperature during the period 2010-2013.*

### **BEVEZETÉS**

A fejlett országokban egyre nagyobb népegészségügyi problémát jelent a Clostridium difficile által okozott hasmenés. A kórházi megbetegedések száma országonként eltérő mértékben ugyan, de folyamatosan emelkedik, átlagos előfordulása 13,0-17,5/10 000 betegfelvétel [1]. Magyarországon az egészségügyi ellátással összefüggő Clostridium difficile fertőzés (CDI) incidenciája 2011-ben 9 eset/10 000 elbocsátott beteg, 2012-ben 21 eset/10 000 elbocsátott beteg volt [2]. A betegségteher is jelentős. Egy átlagos fertőzés költsége 130-150 ezer Ft/beteg, az anyagi ráfordítás a har-

madik vagy annál több rekurrencia esetében pedig már eléri a 400-500 ezer Ft/beteg/évet [3].

A CDI kialakulásának egyik fő kockázati tényezője a fertőzést megelőző időszakban alkalmazott antibiotikum terápia, azok a hatóanyagok, amelyeket a légúti megbetegedésekre is gyakran alkalmaznak. Az antibiotikum felhasználásában, az influenza-szerű és influenzás megbetegedések gyakoriságában, valamint a Clostridium difficile fertőzések incidenciájában periodicitás figyelhető meg. A szezonális trendek ismerete, a szükséges beavatkozások megtétele elengedhetetlen a CDI esetszám csökkentése érdekében.

A Clostridium difficile fertőzések és a szezonális influenza előfordulásának gyakoriságát vizsgálták 1998 és 2005 között az Amerikai Egyesült Államok aktív fekvőbeteg-ellátást végző kórházaiban. Az influenza és a CDI morbiditás között szoros statisztikai összefüggést mutattak ki: a szezonális influenza megbetegedések számának emelkedése után 1-2 hónap múlva a Clostridium difficile által okozott megbetegedések száma is megemelkedett. A szerzők feltételezték, hogy a két betegség között nem ok-okozati összefüggés van, hanem az influenza szezonban felírt antimikrobiális szerek okozták a CDI esetszám emelkedését [4].

Ugyancsak az Amerikai Egyesült Államokban vizsgálták 1999 és 2007 között a gastroenteritis halálesetekben (esetszám: 90 040) a Clostridium difficile és a Norovírus szerepét. Mindkét mikroba esetén erős téli szezonaritást bizonyítottak, a Norovírus-asszociált gastroenteritis halálesetek közel fele (48%) december-februárban, a CDI okozta halálesetek harmada (30%) március-május hónapban következett be [5].

Kanada Québec tartományában 2005 és 2008 között vizsgálták az egészségügyi ellátással összefüggő CDI esetek, az influenza vírus, a légúti óriássejtes vírus (RSV) valamint a járóbetegek légúti fertőzéseire felírt antibiotikum – fluorokinolon és makrolidek – mennyiségének kapcsolatát. Az ökológiai vizsgálatban a Clostridium difficile fertőzések incidenciája erősen korrelált mindkét légúti vírussal és a vizsgált antibiotikumokkal. A CDI fertőzések száma a felhasznált fluorokinolon és makrolidek mennyiségének emelkedését követő 1-2 hónap múlva megemelkedett. A szerzők megállapítása szerint az influenza vírus és az RSV – antibiotikumoktól függetlenül – rizikótényezője a CDI-nek [6].

Magyarországon először 2010 és 2012 között vizsgálták a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján előforduló Clostridium difficile infekciók és az átlaghőmérséklet kapcsolatát, a vizsgálat eredménye szerint a CDI esetszám a havi átlaghőmérséklettel ellentétesen hullámzott [1].

