



Ph.D. Thesis

Hospital hygienic surveillance studies and their application

Márta Patyi, M.D.

Supervisor:

Edit Hajdú M.D., Ph.D., Department of Infectology, University of Szeged

Szeged

2015



**LIST OF FULL PAPERS THAT SERVED AS THE BASIS OF THE PH.D.
THESIS**

I. **Patyi M**

A széles spektrumú béta-laktamáz termelő kórokozók, mint egy újabb kórházhigiénés problémakör intézményünkben
Infekció & Infekciókontroll 2009;1:59-66.

II. **Patyi M**, Varga É, Kristóf K

Curiosities of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survey- possibility of pseudo-outbreak and transmission to household contacts
Acta Microbiol Hung 2011;2:135-144.

IF:0.787

III. **Patyi M**, Sejben I, Cserni G, Sántha B, Gaál Z, Pongrácz J, Oberna F

Retrospective Health-care Associated Infection Surveillance in Oral and Maxillofacial Reconstructive Microsurgery
Acta Microbiol Hung 2014;4:407-416.

IF:0.780

IV. **Patyi M**, Varga É, Tóth Zs

Neonatalis Intenzív centrumunkban jelentkező széles spektrumú béta-laktamáz termelő kórokozók halmozódása miatt hozott intézkedéseink, azok eredménye és fenntartása

IME - Az egészségügyi vezetők szaklapja
2015;2:9-11.

V. **Patyi M**, Varga É, Svébis M

Probléma baktériumok előfordulása intézményünkben (Occurance of problem bacteria in our hospital)

Egészségtudomány

Accepted: 30.01.2015, Anticipated date of publication: September 2015

LIST OF ABSTRACTS THAT SERVED AS THE BASIS OF THE PH.D. THESIS

VI. Patyi M, Tóth Zs

Széles spektrumú béta-laktamázt termelő Gram negatív kórokozók előfordulása
 Intézményünk PIC-Koraszülött Részlegén
Magyar Infekciókontroll Egyesület XIII. Kongresszusa
 Székesfehérvár, 04-06.06.2009
 Book of abstracts p. 41.

VII. Patyi M, Varga É

Clostridium difficile terjedésének megakadályozására szolgáló protokollunk
Magyar Infekciókontroll Egyesület XIV. Kongresszusa
 Balatonvilágos, 27-29.05.2010
 Book of abstracts p. 34.

VIII. Patyi M, Varga É

Multirezisztens kórokozókra vonatkozó adataink összesítése 1996-2009.között
XVI. Kórházhigiénés Ankét
 Galyatető, 17-18.09.2010
 Book of abstracts p. 32.

IX. Patyi M, Herczeg É

Multirezisztens Pseudomonas – Gondolkodjunk együtt!
Magyar Infekciókontroll Társaság XV. Kongresszusa
 Pécs, 26-28.05.2011
 Book of abstracts p. 37.

X. Patyi M, Székeli S, Varga É, Gera L

Multirezisztens kórokozók által okozott nosocomialis infekciók a Traumatológiai osztály 4 éves anyagában
A Magyar Traumatológus Társaság 2012. évi Kongresszusa
 Eger, 07-09.06.2012
 Book of abstracts p. 71.

XI. Patyi M, Sántha B, Sejben I, Cserni G, Gaál Z, Oberna F

Szájüregi, szájgarati mikrosebészeti műtétek esetén felmerülő nosocomialis infectiok és az alkalmazott antibiotikus profilaxis retrospektív vizsgálata
Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság 16. Nemzeti Kongresszus
 Visegrád, 22-24.11.2012
 Book of abstracts p. 64.

XII. Patyi M, Herczeg É

Multirezisztens kórokozókkal kapcsolatos betegtájékoztatók intézményünkben
Kórházhigiénés Ankét
 Herceghalom, 02-04.10.2014
 Book of abstracts p. 40.

III

TABLE OF CONTENTS

LIST OF FULL PAPERS THAT SERVED AS THE BASIS OF THE PH.D. THESIS	I
LIST OF ABSTRACTS THAT SERVED AS THE BASIS OF THE PH.D. THESIS	II
LIST OF ABBREVIATIONS	IV
LIST OF FIGURES	VI
LIST OF TABLES	VII
1. INTRODUCTION	1
2. AIMS	14
3. MATERIALS AND METHODS	15
4. RESULTS	18
5. DISCUSSION	35
6. CONCLUSIONS	46
ACKNOWLEDGEMENTS	IX
REFERENCES	X
APPENDIX	XX

LIST OF ABBREVIATIONS

CD	<i>Clostridium difficile</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	<i>Clostridium difficile</i> infection
CPE	carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i>
CRE	carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>
DOT	days of treatment
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESBL	extended-spectrum β-lactamase
GISA	intermediate-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
HCAI	healthcare-associated infection
hVISA	vancomycin-heterointermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
ICU	intensive care unit
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
MBL	metallo-β-lactamase
MIC	minimum inhibitory concentration
MHT	modified Hodge test
MPAE	multiresistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MDRB	multidrug-resistant bacteria
MRAB	multiresistant <i>Acinetobacter</i>
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NCE	National Center for Epidemiology
NIC	Neonatal Intensive Centre
PAP	perioperative antibiotic prophylaxis
PBP	penicillin-binding protein
PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy
PFGE	pulsed-field gel electrophoresis
PIC	perinatal intensive care unit
SSI	surgical site infection
UK	United Kingdom
USA	United States of America

V

VAP	ventilator-associated pneumonia
VISA	vancomycin intermediate-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>
VRSA	vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

LIST OF FIGURES

Figure 1 Incidence of infections caused by multiresistant pathogens for 100 000 patient days in Hungary between 2005 and 2012 *(estimated values) [20]

Figure 2 Reported infectious enteritis cases caused by CD in different age groups in Hungary from 2004 to 2010 [55]

Figure 3 Number of MRSA cases in our hospital over the period 1996-2014

Figure 4 Diseases and colonization caused by MRSA in our institution between 1996 and 2014

Figure 5 Incidence of MRSA from 1996 to 2014 (inpatient)

Figure 6 Number of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* cases in our hospital between 2005 and 2014

Figure 7 Diseases and colonization caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in our hospital over the period 2005-2014 (inpatient)

Figure 8 Incidence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* between 2005 and 2014 (inpatient)

Figure 9 Number of MPAE cases in our hospital from 2006 to 2014

Figure 10 Diseases and colonization caused by MPAE in our hospital between 2006 and 2014 (inpatient)

Figure 11 Number of CDI cases in our hospital between 2008 and 2014

Figure 12 Incidence of CDI from 2008 to 2014 (inpatient)

LIST OF TABLES

Table I Acronyms of pathogens and their resistance

Table II Total number of MDRB cases (inpatient+outpatient)

Table III Laboratory data between 2012 and 2014

Table IV DOT data of some antibiotics used to treat MDRB infections in our hospital from 2012 to 2014

Table V Distribution of the number of MRSA samples according to medical branches

Table VI Proportion of MRSA strains compared to all *Staphylococcus aureus* in our institution (inpatient+outpatient) and the nationwide data of the National Center for Epidemiology (inpatient) between 2005 and 2014

Table VII Data of the outbreaks/pseudo-outbreak of MRSA

Table VIII Data of MRSA pseudo-outbreak chronologically

Table IX Distribution of the number of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* samples according to medical branches

Table X Diseases and colonization caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in PIC between 2005 and 2014

Table XI Distribution of the number of MPAE samples according to medical branches (inpatient)

Table XII Number of MRAB cases and samples in our hospital between 2010 and 2014

VIII

Table XIII Distribution of the number of MRAB samples according to medical branches

Table XIV Distribution of the number of CDI cases according to medical branches
(inpatient)

Table XV List of antibiotics used for PAP

1. INTRODUCTION

1.1 Surveillance

Continuous prospective surveillance in hospital settings usually means the active collection of data concerning healthcare-associated infections (HCAI) connected with hospital care. These data refer to the incidence and epidemiology of a certain disease, the regular analysis of which enables us to take the necessary preventive measures to avoid spreading of pathogens. Surveillance activity is practised in two basic forms: in a retrospective and in a prospective way. It can be a continuous programme or a point prevalence survey of a short period. All of the patients in a hospital or in a unit can be involved, or it can be also limited to a certain disease [1]. Before the actual surveillance activity, a plan is to be worked out which has the following general steps:

- Choice of surveillance methodology
- Selection of the population to be investigated
- Definition of the outcome
- Choice of time period
- Studying surveillance definitions
- Choice of data to be collected
- Selection of methods for data analysis
- Defining stakeholders to receive surveillance report
- Writing a surveillance plan

In this thesis, I deal with 2 types of surveillance. The first one is a continuous, active, prospective surveillance based on microbiological results regarding problem bacteria. The second one is a retrospective surveillance based on medical records regarding oral and oropharyngeal microsurgery.

Problem bacteria as causes of HCAIs present an ever increasing burden. Microbes which belong to this group of pathogens are difficult to detect or identify, and the diseases caused by them pose a therapeutic challenge [2-3]. More than 4000 hospitals took part in the study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control from 1974 to 1983. The most important conclusion from this study was that 30% of HCAIs are preventable, and the best method to reduce their number is prevention. However, this needs an ongoing surveillance activity with well-trained infection control personnel.

During the period of this programme, 750 000 infections were prevented, which meant a saving of 1 billion dollars in the United States of America (USA) [4].

The first estimation on this economic burden caused by these diseases in our country was published in 1988 [5].

1.2 Multidrug-resistant bacteria

The discovery of penicillin in 1928 was followed by the discovery and commercial production of many other antibiotics. The widespread use, inappropriate and overuse of antibiotics lead to emerging drug resistance in bacteria: some strains of pathogens became resistant to one certain drug, but more strains developed resistance to many antibiotics, the phenomenon of multidrug resistance [6-7].

Gram-positive multidrug-resistant bacteria (MDRB) are usually present in the nose, throat, on the skin, whereas Gram-negative bacteria are found in the colon as a colonizing flora. The exceptions to this general rule will be discussed later. A colonized person has no symptoms of infection, but the samples taken from one or more parts of his/her body sites (e.g. nose, throat, axilla, perineum, stool) show aberrant flora, containing a pathogen. Colonization can be transient, intermittent or chronic.

The source of infection can be a colonized or an infected patient, and the symptom-free healthcare workers colonized with MDRB as well. MDRB may be transmitted by direct (from the hands of healthcare workers to the patient) or indirect (contaminated instruments or tools) contact, by airborne (important only at burn units, in case of skin diseases and in case of patients with cough and sputum production) or by vehicle transmission (e.g. infusions, drugs). MDRB infection means a symptomatic disease (e.g. wound infection, skin or soft tissue infection, pneumonia, bloodstream infection, urinary tract infection) caused by these pathogens, which can be detected by laboratory tests. HCAIs caused by MDRB are often life-threatening conditions such as pneumonia or sepsis. If the human normal flora is damaged, these resistant microorganisms can colonize not only sick people but also their family members and healthcare workers too. They are able to multiply there, spread to the environment, and be a source of infection.

Risk factors for the occurrence of these problem bacteria are among others long hospital stay, treatment at intensive care unit (ICU), broad-spectrum antibiotic therapy,

prematurity, old age, compromised immune system, loss of continuity of skin, malnutrition, indwelling urinary tract catheter, steroid therapy, chemotherapy and re-hospitalisation. The treatment of these infections may become problematic in the near future [2-3, 8-18].

Antimicrobial resistance to antibiotics can be developed by four general ways: a. bacteria produce enzymes which inactivate or alter the drug molecules, e.g. β -lactamase of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), b. change in the stucture of the target site molecule, e.g. penicillin-binding protein of *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), c. modification of external microbial surface, e.g. blocking of porin channels of *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), d. efflux mechanisms to remove the antibiotic molecules from the microorganism, e.g. resistance to tetracyclines [19].

Data regarding MDRB in Hungary come from the mandatory reporting system to the National Center for Epidemiology (NCE). From 2004, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella* spp., MRAB and multiresistant *P. aeruginosa* (MPAE) are supposed to be reported, whereas carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) have to be reported from 2011. Data derived from the Hungarian reporting system are shown in Table I [20].

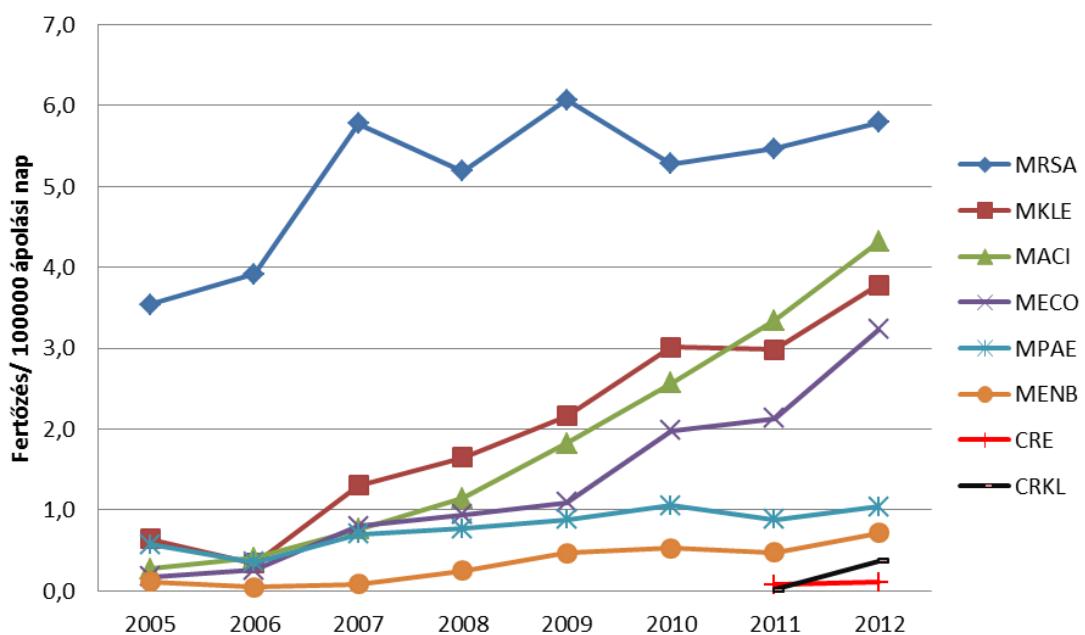


Figure 1 Incidence of infections caused by multiresistant pathogens for 100 000 patient days in Hungary between 2005 and 2012 *(estimated values) [20]

1.3 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

The discovery of penicillin dramatically reduced the incidence of bacterial infections around the world. The penicillinase enzyme was first described in 1940 [21]. Methicillin was introduced in 1960 to treat infections. Bacteria developed the ability to produce β -lactamase, and then, in 1961, the first strain of MRSA was identified. In addition to methicillin, strains of MRSA have developed resistance to other antibacterial agents: macrolides, lincosamids, aminoglycosides and quinolones. The pathogen remained sensitive to vancomycin, teicoplanin, tigecycline and linezolid. It may be susceptible to the following agents too: mupirocin, rifampicin, trimethoprim/sulfamethoxazole, clindamycin and ciprofloxacin. Mupirocin nasal ointment is used for decolonization. In case of invasive infection, vancomycin is the first recommended as an empiric therapy. It should be administered in slow infusion over 60 minutes. The general dose is 1 g every 12 hours. Its most frequent side effects are: ototoxicity, nephrotoxicity, red man syndrome and neutropenia. The lowest and peak levels in serum should be monitored when used [22].

This bacterium could remain viable in the environment for 30 days, which emphasizes the importance of environmental disinfection.

Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin) were relied upon to eradicate MRSA infection until 1996, when glycopeptide intermediate-sensitive *Staphylococcus aureus* (GISA) were found in Japan, France and the USA. Vancomycin resistance is not encoded by vanA gene in such cases. The emergence of vancomycin-heterointermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) and vancomycin intermediate-sensitive *Staphylococcus aureus* (VISA) strains can be explained by the frequent underdosage of vancomycin, the rising of minimum inhibitory concentration (MIC) and the slow development of bactericid effect of the drug. In case of hVISA, some bacteria in a population have different MIC values, while with VISA, every single bacterial particle uniformly has higher MIC value. The first MRSA strain with moderate resistance to vancomycin was identified in our country in 2006 [8-9].

The emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain (VRSA) was reported in 2002 by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the USA. The vanA gene came from VRE strains by clonal transmission. This gene causes high-

level glycopeptide resistance, and MIC of a vancomycin-resistant strain is higher than 2 mg/L [9, 23]. This strain has not been isolated in Europe yet.

HCAIs caused by MRSA have been markedly increasing since the mid-1980s [10]. MRSA has become a commonly encountered pathogen in the clinical setting. Infections caused by these pathogens give rise to the 13.5% of bloodstream infections in the United Kingdom (UK), and the 35% of HCAIs in the USA. The elderly, the critically ill patients and those who have endured a prolonged hospital stay are the most concerned patient groups. Other important predisposing factors for the infection: staying at ICU, recent exposure to broad-spectrum antibiotic therapy and lesions on the skin/mucosal barrier (e.g. surgical wound, decubitus and invasive dwelling devices: intravenous catheter, urinary catheter, mechanical ventilation, etc.). MRSA can cause pneumonia, wound infection and sepsis with high morbidity and mortality among patients. The mortality rates for nosocomial MRSA infections are approximately 50% for bacteraemia and 33% for pneumonia.

Patients who already have an MRSA infection or who carry the bacteria on their bodies but do not have symptoms (colonized patients) are the most common sources of transmission. The carrier status is clinically significant because any surgical intervention or exudative skin colonisation predisposes the MRSA carrier to MRSA infection [11]. Carriage of MRSA also plays an important role in the dissemination of this microorganism within healthcare facilities, as well as in the community [24]. The main way of transmission is by hands, especially healthcare workers' hands. Hands may become contaminated with MRSA by contact with infected or colonized patients. If appropriate hand hygiene is not performed, bacteria can be spread when healthcare workers touch other people.

As elsewhere, there are hospital acquired, community acquired and livestock acquired strains of MRSA in Hungary [12, 25].

1.4 Extended-spectrum β-lactamase- and metallo-β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*

After the emergence of β-lactamase, the extended-spectrum β-lactamase (ESBL) production was discovered [26]. This was first published in Germany in 1983, and the first outbreak was described in France in the same year. β-lactamases are enzymes that are able to hydrolyse the β-lactam antibiotics' structure. Members of β-lactam antibiotic group are penicillins, cephalosporins, monobactams and carbapenems. The side chains of the β-lactam ring are responsible for the stability, pharmacokinetics and antibacterial spectrum of drug molecules. Their characteristic properties are that their effect is time-dependent, and that they are ineffective against intracellular microbes. Clavulanic acid, sulbactam and tazobactam were developed to counteract β-lactamases. A plasmid-mediated gene carries resistance against penicillins, second- and third-generation cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime and ceftriaxone) and monobactams. Hundreds of these plasmids are known; the most widespread are TEM, SHV and CTX-M [27-29]. This type of resistance is frequently associated with aminoglycoside, fluoroquinolone or trimethoprim/sulfamethoxazole resistance. The emergence of this property was first described in the members of the *Enterobacteriaceae* family, most frequently in *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *E. coli* and *Proteus mirabilis* strains. These pathogens colonize the large bowel from months to years. Prolonged hospital stay, intensive care, β-lactam antibiotics use and instrumental or surgical intervention are among the factors that predispose to the occurrence of these pathogens. In hospital settings they spread by contact with the contaminated hands of the staff. The ratio of infected to colonized patients reaches 1:2. Gastrointestinal tract, urinary tract, skin or soft tissue infection and sepsis are the most common illnesses caused by these microbes. The first therapeutic choices are carbapenems, but ciprofloxacin, nitrofurantoin and fosfomycin may also be administered according to susceptibility tests [13].

Metallo-β-lactamases (MBL) are ESBLs which need zinc to function properly. They are frequent in Greece, France, Italy, Spain and Turkey. Since these countries are popular holiday destinations, import of bacteria having MBL can occur. VIM, IMP, OXA-48 and NDM are the most widespread genes encoding metallo-β-lactamases. In Hungary, the role of class 1 integron in the transmission of VIM type of MBL gene

among *P. aeruginosa*, *Pseudomonas putida* and *Aeromonas hydrophilia* strains was proven [30-31].

At the Neonatal Intensive Centre (NIC) of our institution we have seen the rising occurrence of ESBL-producing Gram-negative *Enterobacteriaceae*, mainly in colonized patients. By seeing the trends at the beginnig of 2013, it was obvious that the number of cases going to increase in 2014, if this trend will remain.

1.5 Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*

One of the main causes of serious nosocomial infections is *Pseudomonas (P.) aeruginosa*. It is an invasive Gram-negative bacterium that is responsible for nosocomial pneumonia, urinary tract infections and bacteraemia [32]. A further problem is that these infections are often caused by resistant strains. First of all, *P. aeruginosa* has intrinsic resistance to a broad range of antibiotics, e.g. aminopenicillins, first-, second- and oral third-generation of cephalosporins, trimethoprim/sulfamethoxazole and macrolides, due to the low permeability of its cell wall and constitutive expression of AmpC β -lactamases [19, 32-33]. Otherwise the acquired resistance mechanisms are as follows: a. cell wall mutations leading to a reduction in porin channels (isolated carbapenem resistance), b. active efflux mechanisms: upregulation of multidrug efflux pumps (e.g. MexAB-OprM system), c. changing in the structure of the antibiotic's target enzyme, e.g. in DNA topoisomerases (in case of fluoroquinolone resistance) and d. enzymatic inactivation of antibiotics, e.g. modification of aminoglycosides by phosphorylation, acetylation or adenilation, or production of chromosomal and plasmid- or integron-mediated β -lactamases (resistant to third-generation cephalosporins) [6,19, 34-41].

MPAE often has MBL, which, as mentioned above, are a group of ESBL enzymes and determine resistance to all β -lactams, including the carbapenems. The most threatening is the effect of MBLs, which leads to the resistance of all carbapenems. The activity of this class B carbapenem hydrolysing enzymes is not inhibited by clavulanic acid and tazobactam [42-43]. These mechanisms often exist simultaneously, thus conferring combined resistance to bacteria resulting multi- or panresistant *P. aeruginosa* strains [44]. Unfortunately, genes coding these resistances can easily spread among bacteria in hospital environment, particularly in the case of non-proper isolation of infected patients, and/or non-proper hygienic behaviour of the healthcare personnel.