**VIZSGÁLATI ANYAG ÉS MÓDSZER**

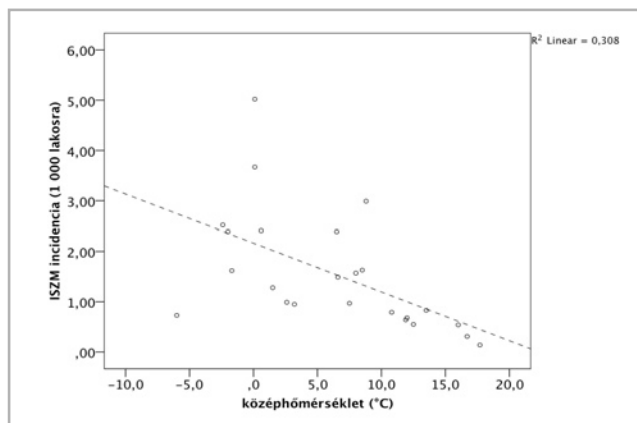
A 2010.01.01-2012.12.31. közötti időszakra kiterjedő vizsgálatba bevontuk minden fekvőbeteg szakellátásban részesült ápoltat, akinél a Semmelweis Egyetem mikrobiológiai laboratóriumai székletből Clostridium difficile A- vagy B-toxin jelenlétét mutatták ki. Az esetszámok meghatározásánál minden betegnél csak az első diagnosztikus mintát számítottuk. A hőmérsékleti adatok az Országos Meteorológiai Szolgálat honlapjáról kerültek kigyűjtésre. A közforgalmú gyógyszertárak által forgalmazott rizikóantibiotikum-fogyás adatai az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisából, a Semmelweis Egyetemen a jelzett időszakban fogyasztott rizikó antibiotikum adatok az egyetem Gyógyszertárának forgalmi adataiból származnak. A Közép-magyarországi régió influenza és influenza-szerű megbetegedéseire vonatkozó időszakos adatok a Budapest Főváros Kormányhivatala Népegészségügyi Szakigazgatási Szervének Influenza-surveillance Figyelőszolgálat adatbázisából kerültek kigyűjtésre.

A nyers adatok tisztítása után az összefüggések vizsgálatához Pearson-féle korreláció-számítást alkalmaztunk (IBM SPSS Statistics v.19). A vizsgálat egyes lépéseinél a szignifikancia szintje egységesen 0,05 értékben került meghatározásra.

**EREDMÉNYEK**

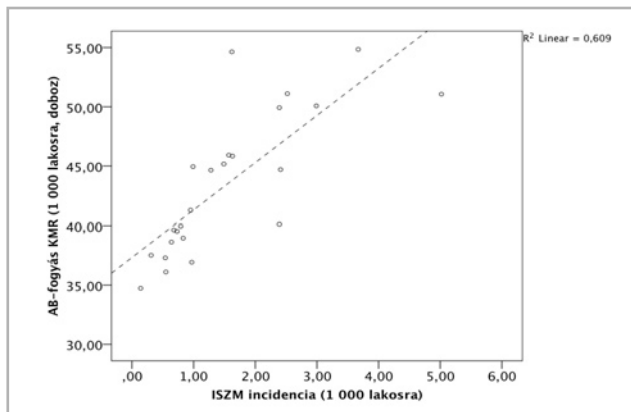
A vizsgált időszakban a Semmelweis Egyetem fekvőbeteg-ellátó klinikáin összesen 793 esetben történt meg a Clostridium difficile fertőzés diagnosztizálása mikrobiológiai megerősítéssel. Az érintett ápoltatok medián életkora 72 év volt (min.: 2 év, max.: 102 év), a fertőzöttek 52%-a nő volt.

A hőmérséklet és az influenza-szerű megbetegedések incidenciájának összefüggése közismert: a téli, alacsony átlaghőmérséklet esetén magas incidencia mérhető e megbetegedésnél. Ez jól látható az adatok pontdiagrammon történő ábrázolásakor (1. ábra). E két változó kapcsolatának erősségét vizsgálva megállapítható, hogy jelen vizsgálatban közöttük negatív irányú, közepesen erős korrelációs kapcsolat áll fenn ( $r=-0,564$ ;  $p=0,005$ ).