1.6 Multiresistant *Acinetobacter*

Acinetobacter is a Gram-negative aerobic bacillus. It can be a member of the normal flora, being present in 25% of humans. It is found on the skin of axilla, groin or legs; however, it was also identified in the mouth or airways of elderly people. It is viable in the environment for about a week. It can take up TEM-1, TEM-2, ACE-4 and CRB-5 of the β -lactamases. These genes are spread by a plasmid or transposon.

Its importance is highlighted by the fact that this microbe most commonly leads to HCAIs, especially in ICU patients in critical condition. Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most characteristic illness caused by this microorganism, but bacteraemia, sepsis, meningitis, endocarditis, skin and soft tissue infections and urinary tract infection do occur as well [45]. Even peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysed patient was described. Epidemic purulent meningitis was observed in children with leukaemia receiving intrathecal methotrexat therapy [46]. Chronic pulmonary disease, artificial respiration, urinary tract catheter, old age and intensive care settings predispose to this infection. Lethality is high, ranges from 30% to 70%.

It quickly colonizes the airways of artificially ventilated patients. In hospital settings, it spreads by contact, via the hands of the staff. It can be most commonly isolated from ventilators, floors, sink of washbasins, bed-linens or bedside tables of colonized patients [47].

Ampicillin, gentamycin and nalidixic acid were used as antimicrobial agents till the 1970s. After the emergence of β -lactamases, imipenem from carbapenems was used as an antibiotic. Among other agents, levofloxacin and amikacin were applied. However, nowadays the strains are often resistant to carbapenem, namely multiresistant *Acinetobacter* (MRAB). Therefore colistin therapy is usually used. Rifampicin as a second agent in combination can be also effective [48].

Unfortunately, a pan-drug-resistant *Acinetobacter* sp., which is resistant to colistin too, was published as the cause of an outbreak at an ICU in 2013. The lethality of this epidemic was 75%. The hygienic department could not find the environmental source of the outbreak, so violation against the hygienic rules and contact transmission by hands were supposed. The epidemic could have been stopped only by hygienic education and strict adherence to isolation and desinfection rules [49].

1.7 Carbapenem-resistant and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

The widespread use of carbapenems to combat the continually growing number of infections caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* led to the emergence of carbapenemases. This feature can be encoded on a chromosome or plasmid. If an *Enterobacteriaceae* strain has a MIC value greater than 2 for any carbapenems, the presence of this enzyme should be suspected [15, 50]. With CRE, no carbapenemase production is detected, while the enzyme is detectable in carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE).

K. pneumoniae carbapenemase (KPC) is the best-known type of CPE enzymes. The CDC detected carbapenemase production first of all in isolates of *Enterobacteriaceae*.

Carbapenemases like ESBL occur in the members of *Enterobacteriaceae* family. Therefore the microbes carrying them colonize the large bowel. Strategy for decolonization has not been established yet.

In Europe it is endemic in Italy, Greece and Cyprus, and outside Europe in the USA and in Israel. Thus CPE screening is recommended for every inpatient transferred from abroad and patients having hospital treatment in another country within one year. Stool or anorectal swab is necessary for the test.

The first KPC was isolated in 2001. In that year, the incidence of CRE in the USA was 1.2%, which reached 4.2% in 2011 [51].

In Hungary, the first KPC-2-positive patient was a man who was transferred from a Greek hospital. He had 7 contacts. Each patient died because of the outbreak, which shows the high lethality of the infection. The first VIM-positive *Enterobacter cloacae* infection was found in our country in 2010 [14].

For therapy, colistin and tigecycline are used [52].

1.8 Vancomycin-resistant *Enterococcus*

Enterococci (E.) are Gram-positive facultative aerobic pathogens, which are members of the normal flora. Several species are known, for example *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. avium*, *E. gallinarium*, *E. raffinosus*, *E. hirae*, *E. mundii*, *E. solitarius* and *E. pseudoavium*. *E. faecalis* is the most common human pathogen, whereas *E. faecium* is much more rare. Their characteristic feature is an intrinsic

resistance against β -lactam penicillins and cephalosporins, aminoglycosides, clindamycin and trimethoprim/sulfamethoxazole. Besides they may possess acquired resistance to macrolides, tetracycline, lincosamids, chloramphenicol and other glycopeptides.

Vancomycin is suggested for the treatment of MRSA infections; however, transferable resistance to this drug is now quite common in *Enterococcus* spp. and become VRE. Sometimes this resistance gene finds its way finally to MRSA, although VRSA strains are still rare [6, 31, 53].

The VRE strains belong to the most dangerous pathogenic agents. They mainly occur at ICUs. Among the infections caused by them, bloodstream infection, urinary tract infection, endocarditis, abdominal and pelvic infections, wound infection and skin or soft tissue infections could be highlighted. The risk factors predisposing to these infections are similar to those for other MDRB. The microorganism is most commonly isolated from chronic wounds (decubitus, ulcer cruris), or from the site of perineum or vagina. In the UK, poultry and pork were described as source of infection. The reason for this was the use of avoparcin, a glycopeptid in veterinary medicine, until the beginning of the 1990s. The pathogen is mainly spread by direct contact via the hands of the staff [53]. For therapy, tigecycline or linezolid are used.

1.9 *Clostridium difficile*

This microbe was first isolated in 1935. The breeding media to culture it selectively have been known since 1977. This Gram-positive, spore-forming, obligate anaerobic bacterium is considered to be one of the most important causes of antibiotic-associated diarrhoea. It usually produces type A and B or only B type of exotoxin, but non-toxin-producing strains are on record too. Toxin A is enterotoxic, while toxin B has a cytotoxic effect. Toxin A affects the intestinal epithelium. Rarely, it produces binary toxin as well. In our country, the fluroquinolon-resistant, hypervirulent ribotype NAP1 (027 ribotype) emerged in 2007. The toxin- and spore-producing capacity of this ribotype is several times higher than that of the common *Clostridium difficile* (CD).

Every hospital hygienic department faces the problem of increasing number of CD infections and pseudomembranous colitides, because of the widespread use of broad-spectrum antibiotics, and antibiotic combinations to treat the more and more severe

infections, and the spreading of hypervirulent 027 CD strains in the European Union [54-57].

The normal intestinal flora is damaged by antibiotic or cytostatic treatment, which leads to CD colonization, or the formerly colonised pathogen multiplies and becomes a toxin-producer. 5-17% of cancer patients suffer from infectious diarrhoea. Ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cephalosporins, clindamycin and fluoroquinolone therapy are the most frequent causes of *Clostridium difficile* infection (CDI). It may appear only after the administration of a single dose of antibiotic. The incubation period ranges from 1 day to 8 weeks. The sources of infection are the symptom-free colonised individuals or the symptomatic patients. The pathogen can be transmitted by direct or indirect contact. Age over 65, abdominal surgery, inflammatory bowel diseases, acid suppressive therapy, prolonged hospital stay and long stay in a chronic care facility predispose to the development of the illness. To diagnose the infection, stool should be sent for test. Either direct toxin detection, or toxin detection after culture is performed.

CDI is characterized by profuse, greenish, watery diarrhoea, abdominal cramps and loss of appetite. The clinical picture ranges from mild diarrhoea to life-threatening pseudomembranous colitis.

The most important step in the therapy is the cessation of the causative antibiotic agent. The most widespread treatment is oral or intravenous metronidazole or oral vancomycin. If oral treatment is not possible, vancomycin can be given via nasogastric tube or enema. Fidaxomicin can be administered orally at the beginning of CDI or at first relapse of the disease in high-risk multimorbid patients. Probiotics did not live up to expectations, sometimes leading to fungaemia or bacteraemia, mainly in ICU patients. If multiple relapses occur, stool transplantation is used with increasing frequency. Emulsified faeces from healthy donors is administered by gastroscope into the stomach or by colonoscope into the colon with a high success rate. In case of ileus, toxic megacolon or perforation, colectomy may be necessary. Motility inhibitors are contraindicated. The disease tends to relapse. Post-treatment screening is not recommended. If the patient has been free of symptoms for 2 days, he/she is considered to be cured [54-57].

The reported number of CDI cases in Hungary has been on the increase since 2009 (Figure 2) [55].

Some experts consider two additional water-borne Gram-negative pathogens, namely *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*, to be the next problem bacteria [44, 58-61].

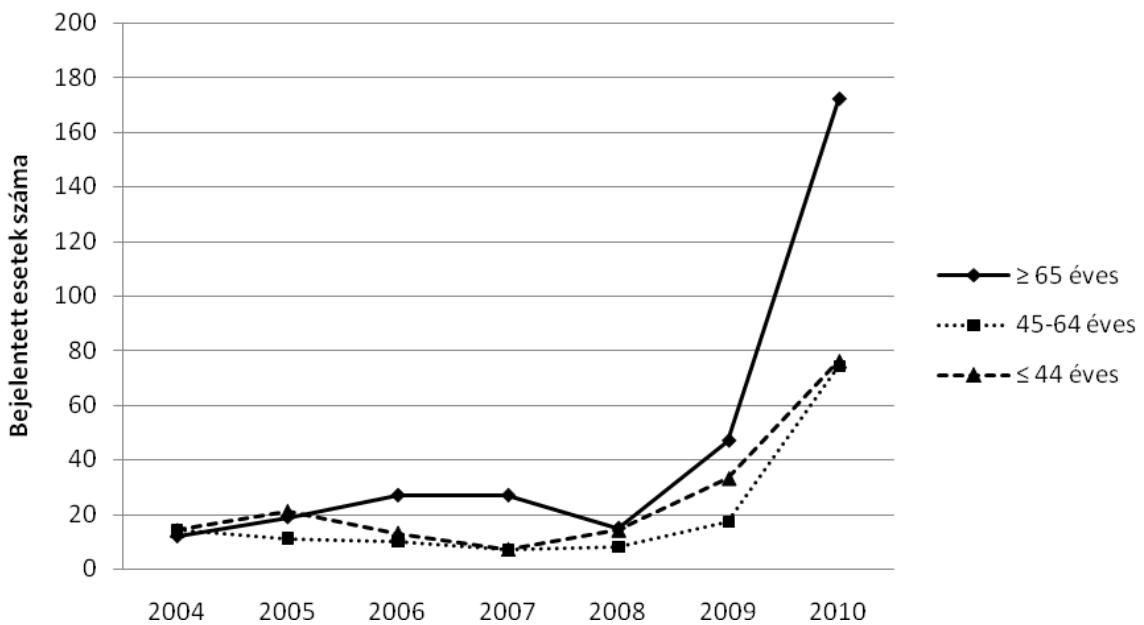


Figure 2 Reported infectious enteritis cases caused by CD in different age groups in Hungary between 2004 and 2010 [55]

In our institution, prospective, continuous surveillance activity for the MDRB mentioned above is being performed. I did, however, retrospective surveillance of the patient group described in the followings.

1.10 Surveillance at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery

The contemporary method for complex and large tissue replacement in the oral cavity and oropharynx is microsurgical free tissue transplantation. The most frequent indication for this procedure is reconstruction following primary surgical oncological interventions. However, this method is also used in patients with traumatic lesions, developmental defects, tumour removal after primary radiotherapy, some benign diseases and osteonecrosis. Improving surgical techniques, more accurate indications for surgery and two-team operations have made the results of microsurgery more successful and have shortened the duration of surgery. These changes have established good

conditions for oncological recovery and functional rehabilitation. The success rate of microsurgical operations, delayless oncological adjuvant therapy and the acceptable quality of life of the patient are important factors that are strongly influenced by wound healing. Perioperative antibiotic prophylaxis (PAP), which is effective against the normal oral bacterial flora, is mandatory and plays an important role in polymorbid or anaemic patients who receive preoperative radiotherapy or undergo long lasting surgery involving potentially infectious sites. The strategy of PAP in reconstructive microsurgery of the head and neck remains to be clarified in some details [62-71].

While examining the practice of PAP in oral and maxillofacial surgery, I performed a retrospective surveillance based on case records of our patient material. Only clinically manifested HCAI cases were noted as events.

2. AIMS

2.1 Surveillance for multidrug-resistant bacteria

- to observe the number of cases of a certain type of MDRB in our institution from the first occurrence
- to make a distinction between imported and nosocomial cases
- to observe the number of cases of colonised and infected patients
- to define the characteristic samples of a certain MDRB
- to estimate the expected number of cases
- to estimate the expected costs and isolation demands
- to prepare the necessary modification of the guideline and the patient information leaflet on an emerging pathogen

2.2 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance

- to analyse the main data of MRSA outbreaks/pseudo-outbreaks at the hospital
- especially considering the annual change of the new and known, imported and outpatient cases
- to raise awareness to the fact that a colonised/infected patient is able to transfer the pathogen to healthcare workers and their families

2.3 Surveillance at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery

- to survey the practice of PAP and the incidence of HCAIs in the special microsurgery-treated patient group of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery
- to compare our PAP practice and HCAI rate with those in the literature
- to compare the primary and the salvage group of patients regarding HCAIs
- to give feed-back on clinical practice from the data of the retrospective surveillance
- to make a suggestion for the improvement of PAP practice of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, if applicable

3. MATERIALS AND METHODS

3.1 Multidrug-resistant bacteria surveillance

Based on the available hospital hygienic data from microbiological results-based surveillance, the hospital hygienic team of the Bács-Kiskun County Teaching Hospital has collected data on the following problem bacteria: MRSA since 1996, ESBL-producing *Enterobacteriaceae* since 2005, MPAE since 2006, CD since 2008, MRAB since 2010, CRE since 2012, VRE since 2013. The specified dates mean the first occurrence of a certain type of pathogen too.

The MDRB cases from 1 January 1996 to 31 December 2014 were surveyed on the basis of the medical charts and microbiological data of the patients and health care workers. Persons were considered to be infected when they had a positive culture and had signs or symptoms of infection caused by MDRB. Persons were considered to be colonised with MDRB when they had a positive culture without any signs or symptoms of infection. A new nosocomial case was defined as occurring in a patient, whose MDRB isolate was cultured more than 48-72 hours after admission. Prior culture results for MDRB registered on admission were considered as a known/imported case.

The definitions used in data processing are shown in Table I.

Some cultured MRSA strains were typed at the Department of Phage Typing and Molecular Epidemiology at the NCE using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) [72]. In 2011, we had the opportunity to examine and compare 19 MPAE samples by phage typing methods too. Besides, these methods were used in CDI outbreaks as well.

The number of microbiological samples taken greatly influences the success of our surveillance activity.

Table I Acronyms of pathogens and their resistance

Acronym of pathogen	Type of resistance
MRSA	methicillin
VRE	vancomycin
ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i>	ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> isolates having acquired resistance to cephalosporins
MPAE	piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin, amikacin
MRAB	imipenem, meropenem
CPE	carbapenemase production
CRE	carbapenemase non-producing, but resistant to imipenem and/or meropenem

If any of the above mentioned pathogens occur, patient's name, date of birth, hospital unit, sample type, whether colonization or infection, imported or not, and classification according HCAI diagnosis are recorded.

Since in terms of hospital hygienic work and costs, not the number of patients, but the number of cases is relevant in most instances, I worked with the latter in my thesis and performed descriptive analysis of the received data.

3.2 Surveillance at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Between 01 September 2007 and 31 January 2011, 108 patients underwent reconstructive microsurgical procedure at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Otorhinolaryngology of the Bács-Kiskun County Teaching Hospital, Kecskemét.

The following data were processed during this retrospective analysis: type and duration of PAP, results of microbiological cultures, if any, rate of HCAI and the necessity of a tracheostomy or a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). In 6 cases, the length of PAP could not be established because of inaccurate medical records, but the other relevant data were available, so these cases were included in the analysis as well. The surgical wounds were classified into one of the four groups based on the degree of contamination present at the time of surgery. This classification also implies the rate of wound infection, as specified:

- Category A/clean wounds: no infection or inflammation, without entering body cavities, primary wound closure. Wound infection rate is under 5%. PAP is not necessary.
- Category B/clean-contaminated wounds: entering a hollow viscus under controlled circumstances, no contamination during operation. Wound infection rate is between 5 and 10%. PAP is justified.
- Category C/contaminated wounds: acute open wounds, gross spillage from gastrointestinal tract, major break in sterile technique, more devitalized tissues, foreign body, delayed wound closure. Wound infection rate is above 20%. PAP is mandatory.
- Category D/dirty wounds: chronic traumatic wounds, residual necrotic tissue, preoperative infection or hollow viscus perforation. Wound infection rate is higher than 40%. Antibiotic therapy is necessary [63].

The comparison of primary and salvage operations was made with the two-sample t-test or the Fisher exact probability test and the significance level was set to $p<0.05$.

According to local regulations, no Institutional Ethics Committee approval was necessary for this retrospective non-interventional study. However, the approval of the Institutional Data Safety Monitor is necessary in all such cases and was obtained for the processing and anonymous reporting of the data.

4. RESULTS

Based on the available hospital hygienic data from microbiological results-based surveillance, 3445 cases fell into the group of problem bacteria from 1 January 1996 to 31 December 2014 (Table II). In order of frequency, 42.1%, 33.2%, 21.0% and 2.8% were the proportion of ESBL-producing *Enterobacteriaceae*, MRSA, CD, MPAE, respectively; while 0.9% was the occurrence of MRAB, CRE and VRE together.

The total number of MDRB cases amounted to 33 in 1996, but reached 558 in 2014. This represents nearly a 17-fold increase.

Table II Total number of MDRB cases (inpatient+outpatient)

Year	MRSA	ESBL	MPAE	MRAB	CRE	CPE	VRE	CD	Total
1996	33	0	0	0	0	0	0	0	33
1997	55	0	0	0	0	0	0	0	55
1998	15	0	0	0	0	0	0	0	15
1999	6	0	0	0	0	0	0	0	6
2000	7	0	0	0	0	0	0	0	7
2001	5	0	0	0	0	0	0	0	5
2002	26	0	0	0	0	0	0	0	26
2003	37	0	0	0	0	0	0	0	37
2004	54	0	0	0	0	0	0	0	54
2005	86	26	0	0	0	0	0	0	112
2006	86	30	5	0	0	0	0	0	121
2007	75	21	0	0	0	0	0	0	96
2008	89	71	21	0	0	0	0	9	190
2009	77	88	22	0	0	0	0	4	191
2010	94	124	16	2	0	0	0	14	250
2011	99	165	7	1	0	0	0	117	389
2012	89	346	9	2	2	0	0	196	644
2013	116	358	4	3	4	0	1	169	655
2014	96	223	13	7	0	0	4	215	558
Total	1145	1452	97	15	6	0	5	724	3444

I assessed the total number of microbiological samples between 2012 and 2014 similarly to the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) data

collection [73]. The number of samples has been on the increase since 2012 (Table III). The number of haemocultures per 1000 hospital days ranged from 8.8 to 10.0.

Table III Laboratory data between 2012 and 2014

Year	Total number of microbiological samples	Total number of blood culture sets	Number of blood culture sets per 1000 patient days
2012	9264	2516	9.2
2013	10208	2669	8.8
2014	10923	3039	10.0

I had the opportunity to collect the data of the most frequent antibiotics used to treat problem bacteria between 2012 and 2014 (Table IV). The days of treatment (DOT) data are given. Increased use of tigecycline, colistin, imipenem and metronidazole was proven. It should be noted, however, that these agents are used not only to treat these infections, but also against other infective diseases, for example metronidazole is administered for PAP or to treat abdominal infections beside CDI treatment. After a registered decrease in 2013, vancomycin use increased in 2014.

Table IV DOT data of some antibiotics used to treat MDRB infections in our hospital between 2012 and 2014

Antibiotic name	2012	2013	2014
tigecycline	33	20	177
colistin	50	37	180
vancomycin	1873	1618	1794
imipenem	2347	2890	3358
metronidazole	12661	16969	19444

4.1 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

The total number of cases was 1145 (Table II and Figure 3). The number of inpatient cases was 684. These data were analysed according to the source of infection or colonization (new or imported), and outpatients were viewed separately from inpatients.

Since my institution is a county teaching hospital and a lot of patients come from different types of healthcare facilities, patients are quite frequently MRSA-positive on admission or they have positive cultures within 48-72 hours. These cases are considered to be imported. 2005 was the first year when the number of cases was above 80. In that year, the largest number of new cases was detected, 60 of 86 cases. The number of cases grew steadily from 2002 to 2013. The number of known cases was the highest in 2013, 33 of 116 cases, which amounted to 28.4%.

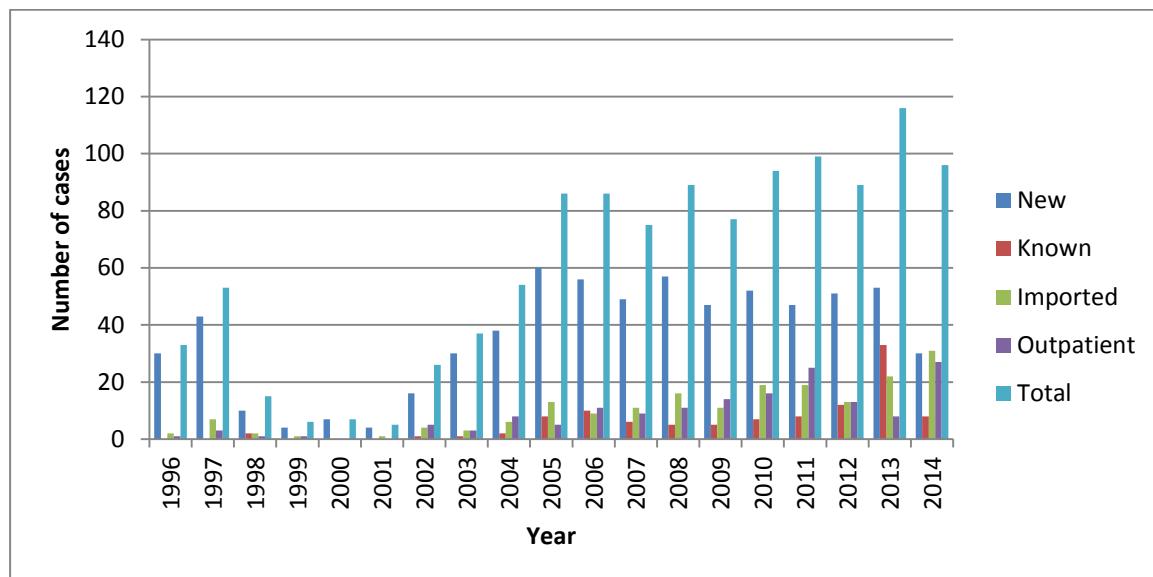


Figure 3 Number of MRSA cases in our hospital between 1996 and 2014

In 2014, we experienced a 17% decrease compared to the previous year. In the same year, the outpatients' number was the highest, 27 cases, which meant 28.1%. The 30 new cases in 2014 meant a 43% decrease compared to the previous year. On the basis of the data in Table II, it can be established that the number of new and known cases diminished, while the number of imported and outpatient cases rose. In 2014, we registered the highest number of imported cases (31 cases), which amounted to 32.2% of this year's cases.

I have found data among the hospital hygienic records about the MRSA-positive samples taken between 2005 and 2014. During these ten years, the positive results amounted to 1874. More than one positive sample can be taken from a patient, so the number of samples is higher than that of cases.

These data are presented according to medical specialties (Table V), where internal medicine includes neurology and dermatology too. The hospital has the following surgical branches: surgery, neurosurgery, traumatology, orthopedics, ophthalmology, otorhinolaryngology and oral surgery. ICU in the table means the adult and paediatric ICUs together. The Unit of Special Rehabilitation is regarded as a separate item, because the patients there often have infection and they usually need long-term care.

Table V Distribution of the number of MRSA samples according to medical branches between 2005 and 2014 (inpatient)

Unit	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total	%
Internal	63	84	75	55	48	89	113	70	73	96	766	40.8
Surgical	22	20	37	50	17	27	36	28	41	44	322	17.2
ICU	11	27	24	42	11	10	38	82	51	23	319	17.1
Special rehabilitation	103	34	23	55	34	51	41	39	35	52	467	24.9

On the website of the NCE (www.oek.hu) one can find the bacterial resistance data from 2005. The proportion of MRSA strains compared to all *S. aureus* in our institute was higher than that of the NCE between 2005 and 2014. This can be explained by the fact that the NCE figures were cleaned (only one sample from one patient), and referred to inpatients, whereas our data are not cleaned, and also include data of outpatients, whose samples were taken in our institution (Table VI).

Among inpatients, the most common infections by MRSA were wound infection (22.4%), skin and soft tissue infection (1%), sepsis (13.5%) and respiratory tract infection (3.1%). 373 colonization cases were observed, which amounted to 54.5% (Figure 4).

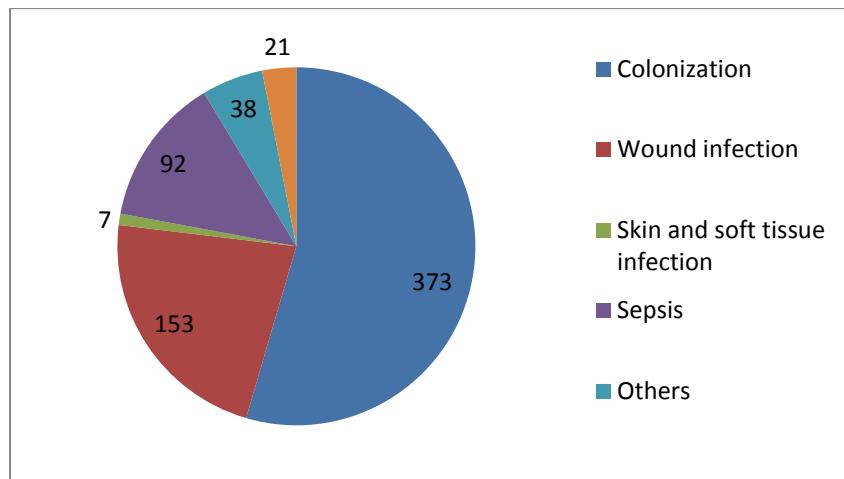


Figure 4 Diseases and colonization caused by MRSA in our hospital between 1996 and 2014
(inpatient)

Table VI Proportion of MRSA strains compared to all *Staphylococcus aureus* in our institution
(inpatient+outpatient) and the nationwide data of the National Center for Epidemiology (inpatient)
between 2005 and 2014

Year	Our data (%)	National data (%)
1996	7.2	no data
1997	10.8	no data
1998	1.1	no data
1999	1.9	no data
2000	3.5	no data
2001	1.7	no data
2002	7.2	no data
2003	9.5	no data
2004	17.2	no data
2005	22.3	16.8
2006	24.7	20.5
2007	30.4	20.1
2008	54.7	21.7
2009	36.0	21.5
2010	57.5	23.7
2011	42.4	23.5
2012	30.4	23.0
2013	41.5	22.0
2014	55.3	no data

The incidence of new cases calculated per 1000 nursing days was the most favourable between 1998 and 2002 (Figure 5).

In the period examined, four outbreaks and one pseudo-outbreak occurred (Table VII). In the four outbreaks, only one patient died in 2009. In 1997, 10 cases of wound infection, 2 cases of colonization were detected among 12 affected patients, and one hospital worker turned out to be a carrier. In 2003, among 9 patients, one had sepsis, 2 had wound infections and six of them were colonised. Two hospital workers were nasal carriers then. In 2004, one sepsis and two wound infections were diagnosed. In 2009, two septic, and 4 colonised cases were discovered. In the last two outbreaks, no colonization or infection caused by MRSA was identified among hospital workers.

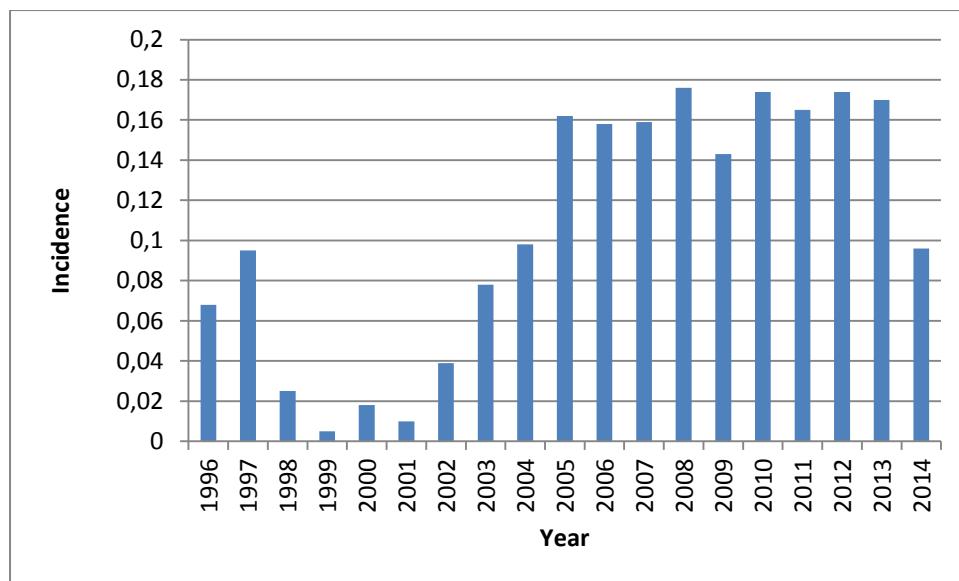


Figure 5 Incidence of MRSA between 1996 and 2014 (inpatient)

Table VII Data of the outbreaks/pseudo-outbreak of MRSA

Time (month, year)	Unit affected	Infected patient	Colonized patient	Infected worker	Colonized worker	Deceased patient
08-12, 1997	Septic Surgery Unit	10	2	0	1	0
01-04, 2003	Septic Surgery Unit, Neurology Unit, ICU	3	6	0	2	0
06, 2004	Septic Surgery Unit	3	0	0	0	0
07, 2009	Internal Medicine	2	4	0	0	1
03-04, 2010	Nursing Unit	1	7	0	10 (+2 family members)	0

4.1.1. Description of the pseudo-outbreak caused by MRSA

A 60-year-old female patient with known throat colonization by MRSA was transferred from the Neurology Unit to the Nursing Unit on 21 January 2010. She was placed in an isolated ward. On 23 March, a 69-year-old female patient was moved from the Neurology Unit to the Nursing Unit. Her routine nose and throat sample for MRSA showed positive culture result on 29 March. On 23 April, a female patient lying in another ward of the Nursing Unit developed conjunctivitis and her eye sample was MRSA-positive. Because of this, the contact screening was extended and all the nurses, doctors and cleaners working at the unit were tested. 3 colonised patients and 8 colonised nurses were discovered. Since vein preparations at this unit were performed by two doctors working in another hospital building and ward, they were tested too, and proved to be MRSA-colonised. At the request of one of the affected doctors, his son and pregnant wife were also tested and the boy's throat and the woman's vaginal samples proved colonization with MRSA. During the pseudo-outbreak, one symptomatic patient and 19 colonised individual were affected. The PFGE showed that the first patient transferred from the Neurology Unit had type A1, the second patient D2 of the organism. During processing of the isolates, two A1, one A2, one B4, ten D2, four D4, one D14 and one D15 types were identified (altogether 7 different types). The patients who did not need further hospital treatment were discharged. The carriers among the healthcare workers were banned from working and the colonised patients were isolated in cohorts with continuous and terminal disinfection. The summarized data can be seen in Table VIII. The patient with conjunctivitis recovered after local rifampicin treatment. The decolonization of the patient transferred to the Nursing Unit on 21 January was unsuccessful after several attempts. The other six patients could be treated by mupirocin nasal ointment, gargling and painting with chlorhexidine-containing disinfectant. Since the healthcare workers were not allowed to work, the Nursing Unit faced severe problems in patient care. To solve this, the healthcare workers were administered not only local decontamination but also oral antibiotics (trimethoprim/sulfamethoxazole or tetracycline or ciprofloxacin). One of the doctors could be decolonised after the first treatment; however, his colleague, whose family members were affected too, could resume work only after the third decolonisation attempt. The decolonisation of his one

year and four month old child was difficult because the boy could not gargle yet, and he did not tolerate painting.

Table VIII Data of MRSA pseudo-outbreak chronologically

Persons affected in the pseudo-outbreak	Sampling sites	PFGE type	Resistance pattern
P1	nose, throat	A1	a
P2	throat	D2	a
P3	nose, throat	D4	a
P4	conjunctiva	B4	a
P5	nose	D4	a
H1	nose, throat	D2	a
H2	nose	A2	a
H3	nose	A1	a
H4	nose	D14	b
H5	nose	D2	a
H6	nose	D2	b
H7	nose	D15	a
H8	nose	D4	a
P6	nose, throat	D4	a
P7	nose	D2	b
P8	throat, bronchus	D2	a
H9	throat	D2	b
H10	throat	D2	a
C1	vagina	D2	a
C2	throat	D2	a

P1-8: patients, H1-9: healthcare workers, C1-2: family members of the healthcare workers

Resistance patterns:

a=the isolate resistant to gentamicin, erythromycin, clindamycin, ciprofloxacin but sensitive to trimethoprim/sulfamethoxazole and doxycycline

b=the isolate resistant to gentamicin and ciprofloxacin, but sensitive to erythromycin, clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole and doxycycline

4.2 Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*

During the ten-year period examined, 1452 cases were detected (Table II and Figure 6). After the emergence of the first cases in 2005, a slow increase was observed between 2008 and 2011. In 2012, a sharp rise was noticed, despite the fact that no outbreak occurred. The number of imported cases has been significant since 2011. The number of patients with already known colonization increased in 2012. In 2014, the number of cases decreased by 37.7%, which can mainly be ascribed to measures taken in PIC, by which the number of cases there went down substantially.

Between 2005 and 2014, the number of registered ESBL-positive samples was 1985.

These data are presented according to medical specialties, similarly to MRSA. (Table VIII). This type of pathogens occurred most commonly in internal medicine units, but the occurrence in PIC was also significant.

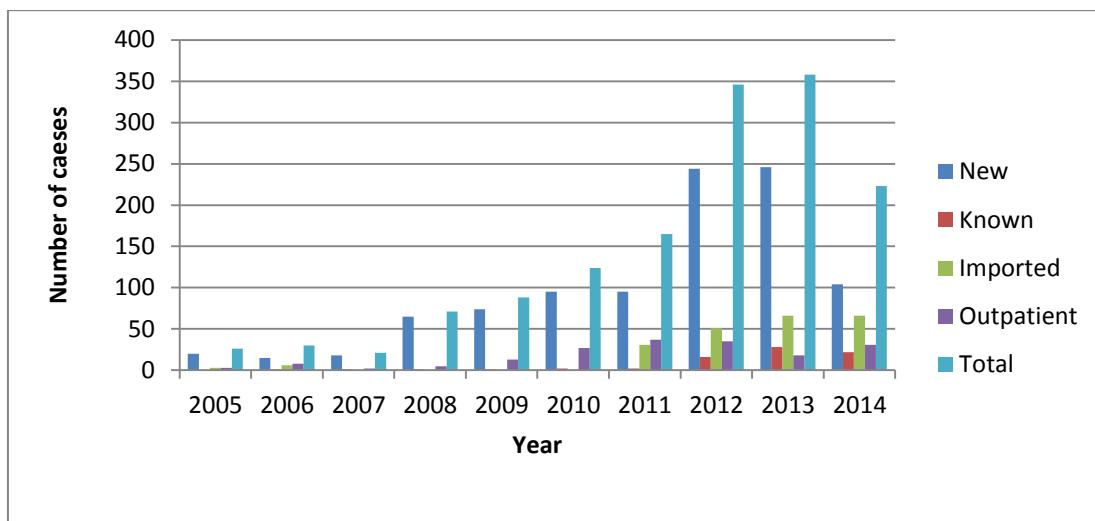


Figure 6 Number of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* cases in our hospital between 2005 and 2014

Table IX Distribution of the number of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* samples according to medical branches

Unit	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total	%
Internal	15	11	21	20	60	74	83	233	206	107	830	41.8
Surgical	0	0	11	12	25	26	28	102	115	59	378	19.1
ICU	16	6	6	14	22	21	23	60	70	84	322	16.2
PIC	14	13	1	60	10	25	32	38	86	3	282	14.2
Special rehabilitation	8	1	0	9	11	22	18	42	44	18	173	8.7
Total	53	31	39	115	128	168	184	475	521	271	1985	100

794 colonised cases, out of 976 new cases, were identified among inpatients, which amounted to 81.4%. Abdominal cavity infection occurred in 76 cases, that is 7.8%. The diseases caused by the pathogen were as follows: 4 cases of cholangitis, 1 case of endometritis, 1 case of necrotising enterocolitis, 1 case of peritonitis, 68 cases of urinary tract infection (7%) and 1 case of vaginitis. The pathogen caused sepsis in 47 patients, which amounted to 4.8%. Other illnesses developed in 59 cases, for example decubitus infection, pneumonia and wound infection (Figure 7). The pathogens cultured were the following in alphabetic order: *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* and *Serratia marcescens*.

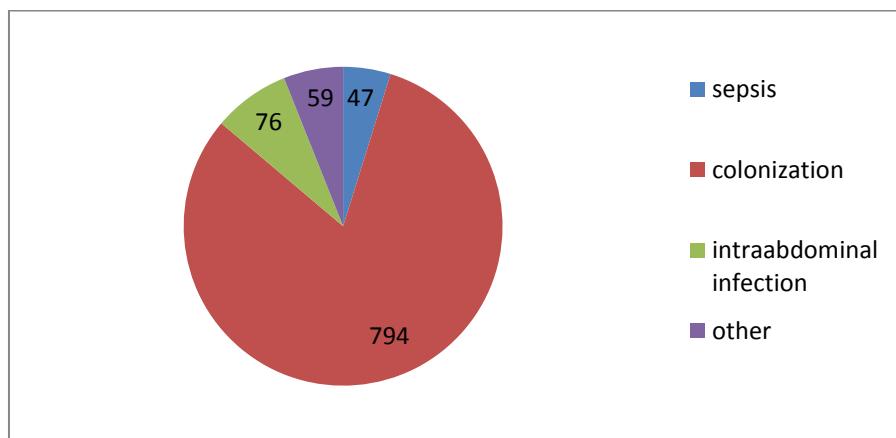


Figure 7 Diseases and colonization caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in our hospital between 2005 and 2014 (inpatient)

The change in incidence is shown in Figure 8.

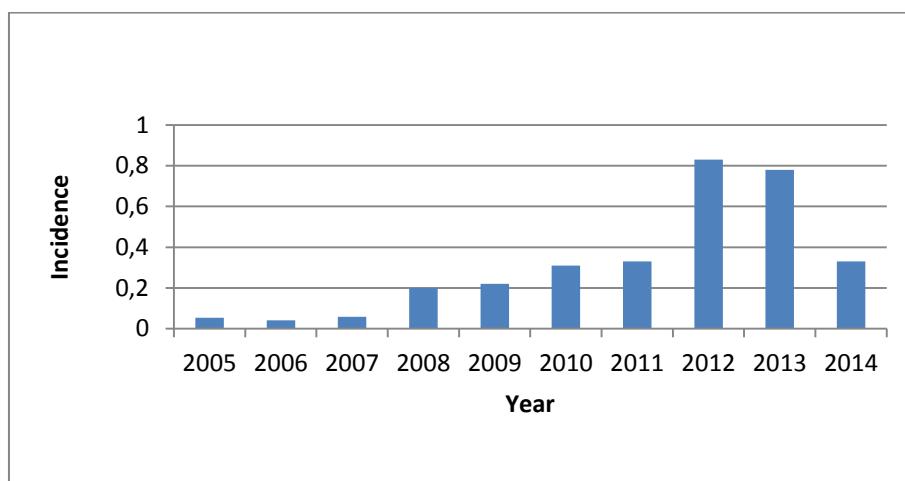


Figure 8 Incidence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* between 2005 and 2014 (inpatient)

During 10 years, 207 cases of ESBL-producing pathogen were observed in PIC. 3 cases of infection and 204 cases (98.5%) of colonization were detected (Table X).

Table X Diseases and colonization caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in PIC between 2005 and 2014

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Upper respiratory tract infection	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enteritis	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Colonization	7	6	1	36	10	17	28	38	59	2
Total	8	6	1	37	10	17	28	38	59	3

Stool samples and anorectal swabs taken on the day of their premature birth from 335 mothers were screened for ESBL in the Obstetric Unit of our hospital. Among them 10 cases of asymptomatic ESBL-producing strain were identified in the colon. This means a colonization rate of 2.98%. From October 2013, none of the 10 ESBL-colonised mothers' premature infants were positive, and none of them became positive during the hospital stay.

4.4 Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*

The first MPAE strain was isolated in our hospital in 2006 (Table II). During this period, 97 cases occurred. Their annual distribution can be seen in Figure 9. In 2009, the highest number of new cases was detected, that is 22. In 2013 and 2014, two imported cases appeared each year as well. Among outpatients, a maximum of 1 or 2 cases were found.

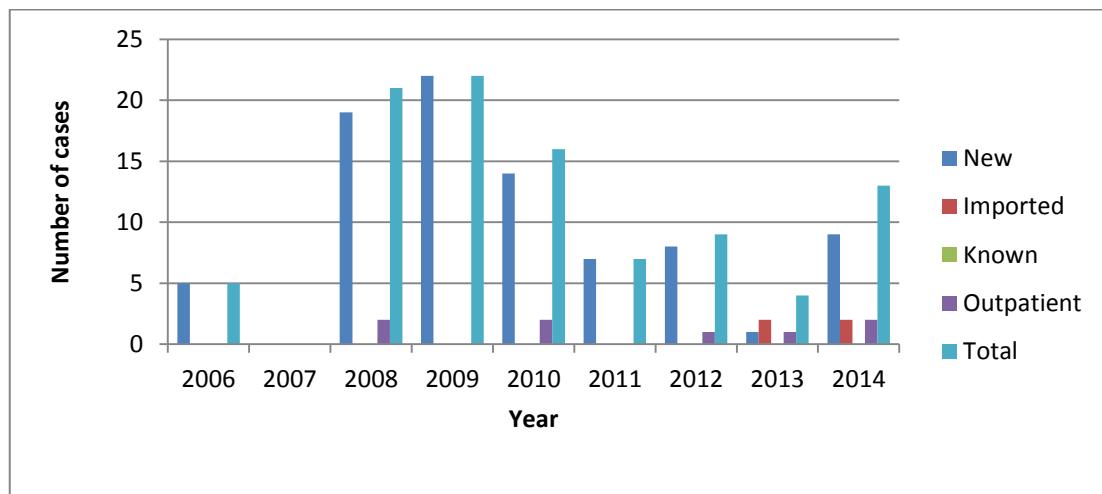


Figure 9 Number of MPAE cases in our hospital between 2006 and 2014

From 2009 to 2011, MPAE strains were deep-frozen. 19 of these deep-frozen samples (10 from 2009, 9 from 2011) were recultured and phage-typed in the NCE, where no common phage type was found among the samples.

No MPAE outbreak took place during these 8 years.

The pathogen was most frequently isolated from urine, wound discharge, haemoculture and bronchial fluid.

126 MPAE positive samples were observed among inpatients between 2006 and 2014. This data are presented according to medical specialties, similarly to MRSA (Table XI).

Table XI Distribution of the number of MPAE samples according to medical branches (inpatient)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Internal	3	0	8	4	7	2	7	0	2
Surgical	0	0	4	6	7	2	0	0	2
ICU	0	0	16	8	8	1	0	0	7
Special rehabilitation	6	0	3	8	3	0	0	2	10
Total	9	0	31	26	25	5	7	2	21

The microbe caused the following diseases in inpatients: 4 cases of wound infection, 3 cases of urinary tract infection, 7 cases of sepsis, 2 cases of lower respiratory tract infection and 1 case of cholangitis. It appeared as colonised flora in 80 cases, that is 82.5% (Figure 10).