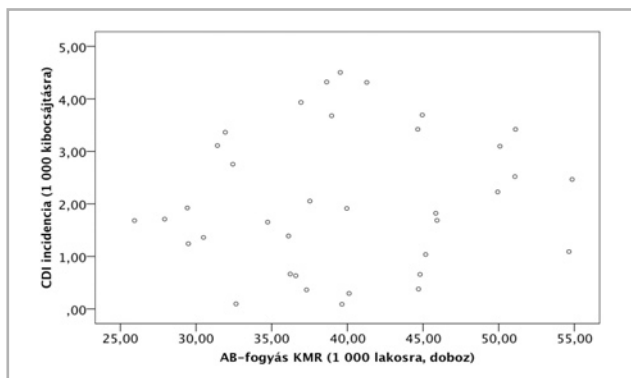
**1. ábra**  
A hőmérséklet és az influenza-szerű megbetegedések (ISZM) összefüggése

Az influenza és influenza-szerű megbetegedések szövődményeinek megelőzésére alkalmazott, a Közép-magyarországi régió közforgalmú gyógyszertáraiban kiváltott antibiotikumok fogyasztásában is periodikus hullámmás figyelhető meg. Jelen vizsgálatban az összefüggések kereséséhez csak a légúti megbetegedésekben igen gyakran alkalmazott aminopenicillinek, lincosamidok, 3. generációs cefalosporinok és légúti kinolonok forgalmi adatai kerültek elemzésre. Az antibiotikum-fogyás és az influenza megbetegedések között erős és szignifikáns korrelációs kapcsolat ( $r=0,816$ ;  $p<0,001$ ) (2. ábra) volt kimutatható.



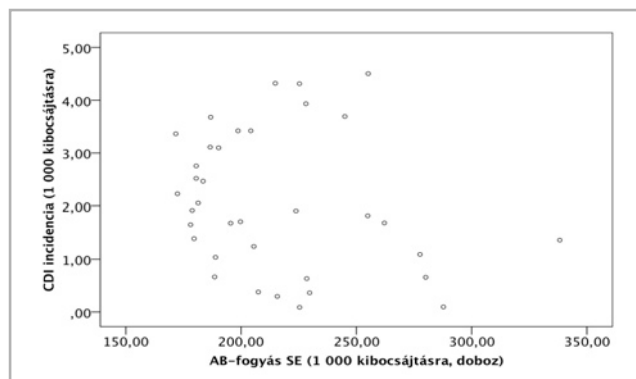
**2. ábra**  
Az influenza-szerű megbetegedések (ISZM), és a Közép-magyarországi régióban (KMR) kiváltott rizikó-antibiotikumok közötti kapcsolat

A Clostridium difficile fertőzések fő rizikótenezőinek számító, légúti megbetegedésekben is széles körben alkalmazott antibiotikumok és a CDI gyakoriságát vizsgálva megállapítható volt, hogy a Közép-magyarországi régió gyógyszertárainak antibiotikum-forgalma és a régióban (azon belül a Semmelweis Egyetemen) mérhető Clostridium difficile incidencia között nem mutatható ki jelen adatok alapján korreláció ( $r=0,120$ ;  $p=0,487$ ) (3. ábra).



**3. ábra**  
A Közép-magyarországi régióban (KMR) fogyasztott antibiotikumok és a Clostridium difficile fertőzések (CDI) kapcsolata

A Semmelweis Egyetem fekvőbeteg-ellátásában felhasznált, a fertőzés szempontjából fokozott rizikót jelentő antibiotikumok és az egyetem fekvőbeteg-ellátó részlegein észlelt CDI között szintén nem állt fenn statisztikai korrelációs kapcsolat ( $r=-0,205$ ;  $p=0,238$ ) (4. ábra).

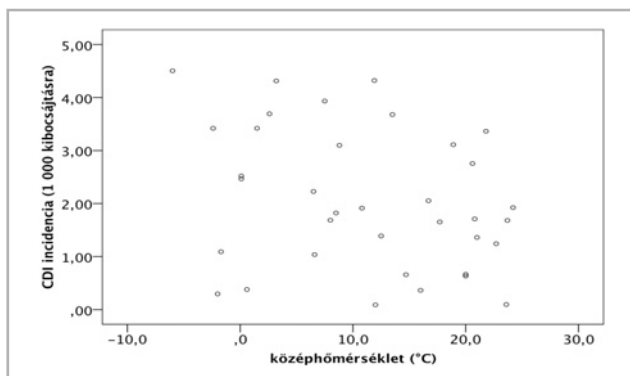


**4. ábra**  
A Semmelweis Egyetemen fogyasztó rizikó antibiotikumok és az ott előfordult Clostridium difficile fertőzések (CDI) kapcsolata

A havi középhőmérséklet és a Clostridium difficile incidencia kapcsolatát közvetlenül vizsgálva megállapítható volt, hogy a fertőzés és a középhőmérséklet havi átlagértékei között korreláció jelen vizsgálati elrendezésben nem volt kimutatható ( $r=-0,304$ ;  $p=0,072$ ) (5. ábra).