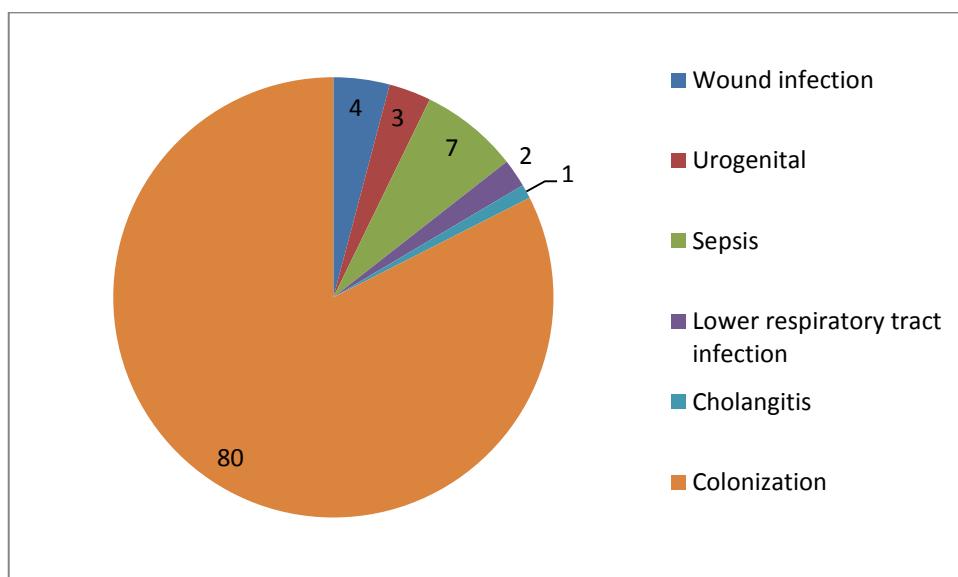


Figure 10 Diseases and colonization caused by MPAE in our hospital between 2006 and 2014 (inpatient)

4.5 Multiresistant *Acinetobacter*

This pathogen has been present in our institution for 5 years. During this period, MRAB was cultured in 33 samples from 15 patients (Table II and XII). It did not occur in outpatients.

Table XII Number of MRAB cases and samples in our hospital between 2010 and 2014

	2010	2011	2012	2013	2014
Cases	2	1	2	3	7
Samples	2	1	2	11	17

Table XIII shows the distribution of 33 positive samples according to medical branches.

Table XIII Distribution of the number of MRAB samples according to medical branches

	2010	2011	2012	2013	2014
Internal	0	0	1	4	4
Surgical	1	0	0	0	0
ICU	0	1	1	7	13
Special rehabilitation	1	0	0	0	0
Total	2	1	2	11	17

In the period studied, the pathogen gave rise to 8 cases of infection and 7 cases of colonization. The distribution of infections is as follows: 1 case in 2010, 2 cases in 2012, 3 cases in 2013 and 2 cases in 2014. The distribution of diseases according to organ involvement is as follows: 6 cases of sepsis, 1 case of lower respiratory tract infection and 1 case of upper respiratory tract infection. The number of colonised cases was 1-1 in 2010 and 2011 respectively, while 4 in 2014. The microorganism was cultured from the following sites: skin, bronchus discharge, drain, haemoculture, abdominal fluid, cannula, sputum, nose, wound discharge, throat, trachea and urine.

4.6 Carbapenem-resistant and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

CRE emerged in our hospital 3 years ago (Table II). It was cultured from 10 samples of 6 patients. 2 cases were identified in 2012, and 4 in 2014. 5 patients were in PIC and 1 in internal medicine unit. The pathogen was *K. pneumoniae* in every case. It was cultured from 2 samples in 2012, and from 8 in the following year. 1 nose, 1 trachea,

2 haemoculture and 6 stool samples were positive. It gave rise to one sepsis case in 2012. It appeared as colonizing flora in the other cases.

We haven't detected CPE in our hospital yet.

4.7 Vancomycin-resistant *Enterococcus*

The pathogen emerged in our hospital in 2013, as a consequence of the transfer of a patient with a wound infected by VRE from a university institution (Table II). It was cultured from 10 samples of 5 patients. The distribution of these was: 2 haemocultures, 2 wound discharges, 2 abdominal fluids and 4 stool samples. It has occurred in two units, in ICU and Invasive Cardiology Unit. It led to 2 cases of sepsis, 1 case of wound infection and 2 cases of colonization.

4.8 *Clostridium difficile*

From 2008 to 2014, 724 cases of CDI occurred (Table II and Figure 11). The total number of cases was found to increase sharply from 2011. The increase slowed down from 2012. The first 5 imported cases were observed in 2010, and 38 cases were registered 4 years later.

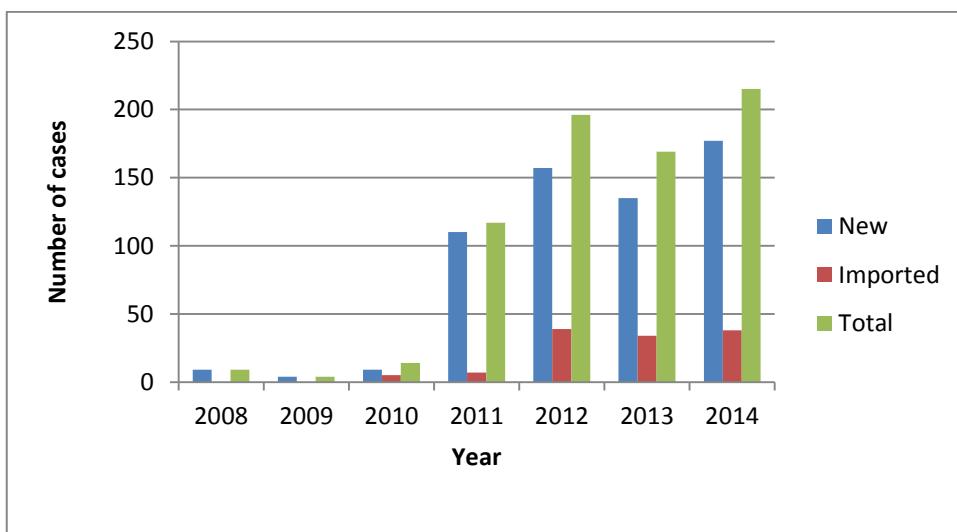


Figure 11 Total number of CDI cases in our hospital between 2008 and 2014

456 cases (63%) occurred in internal medicine units, where the antibiotic use is higher than in surgical units (Table XIV).

Table XIV Distribution of the number of CDI cases according to medical branches (inpatient)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Internal	7	3	7	90	115	101	133	456
Surgical	2	0	1	6	30	21	29	89
ICU	0	0	0	4	7	4	5	20
PIC	0	0	1	0	0	0	0	1
Special rehabilitation	0	1	0	8	2	3	2	16

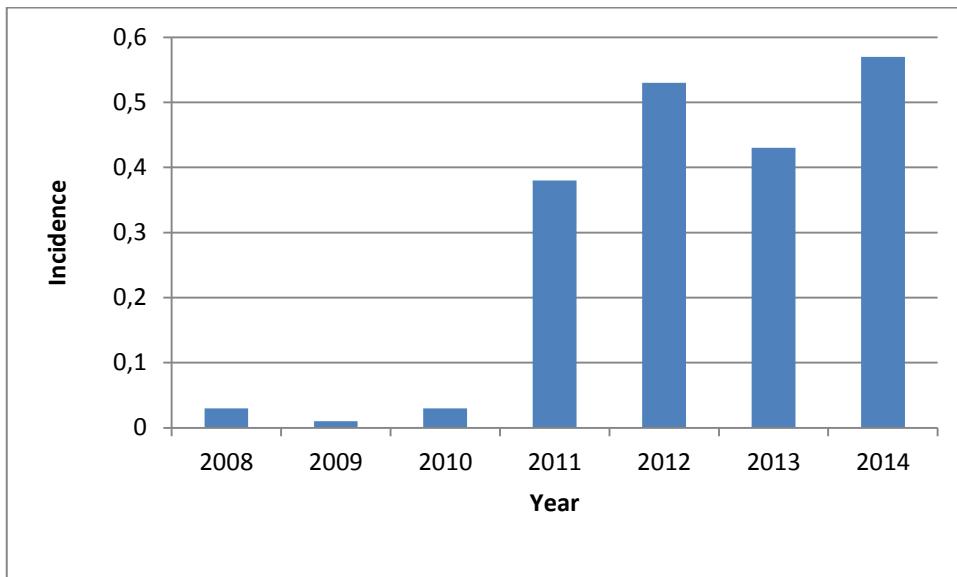


Figure 12 Incidence of CDI between 2008 and 2014 (inpatient)

The changes in incidence are presented in Figure 12.

It is difficult to follow up the recurrences, if the patient is not readmitted to hospital. 3 definitive recurrent cases were found in 2011, while 19 cases in 2014. The real number must be much higher.

In the period studied, 3 outbreaks were identified. The first epidemic affecting 18 people took place in an internal medicine unit from 29 February to 14 April 2012. In the second outbreak, 5 patients were affected in an other internal medicine unit between 28 December 2012 and 6 February 2013. From 3 January to 16 March 2014, the third outbreak occurred in the internal medical unit, where the first epidemic has occurred 2 years before. 24 patients were registered then. The presence of 027 phage type was proven by phage typing in all 3 outbreaks.

4.9 Surveillance at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery

According to the wound classification described earlier, 107 surgical procedures belonged to category B and one to category D. The indications for the operations were malignant tumours in 99 cases (88 oral and 11 extraoral tumours), and benign diseases in 9. There were 80 male (75%) and 28 female (26%) patients in this study. Their mean age was 56.4 years (range: from 23 to 84 years). The average operation time was 322 minutes (range: from 180 to 1070 minutes). The average duration of hospital stay was 17.3 days. Primary and salvage operations were carried out in 70 cases (65%) and in 38 cases (35%), respectively. In 89 cases, soft tissue flaps, and in 19 cases bone flaps were used.

Two patients (2%) were administered chemotherapy before surgery and two (2%) received prior radiotherapy, fourteen patients (13%) underwent previous surgery and radiotherapy, four patients (4%) received prior surgery with radio- and chemotherapy, nine patients (8%) underwent previous surgery and seven patients (6%) received previous radio- and chemotherapy. The antibiotics given are presented in Table XV.

HCAIs were diagnosed in 10 cases (9.3%), including 8 surgical site infections (SSIs) and 2 instances of pneumonia. The pathogens cultured from SSI cases were the following: *P. aeruginosa*, *Serratia* sp., *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp. and coagulase-negative *Staphylococcus*. In one case, the wound infection was caused by MRSA.

Table XV List of antibiotics used for PAP

Antibiotics used	Number of patients	Proportion (%)
cefotaxime+metronidazole	92	85.2
amoxicillin/clavulanic acid+metronidazole	6	5.6
amoxicillin/clavulanic acid	4	3.7
cefuroxime + metronidazole	4	3.7
ceftriaxone + metronidazole	1	0.9
cefotaxime + clindamycin	1	0.9

Except from one case, more than one pathogenic agent was identified in the infected wounds. All HCAI cases occurred in patients who had undergone category B operations. 7 cases (6.5%) consisting of 5 SSIs and the 2 cases of pneumonia were

recorded with primary procedures. Three cases (2.8%) of SSI occurred in patients undergoing salvage operations. The HCAI rate of primary and salvage surgical procedures were 7/70 (10%) and 3/38 (7.9%), respectively. There was no statistical difference between these two rates ($p=1$; two-tailed Fisher exact test). Seventeen patients (16%) needed tracheostomy and two received PEG. With patients having tracheostomy, the average length of antibiotic use was 12.7 ± 10.4 days. Three cases (2.8%) of wound infection and one case of pneumonia occurred in this group. So the HCAI rate among them was remarkably high (23.5%), and higher than the rate seen in patients not in need for tracheostomy or PEG ($p=0.049$, Fisher exact test). There was no significant difference in the proportion of HCAI cases found after operations using soft tissue flaps (10.1%) or bone flaps (5.3%) ($p=0.69$, Fisher exact test).

Total and partial flap losses occurred in 2-2 cases (2-2%), respectively. One patient died. He was reoperated on for a cervical haematoma compressing the flap on the 9th postoperative day. Two days later, after extubation, obstructive respiratory failure developed. Conicotomy and tracheostomy were performed, but his life could not be saved. No autopsy was done.

The average length of antibiotic prophylaxis in the 102 patients with available data was 8.3 ± 5.2 days (range: from a single dose to 39 days). The average length of PAP was 8.0 ± 4.3 days for primary operations and 8.9 ± 6.7 days for salvage operations. The two-sample t-test showed no significant difference between the duration of PAP in these two subgroups ($p=0.41$). The antibiotic prophylaxis was continued in 3 cases, when wound infection or pneumonia was diagnosed. In 7 cases, the antibiotic was changed to another one. Counting only the cases in which no HCAI occurred (98 cases, 90.1%) the duration of antibiotic administration could be determined (94 cases, 87%): the average duration of antibiotic regimens was 7.6 days.

5. DISCUSSION

5.1 Multidrug-resistant bacteria

Until the end of the studied period (31 December 2014), the NCE published national guidelines only on MRSA and CD [10, 55]. So until that time, local hospital hygienic protocols determined the necessary MDRB screening tests in Hungarian hospitals. Therefore, data of the institutions were not comparable with each other, since the number of cases was higher in hospitals which performed screening test, but much lower in institutions where no screening tests were done.

The screening tests are regulated and performed according to the MDRB protocol of our hospital as follows.

As a general rule, screening tests are indicated on admission,

- if MRSA/hVISA/VISA colonization is in the patient's history or he/she is a known MRSA/hVISA/VISA carrier (nose, throat, axillary or inguinal site);
- if the patient is colonised with ESBL-producing bacteria (stool screening or anorectal swab for ESBL);
- in case of CPE/CRE colonization (stool screening or anorectal swab for CPE/CRE);
- in case of VRE colonization (stool screening or anorectal swab for VRE);
- if the patient is transferred from another healthcare facility, in which MDRB is epidemic.

Screening tests should be considered on admission,

- if the patient is readmitted within 4 weeks;
- if the patient is transferred from units where MDRB is common (ICU, PIC, surgical, septic surgical, traumatological surgery, burn or chronic care unit, dermatology, home care or dialysis centre).

In case of sporadic MDRB infection or colonization, screening tests have to be done among the patient's contacts in the same hospital room,

- with MRSA/hVISA/VISA from nose, throat and skin (if wound is present, from the wound discharge);
- with ESBL stool and anorectal swab;
- with MRAB respiratory discharge (sputum, tube, trachea);
- with VRE stool and anorectal swab;

- with CPE/CRE stool and anorectal swab.

The patient's colonization has to be evaluated regardless of the site of the positive sample,

- if MRSA/hVISA/VISA positivity occurs, nose, throat, skin or wound MRSA screening;
- if ESBL positivity is detected, stool and anorectal swab screening;
- if ESBL positivity is found, stool or anorectal swab screening;
- with MRAB positive result, MRAB screening of respiratory discharge;
- with CRE/CPE positivity, stool or anorectal swab screening for CRE/CPE.

The screening test must be extended, apart from the patient's ward contacts to the staff, only if nosocomial MDRB epidemic occurs.

Testing of absence of colonization or infection (patient's clearance test):

- MRSA/hVISA/VISA: To discontinue patient's isolation, 3 consecutive negative microbiological cultures taken each day from the 3rd day after antibiotic or local treatment are necessary.
- Other MDRB: There is no generally accepted decolonization strategy to eradicate ESBL/VRE/CPE/CRE/MRAB. If large bowel colonization with ESBL is known, periodic stool ESBL screening tests are recommended.

From the above excerpt of the protocol it is obvious that the costs of isolation, microbiological tests and treatment of MDRB patients put significant burden on the hospital.

Nosocomial infections are the main cause of extra costs in healthcare and are a question of patient safety. About 30% of HCAIs can be prevented effectively with infection control and adequate screening methods.

According to the report of ECDC in 2011, in which the number of haemocultures per 1000 patient days was given, this value was 7.5, 14.1, 46.7 and 91.3 in Bulgaria, Austria, Ireland and Italy, respectively [73]. This value has increased slowly in our hospital, but it is quite low, ranges between 8.8 and 10.0 (Table III).

Data regarding problem bacteria in the USA were published by the CDC in 2013 [74].

The Healthcare-associated Infections Progress Report in 2015 stated that the number of HCAIs was lower than 2 years before. The number of central line-associated

bloodstream infections decreased by 46% between 2008 and 2013, while the reduction of SSIs was 19% in the same period [75]. However, the number of catheter-associated urinary tract infections increased by 6% from 2009 to 2013. These data underline the importance of appropriate antibiotic policy and adherence to hospital hygienic rules.

According to the data of CDC in 2013, the pathogens discussed cause at least 2 049 442 infections and 23 000 deaths yearly in the USA [74].

Data published by the NCE in 2013 showed that the number of reported infections caused by MDRB had increased in our country over the period 2005-2012. While 733 cases were registered in 2005, this number was 3263 in 2012. Number of deaths caused by MDRB infection rose from 161 in 2005 to 876 in 2012. One of the causes of this increase may be that at the beginning of the reporting system in 2005 only 53 institutions reported their data, whereas 84 institutions participated in reporting in 2012. The HCAIs' rate per 10 000 discharged patients was 11.4 in 2011 [20]. Our hospital has fulfilled this obligation from the beginning.

Based on the available hospital hygienic data from microbiological results-based surveillance, the ever-growing number of MDRB and CDI cases is well indicated by the increasing consumption of antibiotics used to treat these infections (Table III).

5.2 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Nowadays, MRSA is one of the main nosocomial pathogens. According to the data of the CDC, it causes 80 461 severe infections and 11 285 deaths per year in the USA. Between 2011 and 2013, the number of MRSA bacteraemia was reduced by 8% [75].

We established a protocol, which contains the tasks to be performed when an MRSA positive case occurs in the hospital. The protocol is based on the current national guidelines. The infection control measures in Europe vary from country to country, but they are uniform regarding isolation, screening and protective equipment [16]. According to a 5-year study on MRSA pneumonia in Germany, the epidemiology of MRSA pneumonia varies across countries. One of the most important risk factors for the development of nosocomial MRSA pneumonia is mechanical ventilation. Measures to reduce MRSA pneumonia or to control the spread of MRSA include hand hygiene, standard and contact precautions, oral contamination with chlorhexidine, skin

decontamination with antiseptics, screening and (possibly) patient isolation in a single room. Several studies discuss the cost-effectiveness of screening. The best results were achieved in the Netherlands with their national Search and Destroy infection control policy [76-82].

Our outbreaks and pseudo-outbreak underline the necessity of using PFGE to type the pathogen, because on the basis of the antibacterial sensitivity pattern, the claimed cases could not been classified exactly as outbreaks or sporadic cases [80]. The occurrence of the seven different pulsed-field types of MRSA in the Nursing Unit suggests that the risk of MRSA infection or colonization is higher in this type of unit [10].

The spread of MRSA among healthcare workers, as well as among household contacts has been reported previously, but the observed MRSA transmission rates are variable [80]. Our survey underline the necessity of screening and providing eradication therapy to those found positive among contact persons.

Adherence to isolation rules and good hand hygiene practice could have prevented the spread of the pathogen [16, 23, 79]. The hospital hygienic team organizes education on hand hygiene and multiresistant pathogens on a regular basis, and the adherence to isolation rules is checked randomly at our hospital.

By surveying our data, we came to the following conclusions: MRSA screening tests should be performed more frequently; in case of outbreak/pseudo-outbreak, it is important and necessary to prepare molecular epidemiological investigation (e.g. phage typing, PFGE); the hand hygiene compliance needs to be improved in the hospital and the isolation rules have to be stricter and the adherence to those more frequently checked.

To achieve the aims mentioned above, the following infection control measures were introduced in our hospital: prompt education on hand hygiene and isolation rules in Nursing Unit, hand hygiene compliance testing in every unit of the hospital, revision of MRSA protocol, extension of routine screening and the annual hospital hygiene education includes hand hygiene and isolation rules apart from local problems and tasks.

We suggested to the management that the cost of routine screening should be covered by the central budget of the hospital, so it does not increase the expenses of the given unit, which would encourage more frequent sampling.

We were able to reduce the number of cases in 2014.

5.3 Extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*

Each year in the USA, 26 000 infections and 1700 deaths are attributed to this pathogen. The treatment costs of a single infection amount to 40 000 \$ [74].

The colonization rate of ESBL-producing bacteria is significantly higher than that of MRSA. The most frequent disease caused by this pathogen is abdominal infection. The necessary hospital hygienic rules are the same as for MRSA. The 2.98% positivity of the screening tests done among asymptomatic pregnant women on the day of their premature birth may indicate a fairly high incidence in the general population. The large drop in the number of cases in our PIC unit was achieved by reevaluation of antibiotic policy, acquisition of new equipment, regular hygienic education and better hand hygiene compliance. The lack of appropriate decolonisation strategy and unequivocal patient clearance methods present immense problems.

2014 was the first year when the continuous growth of the number of cases ceased and we registered a decrease.

5.4 Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*

This microbe gives rise to 6700 infections and kills 440 people yearly in the USA [74].

The MPAE is one cause of the reintroduction of colistin (also known as polymyxin E) and polymyxin B into the therapy. The multiresistant Gram-negative bacilli (eg. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*) are still sensitive to this chemical. Although data from recent studies have suggested that the toxicity of intravenous polymyxin is probably less than reported in the former literature, caution should be taken to monitor the renal function of patients receiving these antibiotics. The other trial is the application of specific bacteriophages against the proper bacteria. But first of all, the most important would still be to keep the hygienic rules (disinfection, isolation) and the proper application of antibiotics: knowledge of the proper empiric therapy in case of the failure of culturing the patient's sample, and changing to adequate antibiotic in time [52, 83-86].

Because of the clustering of same resistance profile pathogens in the ICU, the possibility of an outbreak emerged, which was contradicted by the results of the phage typing. The cases proved to be sporadic ones. Since the situation could not be clarified otherwise, the role of phage typing is essential too. If the cases are sporadic, only isolation of the patients is necessary. However, in case of an outbreak, the closure of the affected unit to new admissions could be implemented.

This pathogen, causing only insignificant number of cases, has been present in our institution since 2008.

5.5 Multiresistant *Acinetobacter*

This microorganism is responsible for 7300 infections and the death of 500 patients per year in the USA [74].

Compared to national and international data, the occurrence of this pathogen is rare in our hospital. As shown in Table XII, the high increase in the incidence in our country from 2005 has not affected our hospital yet [61]. We have observed only 15 cases during 5 years.

5.6 Carbapenem-resistant and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

The epidemiological situation in our hospital is good regarding these pathogens, which belong to the most dangerous group of MDRB. The 6 cases detected during a 3-year period underline the possible occurrence of this problem. The use of carbapenem antibiotics is regulated by an antibiotic protocol in our hospital.

5.7 Vancomycin-resistant *Enterococcus*

Each year in the USA, 20 000 infections and 1300 deaths are attributable to this pathogenic agent [74]. Based on the consequences drawn from the 5 cases in our hospital, if a patient is transferred from an other healthcare facility, from which previous VRE positive cases had come, VRE screening is done on admission.

5.8 *Clostridium difficile*

250 000 infections and 14 000 deaths are due to this microbe each year in the USA. However, a 10% decline in the number of cases was achieved between 2011 and 2013 [75].

The microbe has been present in our hospital since 2008. An explosive rise of incidence in 2011, the increasing number of cases from year to year since then and the 3 outbreaks caused by 027 serotype called our attention to the fact that this pathogen is the second greatest problem preceded only by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in our hospital.

5.9 Surveillance at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery

The normal oral and pharyngeal microbial flora consists of *Streptococci* (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis* and *S. mutans*), *Actinomyces* sp., *Veilonella* sp., *Capnocytophaga* sp., *Prevotella* sp., *Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Lactobacilli* sp., *Spirochetaceae* and *Staphylococci*. Transient colonization by *Enterobacteriaceae* occurs in alcoholics or patients with poor oral hygiene. 10^8 to 10^9 bacteria/mL are present in the oral saliva [87]. Anaerobic bacteria residing in low-oxygenated microenvironments of certain areas of mouth comprise 90% of oral flora. In case of oral surgical procedures, the normally sterile underlying tissues are exposed to these microorganisms. Postoperative infections of this site are usually polymicrobial [88-90].

The oral and oropharyngeal tumours take the third place in the oncology mortality tables of males in Hungary and put great burden on public health. Oral squamous cell carcinomas comprising 90% of oral malignancies are often discovered at an advanced stage, although they could easily be diagnosed earlier. Following the trends in oncology, surgical interventions can be primary or secondary (salvage). According to the current conception of cancer management strategy, the quality of life after treatment is as important as oncological results. The surgical treatment should not only meet the requirement of “*nil nocere*” but also achieve “*restitutio ad integrum*”, if possible. Even minor surgery in the oral cavity and the oropharynx has great effects on function, including speech, nutrition and aesthetics. The complicated, but nowdays routinely used method of reconstruction is free tissue transplantation, which replaces the removed soft tissues and can provide the conditions of early adjuvant treatment and fulfill the

requirements of an acceptable quality of life. The undisturbed wound healing is influenced by perioperative infections, the risk of which can be reduced by adequate PAP. In our surveillance, we investigated the praxis of PAP.

The treatment of tumours in head and neck surgery depends on tumour stage, as proposed by Scarpese et al. (2009). Surgical intervention and radiotherapy play an important role in stage I-IV A tumours. In stage IV C, chemotherapy becomes the most important (palliative) option. Salvage surgery can be performed after chemo- and/or radiotherapy or after a previous operation. An early salvage procedure is generally done after induction chemotherapy [91-93].

Salvage surgery, which has lower success rate than primary surgery, has better results when only an operative intervention was done previously (without other neoadjuvant modalities) [94]. Complications from salvage procedures are higher compared with those from primary surgeries. Mucositis, dermatitis, fibrosis and impaired tissue circulation raise the risk of postoperative infections [95].

In a narrow sense, antibiotic prophylaxis means the prevention of postoperative surgical site infection by administering antibiotic agents, and the prevention of any bacterial infection in a broader sense. Pang et al. (2011) classified the operative complications into early and late postoperative categories. According to this classification, local and systemic infection and abscess formation belong to the early postoperative category [62]. In 1979, the incidence of SSIs related to head and neck surgery was reported to be as high as 87% by Becker et al. (1979). In 1988, Johansen et al. published a drop in fistula rate in patients undergoing laryngectomy, when they were given metronidazole. In the study of Brook et al. in 1989, the most frequently isolated bacteria from postoperative wounds were *Peptostreptococcus* sp., *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* and enteric Gram-negative rods [95]. Consequently, antibiotic use reduces the frequency of complications of this kind. According to Simo et al. (2006), several factors are associated with high SSI rates following surgery, such as preoperative radiotherapy and/or chemotherapy, preoperative tracheostomy, major resections with flap reconstruction, duration of surgery, advanced TNM stage cancer, duration of preoperative hospital stay and hypopharyngeal and laryngeal localisation of cancers. The risk of bacterial contamination of the surgical field is higher in patients with poor oral hygiene. They isolated the following bacteria from

the infected wounds: *S. aureus* including MRSA, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* sp., *Corynebacterium*, *Haemophylus influenzae*, *Neisseria* and *Moraxella* sp., *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* and *Peptostreptococcus*. In their material, the antibiotics most commonly used for PAP were cefazoline, cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone, ampicillin, clavulanic acid, clindamycin, metronidazole, tobramycin, gentamicin and netromycin. These were often administered in combinations. According to this study, the risk of infection was as high as 41.8% despite antibiotic prophylaxis. In the head and neck surgery literature reviewed, we have found that the duration of PAP ranges from 24 hours to 7 days, although most authors suggest a 24-hour regimen. The length of PAP at salvage surgery with or without flap reconstruction is not clearly defined [64-71]. Weber et al. described a reduction of the wound infection rate to less than 10% when using appropriate perioperative antibiotic regimens in 1992. In the same year, Brook noticed an increase in the number of β-lactamase-producing strains of *Bacteroides* sp. [94]. In the study of Grandis et al. (1992), all patients were given PAP, and the rate of local or regional wound infection was 22%. *Klebsiella* and *Candida* species were most frequently cultured, followed by *Enterococcus* and *Streptococcus viridans* [92]. In 1995, Righi et al. were at the opinion that one-day prophylaxis is as effective as a three-day schedule. The "Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999" containing the CDC's recommendations, uses the term SSIs for surgical wound infections. In this guideline, the criteria of SSIs are defined and they are categorized into 3 groups, such as superficial incisional SSI, deep incisional SSI and organ/space SSI. In head and neck surgery (major procedures with incision through the oropharyngeal mucosa), the most likely pathogens are *S. aureus*, *Streptococci* and oropharyngeal anaerobes (e.g. *Peptostreptococci*) [96]. In 2003, Agra et al. published that they had used clindamycin phosphate and amikacin sulphate combined as PAP for en bloc salvage surgery for 24 hours. The postoperative complication rate was 53.2%. Surgical site infection occurring in 25% of cases was found to be the most frequent surgical complication. In the same year, Carroll and co-workers did not find significant difference between the postoperative complications comparing one- and five-day course of clindamycin prophylaxis [71]. In 2007, Skitarelic et al. compared the efficacy of cefazolin and amoxicillin/clavulanic acid as a PAP antibiotic. The results were not statistically significant, because the postoperative

infection rate was 10% in patients receiving cefazolin vs. 13% of those receiving amoxicillin/clavulanic acid. The most commonly isolated bacteria from SSIs were Gram-negative aerobes followed by Gram-positive aerobes and anaerobes. The most prevalent bacterium in the Gram-negative group was *P. aeruginosa* [98].

According to the study of Steinberg et al. in 2009, prolonging prophylaxis during 24 hours following the operation has no impact on infection risk. This study did not investigate head and neck surgery cases, only cardiac, hip/knee arthroplasty and hysterectomy, which are definitely different from the setting we investigated. Prolonged use of antibiotics raises the cost and may increase the risk of acquired antibiotic resistance [100].

In the study of Reiffel et al. (2010), the most frequently used perioperative antibiotics belonged to the first-generation cephalosporins, and clindamycin is the most common choice in penicillin-allergic patients.

There is no consensus regarding the appropriate duration of perioperative antibiotic use. Three doses of antibiotic agent should be given, because there is no advantage in more lengthy dosage time [101-102].

According the Updated Recommendations for SSI published in 2011, the prophylactic antibiotics must be effective against the expected pathogens. There are important problems, for example selecting alternative agents for prophylaxis when the patient has penicillin allergy. If cephalosporins or penicillin derivates are contraindicated, clindamycin is supposed to be the best alternative against *Streptococci* and *Staphylococci*. When we need an antibiotic against Gram-negative facultative and aerobic organism, clindamycin can be administered. Where *Bacteroides fragilis* and other anaerobes must be covered, gentamicin or quinolone is recommended with the addition of clindamycin. In case of *Bacteroides fragilis*, the resistance to clindamycin is increasing. We have difficulty with metronidazole too, because the activity against Gram-positive organism is decreasing. The use of vancomycin as a PAP is becoming more and more common [100].

In the article written by Hirakawa et al. in 2012, the SSI did not change the five-year survival of the patients [103].

The practice of PAP is widely accepted and its HCAI reducing effect is unquestionable. The worldwide practice shows great variety ranging from a single shot

to a seven-day course. However, the duration of prophylactic antibiotic use is characterized by a declining tendency. The chosen antibiotic agent should be effective against bacteria that can contaminate the surgical site. Besides, the agent should be non-toxic, bactericide, parenterally applicable and not too expensive. The antibiotic has to reach the appropriate concentration during the operation at the site of the expectable contamination. In view of this, the single shot method seems to be insufficient for preventing HCAI in case of microsurgical operations of long duration [63-71].

The purpose of infection control is to elaborate infection preventing hygienic measures, to enforce their observance. In order to achieve this aim, data obtained during surveillance are processed, feedback is given to the concerned and the protocols are revised if necessary [63].

Analyzing the cases of our surveillance, we found that the HCAI incidence (9.3%) appeared to be lower than the rates cited in the literature. The rates of HCAIs were comparable for primary and salvage surgery, and showed no significant differences between these two groups.

Almost all surgical interventions were categorized as belonging to group B according to the surgical wound contamination classification. We observed a rate of 8/107 (7.5%) of SSI, which fits well into this category. For salvage operations, this rate appeared to be 3/38 (7.9%). This figure is surprisingly low compared to those mentioned in the literature, although the number of our patients was relatively small.

Analyzing the primary and salvage surgeries together, it can be concluded that the frequency of HCAIs was adequately low and the PAP used was effective, although its duration was variable. According to the surgical literature, the length of PAP could be reduced even for microsurgical interventions at the Department of Head and Neck Surgery.

6. CONCLUSIONS

The world definitely needs new antibiotic agents. The earliest research was done into agents against MRSA, and most new drugs entered the market in this field. For example new cephalosporins like ceftaroline and ceftobiprole, new linezolids like tedizolid, telavancin, dalbavancin and oritavancin, and a new bacterial cell wall synthesis inhibitor, like teixobactin, were produced. The new cephalosporins are used in soft tissue infections and pneumonia, and telavancin is administered to treat healthcare-associated pneumonia [104-105]. A novel β -lactamase enzyme inhibitor called avibactam was developed. Combined with ceftazidime as Avycaz, it was approved for abdominal cavity and urinary tract infections of adults in 2015 [106].

Experiments are being conducted to regain the efficacy of the applied antibiotics. Such agent is for example aspergillomarasmine A, which is a fungal natural product and is able to inhibit NDM-1 and VIM-2 enzymes responsible for carbapenem resistance. So meropenem becomes effective again for example against carbapenemase-producing bacterial strains [107].

The research into agents against Gram-negative MDRB and CD is underdeveloped. Faecal transplantation for CDI treatment is becoming increasingly widespread, and serious research is conducted on immunotherapy and vaccination against this illness.

Based on the data collected in 2011 and 2012, the correlation between the application of antibiotics in veterinary medicine and the antibiotic resistance in human medicine was analyzed in the first joint report of the ECDC, the European Food Safety Authority and European Medicines Agency in 2015.

The proportion of resistant bacteria in the main food-producing animal species shows that overall antimicrobial consumption was higher in animals than in humans. The consumption of antimicrobials, which is critically important in human medicine (such as fluoroquinolones and 3rd- and 4th-generation cephalosporins) was higher in humans. In both humans and animals, positive associations between consumption of antimicrobials and the corresponding resistance in bacteria were observed for most of the combinations investigated [7]. These facts indicate that the antibiotic resistance observed in human medicine can not be reduced without changes of antibiotic consumption in veterinary medicine.

During the period studied, there were national guidelines only on MRSA and CDI. However, the surveillance data have definitely proved the presence of MDRB in our hospital, which justified the establishment of our own patient information leaflets and protocols regarding this topic. In January 2014, a European guideline on infection control measures for multidrug-resistant Gram-negative bacteria was published. It addresses 5 main fields: hand hygienic measures, active screening cultures, contact precautions, environmental cleaning and antimicrobial stewardship [108]. The principles of this guideline confirmed our MDRB protocol.

Based on the surveillance results, the purchase of new equipments for the hospital can be supported, for example incubators in PIC, hydrogen peroxide vaporizer for terminal disinfection. One can give reasons for a separate disinfectant budget within the pharmaceutical budget of the hospital. In addition, it supported the necessity of introduction of screening tests. There are two examples for this in our hospital. The first one is the ESBL stool screening of mothers on the day of their premature birth in the obstetric unit, which underlines the problem of frequent colonization with ESBL-producing *Enterobacteriaceae* among healthy pregnant women in Hungary. The second example is the routine stool and anorectal swab taken fortnightly +/- 2 days from premature infants in PIC to screen for the colonization with ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. So the continuous and active surveillance of these samples helped us to predict the expected increase of colonised cases in 2013, and to control the efficacy of economic and hospital hygienic measures taken in 2014.

The fact that some MDRB occurred and spread in our hospital only years after their emergence in Hungary – despite the large area provided and the high number of transferred patients from other healthcare facilities – may indicate that the antibiotic policy and hospital hygienic rules are appropriate compared to other hospitals in our country.

The ever growing number of cases detected by MDRB surveillance suggests that the costs will rise (isolation, antibiotic therapy, etc.). Additionally, this trend points out to the increasingly difficult adherence to isolation rules in the long run, if the patients' decolonization can not be solved and the rate of incidence growth will not slow down.

In connection with the retrospective surveillance performed at the oral surgery unit, our data show that the PAP agents recommended and used according to the

contamination category of the surgical site in this series of oral reconstructive surgery using microsurgical methods are adequate for both primary and salvage operations, for both soft tissue and composite soft tissue and bone defect replacements. The duration of PAP for primary surgery could be reduced in order to avoid the development of antibiotic resistances and to reduce the cost of PAP.

ACKNOWLEDGEMENTS

I thank

- my supervisor, Dr. Edit Hajdú Department of Infectology, University of Szeged for her time, support and the scientific guidance of my work;
- Dr. Mihály Svébis, director of Bács-Kiskun County Teaching Hospital, for his support of my work;
- Éva Varga, Ernő Nemes-Szabó and Zsolt Kárpáti for their assistance;
- Dr. Katalin Kristóf, Professor Dr. Gábor Cserni, Dr. Ferenc Oberna who also helped this dissertation to be born;
- last but not least, my husband Dr. István Sejben and my daughter Anita Sejben for encouraging and supporting me.

REFERENCES

1. Friedman C, Newsom W: Surveillance. In: IFIC Basic Concept of Infection Control. *Bonavia Offset printers. Malta*, 2011. pp.41-56.
2. Barcs I: Rezisztencia problémák-probléma baktériumok. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia*. 2001;2:68-74.
3. Barcs I: Probléma baktériumok-rezisztencia problémák. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia*. 2002;1:35-41.
4. Haley R W, Quade D, Freeman H E et al.: The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. *Am J Epidemiol*. 1980;5:472-485.
5. Losonczy Gy: A nosocomiális fertőzések pénzügyi kihatásai. *Népegészségügy*. 1988;69:169-172.
6. Nikaido H: Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:119-146.
7. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority) and EMA (European Medicines Agency). ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Stockholm/Parma/London: ECDC/EFSA/EMA, 2015. *EFSA Journal* doi:10.2903/j.efsa.2015.4006
8. Tóth Á, Gacs M: Nemzeti MRSA Referencia Laboratórium ajánlása: Methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek glikopeptid erzékenységének vizsgálata. *Mikrobiológiai körlevél*. 2009;1:16-29. Lambert PA: Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Roy Soc Med*. 2002;95:22-26.
9. Tóth A, Kispál G, Ungvári E et al.: First report of heterogeneously vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) causing fatal infection in Hungary. *J Chemother*. 2008;20:655-656.

10. A “Johan Béla „ Országos Epidemiológiai Központ módszertani levele a Methicillin /Oxacillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) fertőzések megelőzésére. *Epinfо.* 2001;5. különszám
11. Capriotti T: Preventing Nosocomial Spread of MRSA is in Your Hands. *Dermatology Nursing.* 2003;15:6.
http://www.medscape.com/viewarticle/466141_print
12. Ungvári E, Tóth Á, Gacs M: Újabb PVL-pozitív MRSA klónok megjelenése hazánkban. *Mikrobiológiai körlevél.* 2008;3:11-16.
13. “Johan Béla „ Országos Epidemiológiai Központ: A széles spektrumú beta-laktamázokat termelő Gram-negatív baktériumok jelentősége és az általuk okozott nosocomialis járványok leküzdése. *Epinfо.* 2002;30:349-352.
14. Országos Epidemiológiai Központ: Ajánlás a karbapenemáz-termelő Enterobacteriaceae törzsek azonosítására és terjedésük megelőzésére az egészségügyi intézményekben. *Epinfо.* 2011;47:541-552.
15. Watkins R R, Bonomo R A: Increasing Prevalence of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and Strategies to Avert a Looming Crisis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;6:543-545.
16. Hansen S, Schwab F, Asensio A et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Europe: which infection control measures are taken? *Infection.* 2010;38:159-164.
17. Az országos tisztifőorvos állásfoglalása a methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsek által okozott, egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről és terjedésük megakadályozásáról *Epinfо.* 2005;5:41-45.
18. Livermore D M : Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrobial Agents.* 2000;16:3-10.
19. Lambert P A: Mechanism of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Roy Soc Med.* 2002;95:22-26.
20. Országos Epidemiológiai Központ: Az egészségügyi ellátással összefüggő multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések hazai járványügyi helyzetéről *Epinfо.* 2013;20-21:217-223.

21. Abraham E P, Chain E: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*. 1940;41:848-854.
22. Livermore D M: Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrobial Agents*. 2000;16:3-10.
23. Centers for Disease Control and Prevention: Staphylococcus aureus resistant to vancomycin –United States, 2002. *Morb Mort Wkly Rep* 2002;51:565-567.
24. Mollema F P N, Richardus J H, Behrendt M et al.: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to household contacts. *J Clin Microbiol*. 2010;48:202-207.
25. Ungvári E, Tóth Á: Zoonotikus CA-MRSA törzsek megjelenése Magyarországon. *Mikrobiológiai körlevél*. 2010;4:7-11.
26. Paterson D L, Yu V L: Extended-spectrum β-lactamases; a call for improved detection and control. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1419-1422.
27. Nicasio A M, Kuti J L, Nocolau D P : The Current State of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli in North America. *Pharmacotherapy*. 2008;2:235-249.
28. Borbás K, Tóth Á, Tóth Sz et al.: ESBL- termelő Shigella sonnei izolálásának és további vizsgálatának tapasztalatai. *Mikrobiológiai körlevél*. 2008;3:17-23.
29. Al-Hasan M N, Razonable R R, Eckel-Parrow J E et al.: Incidence Rate and Outcome of Gram-Negative Blodstream Infection in Solid Organ Transplant Recipient. <http://www.medscape.com/viewarticle/591039>
30. Libisch B, Balogh B, Füzi M: „A mobilis genetikai elemek szerepe az antibiotikum rezisztencia terjedésében „ c. DRESP2 FP6 projekt keretében az Országos Epidemiológiai Központban végzett vizsgálatok eddigi eredményei. *Mikrobiológiai körlevél*. 2008;3:3-10.
31. Talbot G H, Bradley J, Edwards J E et al.: Antimicrobial availability Task Force of the Infectious Disease Society of America Bad bugs need drugs: an update on the developement pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;42:657-668.
32. Strateva T, Yordanov D: *Pseudomonas aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol* 2009;9:1133-1148.

33. Masuda N, Sakagawa E, Ohya S et al.: Contribution of the MexX-MexY-oprm efflux system to intrinsic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2242-2246.
34. Vila J, Marco F : Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2010;28:726-736.
35. Achouak W, Heulin T, Pages J M: Multiple facets of bacterial porins. *FEMS Microbiol Lett*. 2001;199:1-7.
36. Tseng T T, Gratwick K S, Kollmann J et al.:The RND permease superfamily: an ancient, ubiquitous and diverse family that includes human disease and development proteins. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 1999;1:107-125.
37. Poole K: Efflux-mediated drug resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:20-51.
38. Hooper D C: Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2000;31:24-28.
39. Wright G D: Aminoglycoside-modifying enzymes. *Curr Opin Microbiol*. 1999;2:499-503.
40. Jacoby G A, Madeiros A A: More extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1697-1704.
41. Bonnet R: Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1-14.
42. Nordmann P, Poire L: Emerging carbapenemases in gram-negative aerobs. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:321-331.
43. Queenan A M, Bush K: Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol*. 2007;20:440-458.
44. McGowen J E Jr.: Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control*. 2006;34:29-37.
45. Bergogne-Bérzin E, Towner K J: Acinetobacter spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. *Clinical Microbiology Reviews*. 1996;9:148-165.
46. Kelkar R, Gordon S M, Giri N et al.: Epidemic iatrogenic Acinetobacter spp. meningitis following administration of intrathecal methotrexate. *J Hosp Infect*. 1989;14:233-243.