#### KÖVETKEZTETÉSEK

Az elvégzett vizsgálatban a nemzetközi vizsgálatok és a hazai empirikus tapasztalatok ellenére nem sikerült igazolni a Clostridium difficile fertőzések és a hőmérséklet közötti összefüggést. Ez azonban nem zárja ki teljesen e hipotézis helytállóságát. A feltételezett kapcsolat igazolhatóságát a vizsgálatban számos tényező befolyásolta. Az elemzésbe



**5. ábra**  
A középhőmérséklet és a Clostridium difficile fertőzés (CDI) incidenciájának kapcsolata

kizárólag a Semmelweis Egyetem klinikáin ellátott betegeket vontuk be, a teljes Közép-magyarországi régió vonatkozásában feltehetően pontosabbak lennének az eredmények. Torzíthatta az adatokat az a tény is, hogy az egyetem fekvőbeteg-ellátó részlegein diagnosztizált CDI esetek száma a periodikus hullámzás mellett folyamatos emelkedést mutat. A vizsgálatban nem került feldolgozásra minden alkalmazott antibiotikum hatóanyag, kizárólag csak azok, amelyek a szakirodalom szerint kiemelt rizikót jelentenek. Nem volt figyelembe vehető a hőmérséklet napi, heti ingadozása, mely tovább finomíthatja a különbségeket, vagy egyezőségeket. Tekintve a fertőzés okozta gazdasági és betegség-terheket, e téma további vizsgálatát elengedhetetlenül fontosnak tartjuk.

#### IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Csima Z.: Clostridium difficile endémia tapasztalatai, IME, 2013. 12(6): 21-23.
- [2] Összefoglaló az egészségügyi ellátással összefüggő Clostridium difficile fertőzések hazai járványügyi helyzetéről, EPINFO, 2013. 20(16): 169-173.
- [3] Gulácsi L., Kertész A., Kopcsóné Németh I., Banai J., Ludwig E., Princz Gy., Reményi P., Strbák B., Zsoldiné Urbán E., Baji P., Péntek M. és Brodszky V.: A Clostridium difficile fertőzések epidemiológiája, betegségterhe és terápiája, Orv. Hetil, 2013. 154(30): 1188-1193.
- [4] Polgreen, P.M., Yang, M., Bohnett, L.C. and Cavanaugh, J.E.: A Time-Series Analysis of Clostridium difficile and Its Seasonal Association with Influenza, Infect. Control. Hosp. Epidemiol, 2010. April, 31(4): 382-387.
- [5] Hall, A.J., Curns, A.T., McDonald, L.C., Parasher, U.D. and Lopman, B.A: The Roles of Clostridium difficile and Norovirus Among Gastroenteritis-Associated Deaths in the United States, 1997-2007., Clin. Infect. Dis, 2012, 55(15 July): 216-223.
- [6] Gilca, R., Fortin, É., Frenette, Ch., Longtin, Y. and Gourdeau, M: Seasonal Variations in Clostridium difficile Infections Are Associated with Influenza and Respiratory Syncytial Virus Activity Independently of

Antibiotic Prescriptions: a Time Series Analysis in Québec, Canada, 2012. Antimicrob. Agents Chemother, 2012. 56(2): 639-646.

#### A SZERZŐK BEMUTATÁSA



**Dandárné Csabai Csilla** 1983-ban általános ápoló, általános asszisztensként végzett. 1987-ben általános laboratóriumi asszisztens, majd 1993-ban mikrobiológiai laboratóriumi szakasszisztens képesítést szerzett. 2002-től a budapesti MÁV Kórházban kórházhygiénikus, 2005-től a Budapest Főváros Kormányhivatala Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve Kórházhygiénés osztályán dolgozik. 2005-ben végzett a Semmelweis Egyetem közegészségügyi-járványügyi felügyelő szakán, 2012-ben a Pécsi Tudományegyetem okleveles népegészségügyi szakember szak epidemiológus szakirányán.

**Csima Zoltán** bemutatása lapunk XII. évfolyamának 6. számában olvasható.