47. Fournier P E, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis.* 2006;42:692-699.
48. Rókusz L, Szalka A, Makara M: Az antimikrobiális kezelés alapelvei 2008. EOS 2000 Kft., Budapest 2008.pp1-219.
49. Valencia R, Arroyo L A, Conde M et al.: Nosocomial Outbreak of Infection With Pan-Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary CareUniversity Hospital. 18/09/2013 <http://www.jstor.org/stable/10.1086/595977>
50. Tóth Á.: A karbapenem rezisztens Klebsiella pneumoniae. *Mikrobiológiai körlevél.* 2009;1:7-15.
51. Jacob J T, Klein E, Laxminarayan R et al.: Vital Signs: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Morb Mor Wkly Rep.* 2013;.9:165-170.
52. Falagas M E, Kasiakou S K, Tsiodras S et al.: The use of intravenous and aerolized polymyxins for the treatment of infections in critically III patients: a review of the recent literature. *Clinical Medicine & Research.* 2006;2:138-146.
53. Országos Epidemiológiai Központ: Vancomycin-rezisztens Enterococcus (VRE) fertőzések megelőzése az egészségügyi intézményekben. *Epinfо.* 2004;42:522-526.
54. Debast S B, Bauer M P, Kuijper E J: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;Suppl.2:1–26.
55. Országos Epidemiológiai Központ: A *Clostridium difficile* fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről. *Epinfо.* 2011;4. különszám:4-48.
56. Vehrenchild M J G T, Vehrenchild J J, Hübel K et al.: Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious DiseasesWorking Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology (DGHO). *Annals of Oncology.* 2013;00:1-14.
57. Allen S J, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile*

- diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;Vol382:1249-1257.
- 58. Bonomo R A, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006;43:49-56.
 - 59. Jacoby G A, Munoz-Price L S: The new β -lactamases. *N Engl J Med.* 2005;352:380-391.
 - 60. Toleman M A, Bennett P M, Bennett D M C et al.: Global emergence of Trimethoprim / Sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of *sul* genes. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:559-565.
 - 61. Pope C F, Gillespie S H, Pratten J R et al.: Fluoroquinolone-Resistant Mutants of *Burkholderia cepacia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:1201-1203.
 - 62. Pang L, Jeannon J P, Simo R: Minimizing complications in salvage head and neck oncological surgery following radiotherapy and chemo-radiotherapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Sur.* 2011;19:125-131.
 - 63. Ludwig E, Szalka A: Infektologia. Budapest: Medicina; 2009.pp.460-473.
 - 64. Becker G D, Perral G J: Cefazolin prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngo.* 1979;88:183-186.
 - 65. Weber R S, Callender D L: Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncologic surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1992;155:16-20.
 - 66. Simo R, French G: The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Sur.* 2006;14:55-61.
 - 67. Righi M, Manfredi R, Farneti G et al.: Clindamycin/Cefonicid in Head and Neck Surgery: One-day Prophylaxis Is as Effective as a Three-day Schedule. *J Chemotherapy.* 1995;7:216-220.
 - 68. Johansen L V, Overgaard J, Elbrond O: Pharyngo-cutaneous fistule after laryngectomy : influence of previous radiotherapy and prophylactic metronidazole. *Cancer.* 1988;61:673-678.
 - 69. Geyer G, Borneff M, Hartmetz G: Perioperative Prophylaxis mit Cefmenoxim und Metronidazol bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *HNO.* 1987;35:355-359.

70. Grandis J R, Vickers R M, Rihs R M et al.: The Efficacy of Topical Antibiotic Prophylaxis for Contaminated Head and Neck Surgery. *Laryngoscope*. 1994; **104**:719-724.
71. Carroll W R, Rosenstiel D, Fix J R et al.: Three-Dose vs Extended-Course Clindamycin Prophylaxis for Free-Flap Reconstruction of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Sur*. 2003; **129**:771-774.
72. Chung M, de Lencastre H, Matthews P et al.: Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis: comparison of results obtained in a multilaboratory effort using identical protocols and MRSA strains. *Microb Drug Resist*. 2000; **6**:189–198.
73. European Center for Disease Prevention and Control: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011
http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=719
74. Centers for Disease Conrol and Prevention: Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>
75. Centers for Disease Conrol and Prevention: Healthcare-associated Infections (HAI) Progress Report, 2015.
<http://www.cdc.gov/HAI/progress-report/index.html>
76. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P: Nosocomial methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia – epidemiology and trends based on data of network of 586 German ICUs (2005-2009). *Eur J Med Res*. 2010; **15**:514-524.
77. Knausz M, Kaproncai G, Rozgonyi F: A methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*-szűrés költséghatékonyiségi vizsgálata és gyakorlati jelentősége. *Orvosi Hetilap*. 2010; **22**:893-898.
78. Simmons S: Effects of selective patient screening for MRSA on overall MRSA hospital-acquired infection rates. *Crit Care Nurs Q*. 2011; **34**:18-24.
79. Vos M C, Ott A, Verburgh H A: Successful search-and-destroy policy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Netherlands. *J Clin Microbiol*. 2005; **43**:2034-2035.

80. Adderson E, Pavia A, Christenson J et al.: A community pseudo-outbreak of invasive *Staphylococcus aureus* infection. *Diagn Microbiol Inf Dis.* 2000;37:219-221.
81. Papia G, Louie M, Tralla A et al.: Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: Is it cost effective? *Infect Control Hospital Epidemiol.* 1999;20:473-477.
82. de Lencastre H, Oliveira D, Tomasz A: Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power. *Curr Opin Microbiol.* 2007;10:428-435.
83. Li J, Nation R L, Milne R W et al.: Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J of Antimicrobial Agents.* 2005;25:11-25.
84. Iosifidis E, Antachopoulos C, Ionnidou M et al.: Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *Eur J Pediatr.* 2010;169:867-874.
85. Garbe J, Bunk B, Rohde M et al.: Sequencing and characterization of *Pseudomonas aeruginosa* phage JG004
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3120641>
86. Slama TG: Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2391261>
87. Pál T. Az orvosi mikrobiológia tankönyve. *Mecinina Könyvkiadó Zrt.* Budapest 2013. p485.
88. Fraioli R, Johnson J T: Prevention and treatment of postsurgical head and neck infections. *Curr Inf Dis Rep.* 2004;6:172-180.
89. Clayman GL, Raad I I, Hankins P D et al.: Bacteriologic profile of surgical infection after antibiotic prophylaxis. *Head Neck.* 1993;15:526-531.
90. Scarpese S L, Brodzik F A, Mehdi S et al.: Treatment of Head and Neck Cancers : Issues for Clinical Pharmacists. *Pharmacotherap.* 2009;29:578-592.
91. Arnold D J, Goodwin W J, Weed D T et al.: Treatment of recurrent and Advanced Stage Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Seminars in Radiation. *Oncology.* 2004;14:190-195.

XVIII

92. Grandis R J, Snyderman C H, Johnson J T et al.: Postoperative Wound Infection. A Poor Prognostic Sign for Patients with Head and Neck Cancer. *Cancer.* 1992;70:2166-2170.
93. Girod D A, McCulloch T M, Tsue T T et al.: Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck Surg.* 1995;17:7-13.
94. Brook I, Hirokawa R: Microbiology of wound infection after head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98:323-325.
95. Brook I: Diagnosis and management of anaerobic infections of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1992;155:9-15.
96. Mangram A J, Horan T C, Pearson M L et al.: Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. *Am J Infect Control.* 1999;27:97-134.
97. Agra I M, Carvalho A L, Pontes E et al.: Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:1317-1321.
98. Skitarelic N, Morovic M, Manestar D: Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncological surgery. *J Cranio Maxill Surg.* 2007;35:15-20.
99. Steinberg J P, Braun B I, Hellinger W C et al.: Timing of Antimicrobial prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections. *Ann Surg.* 2009;250:10-16.
100. Alexander J W, Solomkin J S, Edwards M J. Updated Recommendations for Control of Surgical Site Infections.
<http://www.medscape.com/viewarticle/742992> April 02.2012
101. Reiffel A J, Kamdar M R, Kadouch D J et al.: Perioperative antibiotics in the setting of microvascular free tissue transfer: current practices. *J Reconstr Microsurg.* 2010;26:401-407.
102. Kruse A L, Luebbers HT, Grätz K W et al.: Factors influencing survival of free-flap in reconstruction for cancer of the head and neck: a literature review. *Microsurgery.* 2010;30:242-248.

103. Hirakawa H, Hasegawa Y, Hanai N et al.: Surgical site infection in clean – contaminated head and neck cancer surgery: risk factors and prognosis *Archives of Oto-Rhino-Laryngology.*(2012.)DOI:10.1007/s00405-012-2128-y
104. Ling L L, Schneider T, Peoples A J.: A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance *Nature.* (2015.) DOI:10.1038/nature14098
105. Holmes N E, Howden B P.: What's New in the Treatment of Serious MRSA Infection? *Curr Opin Infect Dis.* 2014;**6**:471-478.
106. U.S. Food and Drug Administration : FDA approves new antibacterial drug Avycaz
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm435629.html>
107. King A M, Reid-Yu S A, Wang W et al.: Aspergillomarasmine A overcomes metallo- β -lactamase antibiotic resistance *Nature.* 2014;**510**:503-506.
108. Tacconelli E, Cataldo M A, Dancer S J et al.: ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;**20**:1-55.

APPENDIX

I.

**A széles spektrumú béta-laktamáz termelő kórokozók, mint egy újabb
kórházhigiénés problémakör intézményünkben**

Patyi Márta dr.
Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza Kecskemét
Kórházhigiénés Csoport

Összefoglalás

A multi-, és panrezisztens kórokozók megjelenése előre nem várt, óriási problémát jelent. Ezen kórokozóval fertőzött betegek letalitása lényegesen magasabb. A terápiás lehetőségek nagyon korlátozottak. Az izolálás, kezelés költségeit nem fedezi az Országos Egészségügyi Pénztár által biztosított finanszírozás. A terjedés megakadályozására jelenleg két lehetőségünk van: egyrészt az antibiotikum stewardship, másrészt az infekciókontroll.

Summary

The emergence of multi- and panresistant pathogens implies an unexpected huge problem. The lethality in patients infected by these pathogens is really high. The therapeutic modalities are very limited. The costs of isolation and treatment are not fully covered by the Health Insurance Fund's financing. There are two methods to prevent the spread of these infections: antibiotic stewardship and infection control.

Bevezetés

Az antimikrobás szerekkel szembeni rezisztencia a túlélés csodájának számít, de egyben az orvosi terápiás lehetőségeket nagymértékben korlátozó jelenség. Az ökológiai következményei fenyegetők. Az egészségügyi intézmények leginkább a költségek valamint az átlagos ápolási napok növekedése és a magas mortalitás miatt kezelik központi témaaként a problémát (13).

A mikroorganizmusok 4 fő mechanizmus segítségével válnak az antimikrobás szerekkel szemben ellenállókká:

1./ A mikrobák által termelt specifikus enzimek inaktiválják, ill. megváltoztatják a gyógyszert mielőtt, ill. miután az bekerült a belsejükbe. Erre jó példa a *Staphylococcus* által termelt béta-laktamáz, mely képes pl. a benzyl-penicillin, amoxicillin és piperacillin bontására.

2./ Megváltozik a célmolekula, és emiatt az antimikrobás szer nem tud hozzákötni.

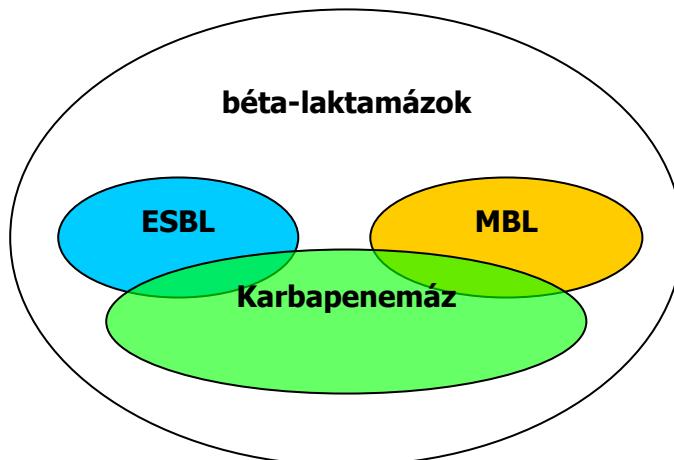
Erre legjellegzetesebb a *Streptococcus pneumoniae* penicillinkötő fehérjéjének (PBP) változása, de hasonló változás következik be a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) esetében is.

3./ Mutációval megváltozik a kórokozók külső felszíne. A *Pseudomonas aeruginosa* törzsek esetén létrejövő porincsatornák eltömődése a példa erre.

4./ Efflux mechanizmusról beszélünk, ha a baktérium belsejéből az antibiotikum mielőtt a célejthez hozzá tudna kapcsolódni nagyon gyorsan kikerül. A tetracyclinekkel szembeni rezisztencia kialakulásakor figyelhető meg (1).

A Gram-negatív baktériumok az egészségügyi ellátáshoz kapcsolódó infekciókat gyakran okoznak, főleg pneumoniát, bőrfertőzéseket, intraabdominalis eredetű sepsist és kiemelten urosepsist (3).

1. ábrán a béta-laktamázok egymáshoz való viszonyát láthatjuk.



1. ábra Béta-laktamázok felosztása.

Béta-laktamázok

A kórokozók egyik leggyakoribb rezisztencia mechanizmusa a béta-laktamáz termelés. A béta-laktamázok olyan enzimek, amelyek hidrolizálják a béta-laktám gyűrűt tartalmazó antimikrobás szereket, ezáltal azok inaktiváló válnak (2).

A béta-laktám csoportba a penicillinek, cefalosporinok és a karbapenemek tartoznak. A béta-laktám gyűrűhöz kapcsolódó oldalláncok határozzák meg a származék antibakteriális spektrumát, farmakokinetikáját és a vegyület stabilitását. A béta-laktámok a baktériumok sejtfalszintézisében részt vevő fehérjékhez - a PBP-hez - kötődve gátolják a sejtfalképzést. Jellegzetesen baktericid vegyületek. Hatásuk időfüggő. Jellemző még rájuk, hogy intracelluláris patogénekkel szemben hatástalanok, hatásmechanizmusuktól adódóan sejtfal nélküli mikroorganizmusok ellen nem alkalmazhatóak, egyes származékok ill. csoportok között keresztallergia lehet, kevés mellékhatásuk van, terhességen adhatóak és szinergén hatást mutatnak az aminoglikozidokkal. A velük szembeni rezisztencia béta-laktamáz termeléssel, PBP változással és sejtfal permeabilitásának változásával jöhet létre (8).

A penicillineket lebontó penicillináz termelő *Escherichia coli*ról az első közlés 1940-ben volt (4).

A béta-laktám szerek hatásosságának megőrzése érdekében fejlesztették ki azokat a vegyületeket, melyeknek saját antimikrobiális hatásuk nincs vagy minimális, de az affinitásuk lényegesen nagyobb a baktérium béta-laktamázához, mint az antibiotikumnak. Az amoxicillint clavulansavval, az ampicillint sulbactammal és a piperacillint tasobactammal kombinálva az alapvegyület hatásossága tovább őrizhető meg (1).

Az évtizedekkel ezelőtt megjelenő béta-laktamázokkal szemben a 3. generációs cefalosporinok stabilnak bizonyultak.

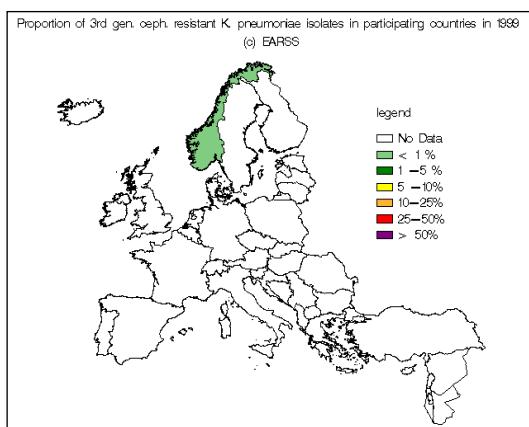
Széles-spektrumú béta-laktamáz

1983-ban kerültek leírásra a 3. generációs cefalosporinokat – cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone - is bontó, széles spektrumú béta-laktamázok (ESBL). Valamennyi ESBL-termelő Klebsiella species in vitro rezisztenciát mutat ceftazidimemel szemben. A többi 3. generációs cefalosporin esetében az in vitro módszerek a valóságosnál nagyobb érzékenységet jelezhetnek, ezért bármely 3. generációs cefalosporin iránt észlelt csökkent érzékenység esetén el kell végezni az ESBL termelés igazolását, és az ESBL-termelő törzseket valamennyi cefalosporin származékra rezisztensnek kell tekinteni (12). Az Enterobacteriaceae csoporthoz tartozó tagjaiban találhatók meg leggyakrabban, főleg a Klebsiella species, Escherichia coli és Proteus mirabilis fajokban. Dokumentálták már azonban szinte minden bélbaktériumban, valamint a Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter freundii, Morganella morgagni és a Serratia marcescens esetében is (2). Az ESBL termelés elterjedtségére példa, hogy még a Shigella sonneiben is megtalálható, sőt Magyarországon is leírták már meglétét, egy a Pekingi Olimpiáról hazatért beteg esetében (7). TEM, SHV és CTX-M típusú enzimek a leggyakoribbak. Az ESBL termelő kórokozók a béta-laktám és monobactam antibiotikumokon túl gyakran rezisztensek még a trimethoprim-sulfomethoxazole, fluorokinolon és az aminoglikozid terápiára is (2,15). A fluorokinolon rezisztencia növekedése pl. befolyásolja a szolid szervtransplantáció átesettek empirikus terápia választását is, mivel egyértelműen megfigyelhető, hogy ezen betegek körében is emelkedik az ESBL termelő kórokozók okozta véráramfertőzések gyakorisága. A legveszélyeztetettebb időszak a transzplantációt követő első hónap, de egy éven belül még az átlag beteghez képest magasabb a rizikójuk (15).

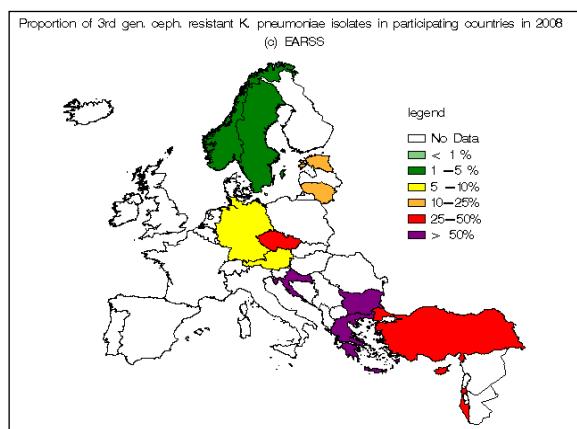
Előfordulhat ezen baktériumokban az ESBL termelés mellett AmpC típusú cefalosporináz is (5).

Európában már 1995-ben az intenzív osztályokról származó Klebsiella izolátumok között 20-25 % -ban fordultak elő ESBL termelő törzsek (12).

1999. óta létezik az European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), melynek honlapjáról származik a 2. és 3. ábra. Ezeken jól látható a Klebsiella pneumoniae ESBL pozitív izolátumok számának változása 1999. és 2008. között.



2. ábra Az EARSS rendszerbe bejelentett ESBL-termelő Klebsiella pneumoniae izolátumok előfordulása 1999-ben.



3. ábra Az EARSS rendszerbe bejelentett ESBL termelő *Klebsiella pneumoniae* izolátumok előfordulása 2008-ban.

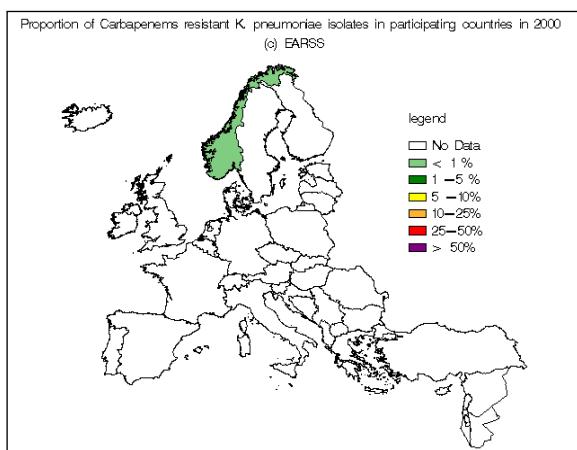
Metallo-béta-laktamáz

Az ESBL-ok egy speciális típusa a metallo-beta-laktamáz (MBL), mely nevét onnan kapta, hogy az enzim működéséhez cinkre van szükség. A MBL-izolátumok mára már világszerte elterjedtek. Egyre nagyobb problémát okoznak Európa országai közül Görögországban, Franciaországban, Olaszországban, Spanyolországban és Törökországban. Multirezisztensek, gyakran panrezisztensek. Magyarországon bizonyították egy I. osztályú integron szerepét egy VIM-típusú MBL gén horizontális terjedésében a *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* és *Aeromonas hydrophilia* törzsek között. Az Országos Epidemiológiai Központban végzett vizsgálat során megállapították, hogy a hozzájuk törzseket beküldő laboratóriumok anyagában az MBL termelő izolátumok aránya a dél-európai országokkal vagy több Európán kívüli országgal összehasonlítva alacsony, a vizsgált izolátumok kevesebb, mint 1 %-a. A közösségi hordozás is felmerült. A szerzett MBL gének eredete jelenleg még ismeretlen (6).

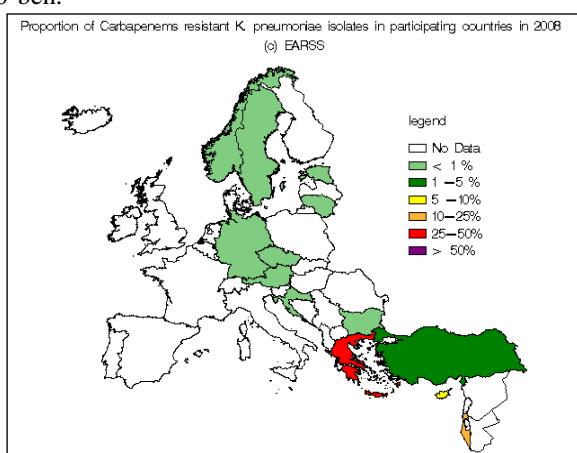
Karbapenemáz

Az ESBL-termelő, multiresistens Enterobacteriaceae törzsek terjedésével a karbapenemek váltak a Gram-negatív baktériumok okozta súlyos fertőzések antibiotikum terápiájának egyik hatékony eszközévé. Hazánkban az ertapenem, imipenem és a meropenem is elérhető. A jelentősen megemelkedett karbapenem használat következetében már Magyarországon is felbukkant 2008. novemberében az ezen csoporttal szemben is ellenálló karbapenemáz termelő *Klebsiella pneumoniae*. Lehetnek kromoszómán és plazmidon kódoltak is a karbapenemázok. Enterobacteriaceae törzsek esetében bármely karbapenem MIC értéke 2 vagy afeletti, akkor karbapenemáz termelésre kell gondolni. Ilyen esetben a módosított Hodge-teszt elvégzése ajánlott. (5).

Az EARSS-be bejelentett karbapenemáz izolátumok számának emelkedését mutatja 2000-2008. között a 4. és 5. ábra.



4. ábra Az EARSS rendszerbe bejelentett karbapenemáz termelő *Klebsiella pneumoniae* izolátumok előfordulása 2000-ben.



5. ábra Az EARSS rendszerbe bejelentett karbapenemáz termelő *Klebsiella pneumoniae* izolátumok előfordulása 2008-ban.

Klinikum

Az ESBL termelő törzsek fő rezervóirja ez emésztőrendszer alsó traktusa. Legtöbbször vastagbél kolonizációt okoznak, de okozói lehetnek az egészségügyi ellátás során szerzett húgyúti fertőzéseknek, pneumoniának, eszköz használattal és kamrai drainnel összefüggő infekcióknak. Emellett gyakran bakteriémia, gastrointestinalis traktus fertőzései, sinusitis, bőr- és lágyrézsfertőzés fordulhat elő. A kolonizáció gyakori jelenség, a hordozás akár hónapokig fennállhat, fenntartva a terjedés lehetőségét. A kolonizáció teljes hossza pontosan nem ismert. Tapasztalatok szerint egy ESBL- pozitív beteg környezetében legalább két kolonizált személy fordul elő (2,12,14). A leggyakoribb hajlamosító tényezők az intenzív osztályos vagy Perinatalis Intenzív Centrumban (PIC) történő kezelés, az anamnézisben szereplő rövid időn belüli műtét vagy eszközös beavatkozás, elhúzódó kórházi kezelés és főleg a széles spektrumú béta-laktám kezelés (3,12). Nincs egyértelmű dekolonizációs stratégiánk az ESBL termelő törzsekkel szemben. Próbálkozások történnek tartós probiotikum adással. Mivel az élettelen környezetben is sokáig életképesek maradnak ezen kórokozók, az indirekt kontaktus útján történő terjedés lehetőségével is számolni kell, de a betegről-betegre való terjedésben a legfontosabb átviteli mód a kórházi személyzet keze. Előfordulhat a kórházi személyzet kolonizációja is (12). Nincs arra ajánlás, hogy az ilyen dolgozót - az

MRSA módszertani levélben foglaltakhoz hasonlóan (9) - a közvetlen betegellátásból ki kellene emelni.

Terápia

Az ESBL okozta invazív kórképek kezelésére elsőként a fentebb már említett karbapenem csoport választandó. Az imipenem és a meropenem a legszélesebb antibakterialis spektrumú béta-laktámok. Hatékonyak a Gram -pozitív és Gram-negatív aerobok és anaerobok ellen, beleértve a Pseudomonas aeruginosat. Az imipenem nem adható 3 hónapos kor alatt. Az ertapenem lényegében hatástalan a Pseudomonas aeruginosaval szemben és jóval kevésbé hatékony az Acinetobacter törzsek ellen és nem hat az Enterococcus faecalisra. Jellemző rájuk, hogy bactericid hatásúak és viszonylag hosszú posztantibiotikum-effektussal rendelkeznek.

Az imipenem és meropenem indikációs területei:

- súlyos alsó légúti infekciók
- intraabdominalis infekciók, secunder peritonitis, pancreas necrosis
- kismedencei infekciók
- súlyos multimikróbás bőr-lágyrész infekciók
- ismeretlen kiindulású vagy kórokozójú bőr-lágyrész infekciók
- komplikált húgyúti infekciók
- neutropenias betegek lázas állapota
- meropenem meningitisben is adható

Az ertapenem indikációs területei:

- súlyos otthon szerzett pneumonia
- behurcolt intraabdominalis infekciók
- nőgyógyászati acut fertőzések
- diabeteses láb fertőzései

Penicillinnel szemben keresztallergiát mutathatnak. Imipenem leggyakoribb mellékhatása konvulzió és hányinger lehet (2,8).

A tigecyclin lehet egy másik terápiás lehetőség. A tetraciklinek csoportjába tartozik. Hatékonyisége kiterjed a Gram-pozitív kórokozókra, beleértve az MRSA, methicillin rezisztens Staphylococcus epidermidis (MRSE) és a vancomycin rezisztens Enterococcus faecalis és faecium (VRE) törzsekkel is. Széles Gram-negatív spektruma is van, alkalmas az Acinetobacter baumannii és a Stenotrophomonas maltophilia kezelésére is. Mindezek mellett az anaerobokra is hat. Pseudomonas aeruginosara hatástalan.

A tigecyclin indikációs területei:

- komplikált bőr- és lágyrész infekciók kezelése
- komplikált intraabdominalis fertőzések kezelése

Több országban kiterjed a szer engedélye pneumonia terápijára is, mert magas szöveti koncentrációt ér el a tüdőben. Terhesség, szoptatás ideje és 18 éves kor alatt nem adható. Bélperforáció esetében monoterápiában körültekintéssel lehet csak alkalmazni (2).

A multi-, és panrezisztencia terjedésével korábban elfeledett gyógyszerek ismételt alkalmazására kényszerülünk. Ezek egyik képviselője a polymixin E vagy colistin. Széles Gram-negatív hatásspektrummal rendelkezik, de erősen nephrotoxicus. Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella sp., és Escherichia coli okozta invazív kórképek kezelésére van főleg tapasztalat vele napjainkban. Hatása koncentráció-függő és gyors bactericid (2,10).

Infekciókontroll

A korlátozott terápiás lehetőségeink miatt egyre inkább előtérbe kerülnek az antibiotikum stewardship és az infekciókontroll intézkedések. Az antibiotikum stewardship az antibiotikumokkal való helyes gázdálkodást jelenti. Bizonyított tény, hogy a surveillance alapú infekciókontroll programok révén a nosocomialis fertőzések legalább 30 %-a megelőzhető lenne (11,12,13).

Intézményünkben még karbapenemáz termelő izolátum nem fodult elő. Az ESBL és MBL termelés előfordulásakor az MRSA módszertani levélben leírtakhoz nagyban hasonló intézkedéseket javasoltak már 2002-ben Magyarországon is (9,12). Ezek alapján született meg kórházunkban az ESBL termelő kórokozó esetében szükséges intézkedéseket is tartalmazó protokoll. Az ebben foglalt infekciókontroll intézkedéseket az alábbiakban röviden ismertetem:

- Napi on-line kapcsolatban vagyunk a mikrobiológiai laboratóriummal, a pozitív eredményeket minden nap megkapjuk és munkanapokon átnézzük.
- ESBL halmozódás, esetleges járvány esetén a dolgozókat székletvizsgálattal szűrjük.
- Sporadicus eset előfordulásakor a beteg kórtermi kontaktjait szintén székletvizsgálattal szűrjük.
- Az ESBL-lel vagy MBL-lel fertőződött, kolonizált ápoltat, ha az állapota engedi otthonába bocsátjuk.
- Ha haza nem adható az adott osztályon elkölöntjük a beteget, lehetőség szerint vizesblokkal ellátott, egy-két ágyas kórteremben.
- A beteg eredeti kórtermében felvételi zárlat lép érvénybe a kontaktszűrések eredményeinek megérkezéséig.
- Az izoláló kórteremben személyre szóló ápolási és diagnosztikus eszközöket biztosítunk.
- A beteg az izolálás alatt lehetőség szerint nem hagyja el a kórtermet. Amennyiben feltétlenül szükséges, a vizsgáló osztályt értesítjük és a beteg ellátása után zárófertőtenítést végzünk.
- PIC és Koraszülött Részlegen való előfordulás esetén a beteg ellátásához külön ápoló személyzetet biztosítunk.
- Külön hangsúlyt fektetünk a fertőtlenítő kézmosásra, melyhez papírkéztorlő is rendelkezésre áll.
- Halmozódás esetén külön kézhigiénés oktatás is történik.
- Védőfelszerelésként egyszer használatos maszkot, védőköpenyt, védőkesztyűt használunk.
- Folyamatos és kiürüléskor zárófertőtenítés történik az izoláló kórteremben.
- A fertőzöttség vagy kolonizáció tényét rögzítjük a zárójelentésen a beteg diagnózisai között.

Fenti intézkedésekről minden esetben jegyzőkönyv készül. Ez a jegyzőkönyv bekerül a beteg dokumentációjába. Az ilyen beteg ellátása a megnőtt átlagos ápolási idő, az izolálás és a terápia költségei, adott esetben a külön ápoló személyzet biztosítása miatt lényegesen megterhelik az adott osztály költségvetési keretét.

Intézményünk adatai:

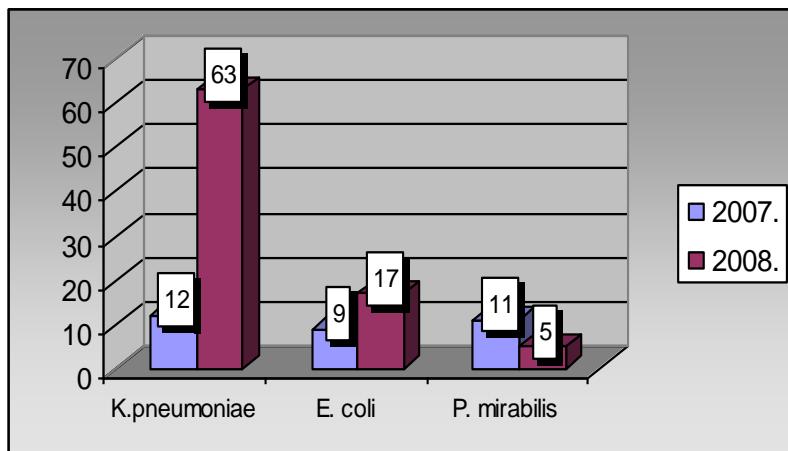
Intézményünk ágyszáma 1163. 2007-ben 55685, 2008-ban 57422 volt a kiírt betegek száma. 2005. óta gyűjtjük az ESBL termelő törzsekkel összefüggő adatokat. Az adatok izolátumokra vonatkoznak, a betegek egy részének több pozitív mintája is volt.

Mint az a 6. ábrán látható, 2008-ban ugrásszerűen megemelkedett az ESBL pozitív tenyésztési eredmények száma és a Klebsiella pneumoniae tartósan őrzi vezető szerepét. 2005-ben a pozitív minták 48 %-át, 2008-ban 54%-át adta.

Évszám	Mintaszám	K. pneumoniae	Egyéb
2005.	54	26	28
2006.	43	19	24
2007.	42	12	30
2008.	116	63	53

6. ábra 2005-2008. között intézményünkben az ESBL termelő pozitív minták számának alakulása, kiemelve a leggyakoribb kórokozót.

Az utóbbi két év anyagát átnézve - lásd 7. ábra - a 3 leggyakoribb kórokozónak a Klebsiella pneumoniae, az Escherichia coli és a Proteus mirabilis bizonyult.



7. ábra ESBL termelő leggyakoribb kórokozók számának alakulása intézményünkben 2007.01.01-2008.12.31. között.

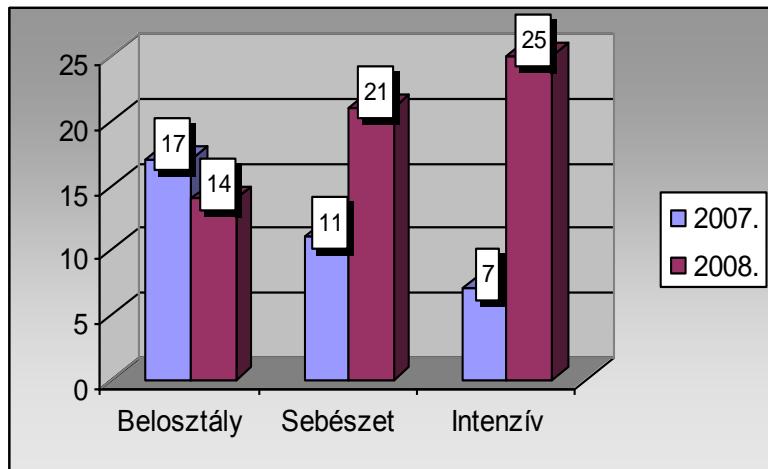
A 8. ábrán ezen 3 kórokozó további elemzése látható. Az összes pozitív mintaszámot, és az ezekből ESBL termelő izolátumok arányát áttekintve szembetűnő, hogy az ESBL termelő Klebsiella pneumoniae előfordulása tavaly markánsan emelkedett, a 2007. évi 8,2%-hoz viszonyítva 34,6 % lett. Az ESBL termelő Escherichia coli és Proteus mirabilis esetében hasonlót nem észleltünk.

	2007.			2008.		
	Össz minta	ESBL	%	Össz minta	ESBL	%
Klebsiella pneumoniae	146	12	8,2	182	63	34,6
Escherichia coli	900	9	1	723	17	2,4
Proteus mirabilis	194	11	5,7	101	5	5

8. ábra K. pneumoniae, E.coli, P. mirabilis pozitív minták száma, ebből ESBL termelő törzsek száma és aránya 2007-2008-ban.

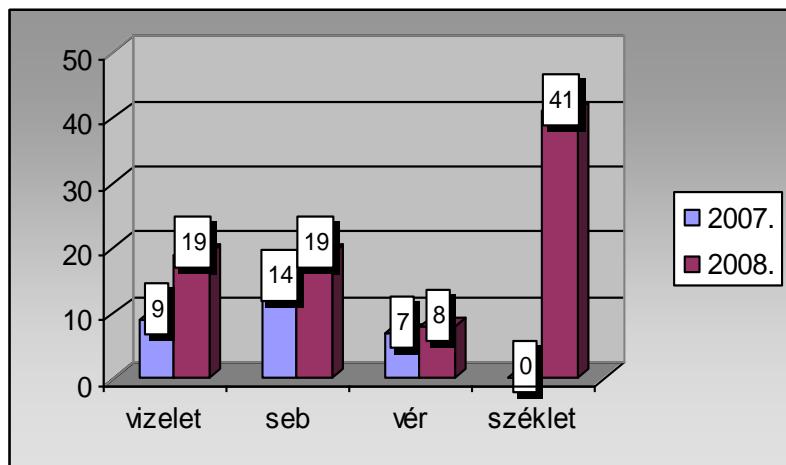
A következő lépésekben a mintavétel helyének jellege szerint néztük át anyagunkat. A 9. ábrán feltüntetett „Belosztály” megnevezés az 1., 2. belgyógyászat, pulmonológia, gyermekosztály és neurológia mintavételeit, a „Sebészeti” címszó az általános sebészet, speciális rehabilitáció, urológia, traumatológia és ortopédia, végezetül az „Intenzív”

jelölés a gyermek és felnőtt intenzív osztály, NIC, Koraszülött anyagát foglalja magába. A sebészeti és intenzív tárgykorbe foglalt osztályokon egyértelmű növekedés látható.



9. ábra A legtöbb ESBL pozitív izolátum előfordulása 2007-2008-ban szakmacsoportok szerinti bontásban.

Ha a legtöbbször előforduló minta típusa szerint tekintettük át a pozitív leleteket - 10. ábra-, azt tapasztaltuk, hogy jelentősen megnőtt a széklet és a vizelet minták száma. A székletmintá esetében ezt a kontaktszűrések magyarázzák. Intézményünkben a kontaktok szűrése székletvizsgálattal történik, az anorectalis törles még nem terjedt el a kívánt mértékben.



10. ábra A 4 legtöbbször előforduló minta 2007-2008-ban

A pontos véleményalkotáshoz persze ennél lényegesen részletesebb feldolgozás kellene, melyet el is kezdünk.

Irodalom

1. Rókusz, Szalka, Makara : Az antimicrobás kezelés alapelvei 2008. EOS 2000 Kft.Budapest 2008.
2. A.M.Nicasio, J.L. Kuti, D.P. Nocolau : The Current State of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli in North America . Pharmacotherapy. 2008: 28 (2) 235-249
3. R. Gaynes, J.R. Edwards: Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005:41:848-54
4. E.P. Abraham, E. Chain : An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Nature 1940:41:848-54
5. Tóth Á. : A karbapenem rezisztens Klebsiella pneumoniae. Mikrobiológiai körlevél. 2009:1: 7-15.
6. Libisch B., Balogh B., Füzi M.: „ A mobilis genetikai elemek szerepe az antibiotikum rezisztencia terjedésében „. c. DRESP2 FP6 projekt keretében az Országos Epidemiológiai Központban végzett vizsgálatok eddigi eredményei . Mikrobiológiai körlevél. 2008:3:3-10.
7. Borbás K., Tóth Á., Tóth Sz., Szabó Zs., Herpay M. : ESBL- termelő Shigella sonnei izolálásának és további vizsgálatának tapasztalatai. Mikrobiológiai körlevél. 2008:3:17-23.
8. Szalka A., Timár L., Ludwig E., Mészner Zs.: Infektológia. Medicina Könyvkiadó Rt. 2005. 174-5.
9. A „Johan Béla „Országos Epidemiológiai Központ módszertani levele a methicillin/oxacillin rezisztens Staphylococcus aureus (MRSA) fertőzések megelőzésére. Epinfo. 2001:5:7-13.
10. D.J.Hoban, S.K. Bouchillon, B.M.Johnson, J.L. Johnson, M.J.Dowzicky: In Vitro Activity of Tigecycline Against 6792 Gram-Negative and Gram-Positive Clinical Isolates from the Global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). Diag Micr and Inf Dis . 2005:52: 215-227.
11. Böröcz K., Kurcz A. : Multirezisztens kórokozók által okozott nosocomialis fertőzések, 2006. Epinfo. 2007:24: 222-8.
12. Princz Gy., Kende É., Gacs M.: A széles spektrumú béta-laktamázokat termelő Gram-negatív baktériumok jelentősége és az általuk okozott nosocomialis járványok leküzdése. Epinfo. 2002:30:349-52.
13. O.R. Sipahi: Economics of Antibiotic Resistance
<http://www.medscape.com/viewarticle/580479>
14. A.D.Harris, J.C. McGregor at all.: Risk Factors for Colonisation With Extended-Spectrum Béta-Lactamase- producing Bacteria and Intensiv Care Unit Admission
<http://www.medscape.com/viewarticle/561309>
- 15.M.N. Al-Hasan, R.R. Razonable, J.E. Eckel-Parrow, L.M. Baddour: Incidence Rate and
 Outcome of Gram-Negative Blodstream Infection in Solid Organ Transplant Recipient
<http://www.medscape.com/viewarticle/591039>

II.

CURIOSITIES OF THE METHICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS SURVEY – POSSIBILITY
OF PSEUDO-OUTBREAK AND TRANSMISSION
TO HOUSEHOLD CONTACTS

MÁRTA PATY¹, ÉVA VARGA¹ and KATALIN KRISTÓF^{2*}

¹Department of Hospital Hygiene, Bács-Kiskun County Teaching Hospital,
Kecskemét, Hungary

²Clinical Microbiological Diagnostic Laboratory, Institute of Laboratory Medicine,
Semmelweis University, Budapest, Hungary

(Received: 22 May 2011; revised: 29 May 2011; accepted: 1 June 2011)

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is currently one of the most prevalent antibiotic-resistant pathogens in hospitals, but it is also emerging as a community-acquired pathogen. We analysed the clinical and microbiological data of the patients in a county teaching hospital regarding MRSA. During the examination period (1996–2010), four outbreaks and one pseudo-outbreak occurred. It also became evident that health care workers and their families are possibly at risk of becoming carriers of MRSA. The importance of the molecular epidemiological investigation (pulsed-field gel-electrophoresis (PFGE)) typing and hygienic measures in order to detect and control MRSA outbreaks must be emphasised. Following infection control guidelines seems to be cost-effective method of controlling the nosocomial transmission of MRSA.

Keywords: MRSA, infection control measures, pseudo-outbreak, transmission to household contact

Introduction

The discovery of penicillin dramatically reduced the incidence of bacterial infections around the world, until *Staphylococcus aureus* developed the ability to produce beta-lactamase, and then, in 1961, the first strain of methicillin-resistant (MRSA) was identified. In addition to methicillin, strains of MRSA have devel-

* Corresponding author; E-mail: krikat@net.sote.hu

oped resistance to other antibacterial agents: macrolides, linkosamids, aminoglycosides and quinolones. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin) were relied upon until 1996 to eradicate MRSA infection, when glycopeptide intermediate-sensitive *S. aureus* (GISA) were found in Japan, France and the USA [1].

Health care associated infections by MRSA have been increasing markedly since the mid-1980s. MRSA has become a commonly encountered pathogen in the clinical setting. The elderly, the critically ill patients and those who have endured a prolonged hospital stay are the most concerned patients groups. Other important predisposing factors for the infection are: staying at intensive care unit, recent exposure to broad-spectrum antibiotic therapy, some kind of the lesion on the skin/mucosal barrier (e.g. surgical wound, decubitus, and invasive dwelling devices: intravenous catheter, urinary catheter, mechanical ventilation, etc.). MRSA can cause pneumonia, wound infection and sepsis with high morbidity and mortality among patients. The mortality rates for nosocomial MRSA infections are approximately 50% for bacteraemia and 33% for pneumonia.

Patients who already have an MRSA infection or who carry the bacteria on their bodies but do not have symptoms (are colonized) are the most common sources of transmission. The carrier state is clinically significant because any surgical intervention or exudative skin colonisation predisposes the MRSA carrier to MRSA infection [2]. Carriage of MRSA also plays an important role in the dissemination of this microorganism within health care facilities, as well as into the community [3]. The most common way of transmission is through human hands, especially healthcare workers' hands. Hands may become contaminated with MRSA by contact with infected or colonized patients. If appropriate hand hygiene is not performed, the bacteria can be spread when the healthcare worker touches other people.

As elsewhere, there are hospital acquired, community acquired, and livestock acquired strains of MRSA in Hungary [4, 5]. The first MRSA strain with moderate resistance to vancomycin was identified in 2006 in our country [6, 7].

The aim of this study was to analyse the most important data of MRSA outbreaks/pseudo-outbreaks at the hospital, especially considering the annual change of the new and known, imported and outpatient cases. Furthermore, we wished to raise awareness of the fact that a colonised/infected patient is able to transfer the pathogen to health care workers and their families.

Materials and Methods

The MRSA cases from 1 January 1996 to 31 December 2010 were surveyed on the basis of the medical charts and microbiological data of the patients and health care workers. Persons were considered infected if they had a positive culture and had signs or symptoms of infection caused by the MRSA. Persons were considered colonized with MRSA if they had a positive culture without any signs or symptoms of infection. A new nosocomial case was defined in a patient whose MRSA isolate was cultured more than 72 hours after admission. Prior culture results for MRSA registered on admission were considered as a known/imported case.

The cultured MRSA strains were typed at the Department of Phage Typing and Molecular Epidemiology at the National Center for Epidemiology using pulsed-field gel-electrophoresis (PFGE) method [8].

Results

All the data of the Bács-Kiskun County Teaching Hospital concerning MRSA were reviewed from 1 January 1996 to 31 December 2010. The cases were analysed for the source of infection or colonization (new or imported), and outpatients were viewed separately from inpatients (Figure 1). Because of our institute is a county teaching hospital, patients are MRSA positive on admission or they have positive cultures within 72 hours quite frequently. These cases are consid-

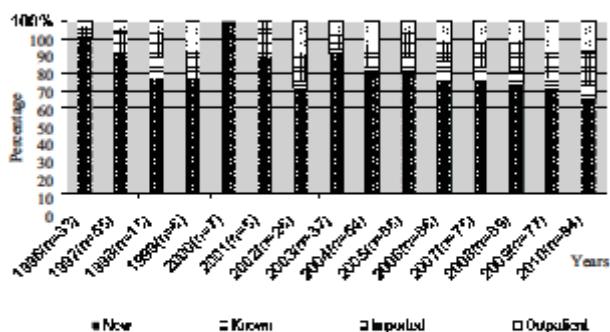


Figure 1. The number of MRSA cases in our hospital between 1996-2010
(n = total number of the MRSA cases/year)

cred imported. In 2008, we registered the highest number of imported cases (16 cases), which amount to 18% of this year's cases (89 cases). 2005 was the first year when the number of cases had exceeded 80. Owing to economical restrictions, the number of samples decreased. As a result, the proportion of positive cases increased.

The cases were grouped according to medical professional branches, where internal medicine included neurology and dermatology (Table I). The hospital had the following surgical branches: surgery, neurosurgery, traumatology, orthopedics, ophthalmology, otorhinolaryngology and oral surgery. Intensive Care Unit (ICU) included the adult and paediatric ICUs together. The Unit of Special Rehabilitation was regarded as a separate item, because the patients there often had infection and they usually needed long-term care.

Unfortunately, our figures are higher than that of the national data provided by the National Center for Epidemiology, Budapest (Table II).

Table I
The distribution of the number of samples according to medical branches

Unit	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Internal	63	84	75	55	48	89
Surgical	22	20	37	50	17	27
ICU	11	27	24	42	11	10
Special rehabilitation	103	34	23	55	34	51

Table II
The proportion of MRSA strains compared to all *Staphylococcus aureus* in our institute and in the National Center for Epidemiology between 2005–2009 (in- and outpatients)

Year	Our data (%)	National data (%)
2005	22.33	20.9
2006	24.71	25.6
2007	30.37	25.8
2008	54.69	27.3
2009	35.97	28.4

The most common infections by MRSA were wound infection, skin and soft tissue infection and sepsis, followed by pneumonia (Figure 2).

The incidence calculated per 1000 nursing days was the most favourable between 1998 and 2002 (Figure 3).

In the period examined, four outbreaks and one pseudo-outbreak occurred (Table III). In the four outbreaks, only one patient died in 2009. In 1997, 10 cases

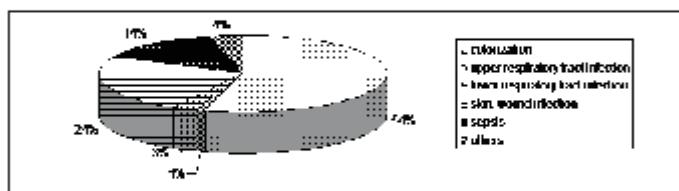


Figure 2. Diseases and colonization caused by MRSA in our hospital between 1996 and 2010
(total number = 503)

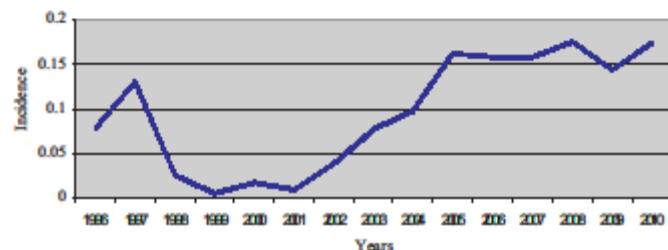


Figure 3. Incidence of MRSA per 1000 nursing days in our hospital between 1996 and 2010

of wound infection, 2 cases of colonization were detected among 12 effected patients, and one hospital worker turned out to be a carrier. In 2003, among 9 patients, one had sepsis, 2 had wound infections and six of them were colonized. Two hospital workers were nasal carriers then.

Table III

Data of the outbreaks/pseudo-outbreak of MRSA

Time (month, year)	Unit affected	Infected patient	Colonized patient	Infected worker	Colonized worker	Deceased patient
8-12, 1997	Septic Surgery Unit	10	2	0	1	0
1-4, 2003	Septic Surgery Unit, Neurology Unit, ICU	3	6	0	2	0
6, 2004	Septic Surgery Unit	3	0	0	0	0
7, 2009	Internal Medicine	2	4	0	0	1
3-4, 2010	Nursing Unit	1	7	0	10 (+2 family members)	0

In 2004, one sepsis and two wound infections were diagnosed. In 2009, two septic, and 4 colonized cases were discovered. In the last two outbreaks, no MRSA caused colonization or infection among hospital workers was identified.

The details of the pseudo-outbreak in 2010 are described below, as a case report.

Description of the pseudo-outbreak

A 60-year-old female patient with known throat colonisation by MRSA was transferred from the Neurology Unit to the Nursing Unit on 21 January 2010. She was placed in an isolated ward. On 23 March, a 69-year-old female patient was moved from the Neurology Unit to Nursing Unit. Her routine nose and throat sample for MRSA showed positive culture result on 29 March. On 23 April, a female patient lying in another ward of the Nursing Unit developed conjunctivitis and her eye sample was MRSA positive. Because of this, the contact screening was extended and all the nurses, doctors and cleaners working at the unit were tested. Three colonized patients and 8 colonized nurses were discovered. Since vein preparations at this unit were performed by two doctors working in another hospital building and ward, they were tested, too, and proved to be MRSA colonized. At the request of one of the affected doctors, his son and pregnant wife were also tested and the boy's throat and the woman's vaginal samples proved colonization with MRSA. During the pseudo-outbreak, one symptomatic patient and 19 colonized individuals were affected. The PFGE showed that the first patient transferred from Neurology Unit had type A1, the second patient had D2 of the organism. During processing of the isolates, two A1, one A2, one B4, ten D2, four D4, one D14 and one D15 types were identified (altogether 7 different types). The patients who did not need further hospital treatment were discharged. The carriers among the health care workers were banned from working and the colonized patients were isolated in cohorts with continuous and terminal disinfection. The data are summarized in Table IV. The patient with conjunctivitis recovered after local rifampicin treatment. The decolonization of the patient transferred to the Nursing Unit on 21 January was unsuccessful after several attempts. The other six patients could be treated by mupirocin nasal ointment, gargling and painting with chlorhexidine-containing disinfectant. Since the health care workers were not allowed to work, the Nursing Unit faced severe problems in patient care. To decrease the difficulties, the health care workers were treated not only by local decontamination but also by oral antibiotics (trimethoprim+sulphamethoxazol or tet-

Table IV
Data of MRSA pseudo-outbreak chronologically

Persons affected in the pseudo-outbreak	Sampling sites	PPGE type	Resistance pattern
P 1	nose, throat	A1	a
P 2	throat	D2	a
P 3	nose, throat	D4	a
P 4	conjunctiva	B4	a
P 5	nose	D4	a
H 1	nose, throat	D2	a
H 2	nose	A2	a
H 3	nose	A1	a
H 4	nose	D14	b
H 5	nose	D2	a
H 6	nose	D2	b
H 7	nose	D15	a
H 8	nose	D4	a
P 6	nose, throat	D4	a
P 7	nose	D2	b
P 8	throat, bronchus	D2	a
H 9	throat	D2	b
H 10	throat	D2	a
C 1	vagina	D2	a
C 2	throat	D2	a

P 1-8: patients, H 1-10: health care workers, C 1-2: family members of the health care workers

Resistance pattern:

a = the isolate resistant to gentamicin, erythromycin, clindamycin, ciprofloxacin, but sensitive to sulphamethoxazole/trimethoprim and doxycycline

b = the isolate resistant to gentamicin and ciprofloxacin, but sensitive to erythromycin, clindamycin, sulphamethoxazole/trimethoprim and doxycycline

racycline or ciprofloxacin). One of the doctors could be decolonized after the first treatment; however, his colleague, whose family members were affected too, could resume work only after the third decolonisation attempt. The decolonisation of his one-year and four-month old child was difficult because the boy could not gargle yet, and he did not tolerate painting well.

Discussion

Nosocomial infections are the main causes of extra costs in health care and they represent serious risks for patient safety. About 30% of health care associated infections can be prevented effectively with infection control and adequate screening methods. Nowadays, the MRSA is one of the main nosocomial patho-

gens [11]. We prepared a protocol which describes the tasks to be performed when an MRSA positive case occurs in the hospital. The protocol is based on the current national guidelines. The infection control measures in Europe vary from country to country, but they are uniform regarding isolation, screening and protective equipment [11]. According to a 5-year study on MRSA pneumonia in Germany, the epidemiology of MRSA pneumonia varies across countries. One of the most important risk factors for the development of nosocomial MRSA pneumonia is mechanical ventilation. Measures to reduce MRSA pneumonia or to control the spread of MRSA include hand hygiene, standard and contact precautions, oral contamination with chlorhexidine, skin decontamination with antiseptics, screening and (possibly) patient isolation in a single room [12]. Several studies discuss the cost-effectiveness of screening [9, 13]. The best results were achieved in the Netherlands with their national search-and-destroy infection control policy [14].

The outbreaks and the pseudo-outbreak in our hospital underline the necessity of using PFGE to type the pathogen, because the claimed cases could not been classified exactly to be outbreaks or sporadic cases on the basis of the antibacterial sensitivity pattern [15]. The occurrence of the seven different pulse-types of MRSA in the Nursing Unit suggests that the risk of MRSA infection or colonization is higher in this type of unit [2].

The spread of MRSA among health care workers, as well as among household contacts has been reported previously, but the observed MRSA transmission rates are variable [15]. Our survey underlines the necessity of screening and providing eradication therapy to those found positive among contact persons.

Insistence to isolation rules and good hand hygiene practice could have prevented the spread of the pathogen [10, 14, 16]. The hospital hygienic team organizes education on hand hygiene and multiresistant pathogens on a regular basis and the adherence to isolation rules is checked at random at our hospital.

Surveying our data, we came to the following conclusions: MRSA screening tests should be performed more frequently. In case of outbreak/pseudo-outbreak, it is important and necessary to prepare molecular epidemiological investigation (e.g. phage typing, PFGE). The hand hygienic compliance needs to be improved in the hospital and the isolation rules have to be stricter and the adherence to them more frequently checked.

To achieve the aims mentioned above, the following infection control measures were introduced in our hospital: prompt education on hand hygiene and isolation rules in Nursing Unit, hand hygiene compliance testing in every unit of the hospital, revision of MRSA protocol, extension of routine screening, and the an-

nual hospital hygiene education includes hand hygiene and isolation rules apart from local problems and tasks.

We suggested to the management that the cost of routine screening should be covered by the central budget of the hospital, thus it would not increase the expenses of the given unit, which would encourage more frequent sampling.

References

1. Livermore, D. M.: Antibiotic resistance in staphylococci. Int. J. Antimicrobial Agents 16, S3–S10 (2000).
2. Capriotti, Teri: Preventing Nosocomial Spread of MRSA is in Your Hands. Dermatology Nursing 15, 6 (2003). http://www.medscape.com/viewarticle/466141_print
3. Mollema, F. P. N., Richardus, J. H. et al.: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to household contacts. J. Clin. Microbiol. 48, 202–207 (2010).
4. Ungvári, Erika, Tóth, Ákos, Gacs, Mária: Újabb PVL-positív MRSA klónok megjelenése hazánkban. Mikrobiológiai Körlevél 3, 11–16 (2008).
5. Ungvári, Erika, Tóth, Ákos: Zoonotikus CA-MRSA törzsek megjelenése Magyarországon. Mikrobiológiai Körlevél 4, 7–11 (2010).
6. Tóth, Ákos, Gacs, Mária: Nemzeti MRSA Referencia Laboratórium ajánlása: Methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek glikopeptid érzékenységének vizsgálata. Mikrobiológiai Körlevél 1, 16–29 (2009).
7. Tóth, A., Kispál, G., Ungvári, E., Vioľka, M., Szeberin, Z., Pászti, J., Molnár, K., Gacs, M., Füzi, M.: First report of heterogeneously vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) causing fatal infection in Hungary. J. Chemother. 20, 655–656 (2008).
8. Chung, M., de Lencastre, H., Matthews, P. et al.: Typing of methicillin-resistant aureus pulsed-field gel electrophoresis: Comparison of results obtained in a multilaboratory effort using identical protocols and MRSA strains. Drug Resist. 6, 189–198 (2000).
9. Knausz, Márta, Kaproncsei, Gabriella, Rozgonyi, Ferenc: A methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*-színű kihiseghatékonyiségi vizsgálata és gyakorlati jelentősége. Orvosi Hetilap 22, 893–898 (2010).
10. A „Johan Béla” Országos Epidemiológiai Központ módszertani levele a Methicillin/Oxacillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) fertőzések megelőzésére. Epinfo 5. különszám 2001.
11. Hansen, S., Schwab, F., Asensio, A. et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Europe: Which infection control measures are taken? Infection 38, 159–164 (2010).
12. Meyer, E., Schwab, F., Gastmeier, P.: Nosocomial methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia – epidemiology and trends based on data of network of 586 German ICUs (2005–2009). Eur. J. Med. Res. 15, 514–524 (2010).
13. Simmons, S.: Effects of selective patient screening for MRSA on overall MRSA hospital-acquired infection rates. Crit. Care Nurs. Q. 34, 18–24 (2011).
14. Vos, M. C., Ott, A., Verburgh, H. A.: Successful search-and-destroy policy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Netherlands. J. Clin. Microbiol. 43, 2034–2035 (2005).

15. Adderson, E., Pavia, A. et al: A community pseudo-outbreak of invasive *Staphylococcus aureus* infection. *Diagn. Microbiol. Inf. Dis.* 37, 219–221 (2000).
16. Papia, G., Louie, M. et al: Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: Is it cost effective? *Infect. Control Hospital Epidemiol.* 20, 473–477 (1999).

III.

RETROSPECTIVE HEALTH-CARE ASSOCIATED
INFECTION SURVEILLANCE
IN ORAL AND MAXILLOFACIAL
RECONSTRUCTIVE MICROSURGERY

MÁRTA PATYI^{1*} – ISTVÁN SEJBEŃ² – GÁBOR CSERNÉT² –
BEÁTA SÁNTHA³ – ZOLTÁN GAÁL⁴ – JÚLIA PONGRÁCZ⁵ –
FERENC OBERNA³

¹Department of Hospital Hygiene, Bács-Kiskun County Teaching Hospital,
Kecskemét, Hungary

²Department of Pathology, Bács-Kiskun County Teaching Hospital, Kecskemét, Hungary

³Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Otorhinolaryngology,

Bács-Kiskun County Teaching Hospital, Kecskemét, Hungary

⁴Central Intensive Care Unit, Bács-Kiskun County Teaching Hospital, Kecskemét, Hungary

⁵Clinical Microbiology Diagnostic Laboratory, Institute of Laboratory Medicine,
Semmelweis University, Budapest, Hungary

(Received: 7 August, 2014; accepted: 11 August, 2014)

In polymorbid or anaemic patients who receive preoperative radiotherapy or undergo long duration surgery involving potentially infectious sites, perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) that is effective against normal oral bacterial flora is mandatory and plays an important role in preventing postoperative infection. In a four-year retrospective analysis, the incidence, outcome, and the efficacy of PAP were evaluated in patients treated at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Otorhinolaryngology at Kecskemét Hospital. The results were compared with data from the literature to determine if the use of PAP was adequate at the Department.

During the study period (between 01/09/2007 and 31/01/2011) 108 patients were evaluated. The mean duration of prophylactic antibiotic treatment was 8.3 ± 5.2 days, with cefotaxime+metronidazole being the most commonly used combination. Surgical site infection occurred in 8 patients (7.5%) in the clean-contaminated category.

Our results showed that the perioperative antibiotic prophylaxis administered at our Department was efficient and effective against the oral bacterial flora of patients. Its use is recommended in head and neck microsurgery. To avoid development of antibiotic resistance and to reduce costs, it seems that the duration of antibiotic regimen for primary surgery can be reduced from 8.3 ± 5.2 days to 3 days.

Keywords: health-care associated infection, head and neck surgery, oral bacterial flora, antibiotic prophylaxis

* Corresponding author; E-mail: patyim@kmk.hu

PATTI et al.

Introduction

The contemporary method for complex and large tissue replacement in the oral cavity and oropharynx is microsurgical free tissue transplantation. The most frequent indication for this procedure is reconstruction following primary surgical oncological interventions. However, this method is also used in patients with traumatic lesions, developmental defects, tumor removal after primary radiotherapy, some benign diseases and osteonecrosis. Improving surgical techniques, more accurate indications for surgery and two-team operations have made the results of microsurgery more successful and have shortened the duration of surgery. These changes have established good conditions for oncological recovery and functional rehabilitation. The success rate of microsurgical operations, oncological adjuvant therapy administered without delay and the acceptable quality of life of the patient are important factors that are strongly influenced by wound healing. Perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) which is effective against normal oral bacterial flora is mandatory and plays an important role in polymorbid or anaemic patients who receive preoperative radiotherapy or undergo long lasting surgery involving potentially infectious sites. The strategy of PAP in reconstructive microsurgery of the head and neck remains to be clarified in some details [1–10].

While examining the practice of PAP in oral and maxillofacial surgery, we performed a retrospective surveillance based on case records of our patient material. Only clinically manifesting health-care associated infection (HCAI) cases were noted as events.

The aims of our study were formulated as follows: 1) to survey the practice of PAP and the incidence of HCAI in the special microsurgery-treated patient group of the Department of Oral and Maxillo-facial Surgery; 2) to compare our PAP practice and HCAI rate with those in the literature; 3) to compare the primary and the salvage group of patients regarding HCAI; 4) to give feed-back on clinical practice from the data of the retrospective surveillance; 5) to make a suggestion for the improvement of PAP practice of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, if applicable.

Materials and methods

Between 01 September 2007 and 31 January 2011, 108 patients underwent reconstructive microsurgical procedure at the Department of Oral and Maxillo-

HEALTH-CARE ASSOCIATED INFECTION SURVEILLANCE

facial Surgery and Otorhinolaryngology of the Bács-Kiskun County Teaching Hospital, Kecskemét.

The following data were processed during this retrospective analysis: type and duration of PAP, results of microbiological cultures, if any, rate of HCAI and the necessity of a tracheostomy or a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). In 6 cases, the length of PAP could not be established because of inaccurate medical records, but the other relevant data were available, so these cases were included in the analysis too. The surgical wounds were classified into one of the four groups based on the degree of contamination present at the time of surgery. This classification also implies the rate of wound infection, as specified: *Category A/clean wounds*: no infection or inflammation, without entering body cavities, primary wound closure. Wound infection rate is under 5%. PAP is not necessary. *Category B/clean-contaminated wounds*: entering a hollow viscous under controlled circumstances, no contamination during operation. Wound infection rate is between 5 and 10%. PAP is justified. *Category C/contaminated wounds*: acute open wounds, gross spillage from gastrointestinal tract, and major break in sterile technique, more devitalized tissues, foreign body, and delayed wound closure. Wound infection rate is above 20%. PAP is mandatory. *Category D/dirty wounds*: chronic traumatic wounds, residual necrotic tissue, preoperative infection or hollow viscous perforation. Wound infection rate is higher than 40%. Antibiotic therapy is necessary [2].

The comparison of primary and salvage operations was made with the two-sample *t*-test or the Fisher exact probability test and the significance level was set at $p < 0.05$.

According to local regulations, no Institutional Ethics Committee approval was necessary for this retrospective non-interventional study. However, the approval of the Institutional Data Safety Monitor is necessary in all such cases and was obtained for the processing and anonymous reporting of the data.

Results

According to the wound classification described earlier, 107 surgical procedures belonged to category B and one to category D. The indications for the operations were malignant tumors in 99 cases (88 oral and 11 extraoral tumors), and benign diseases in 9. There were 80 males (74%) and 28 females (26%) patients in this study. Their mean age was 56.4 years (range: 23 to 84 years). The average operation time was 322 minutes (ranges from 180 to 1070 minutes). The average dura-

tion of hospital stay was 17.3 days. Primary and salvage operations were carried out in 70 cases (65%) and in 38 cases (35%), respectively. In 89 cases, soft-tissue flaps and in 19 cases, bone flaps were used.

Two patients (2%) were administered chemotherapy before surgery and two (2%) received prior radiotherapy, fourteen patients (13%) underwent previous surgery and radiotherapy, four patients (4%) received prior surgery with radio- and chemotherapy, nine patients (8%) underwent previous surgery and seven patients (6%) received previous radio- and chemotherapy.

The antibiotics given are presented in *Table I*.

Table I

The list of antibiotics used for PAP

Antibiotics used	Number of patients	Proportion (%)
ceftazidime + metronidazole	92	85.2
amoxicillin/clavulanic acid + metronidazole	6	5.6
amoxicillin/clavulanic acid	4	3.7
cefuroxime + metronidazole	4	3.7
ceftazidime + metronidazole	1	0.9
ceftazidime + clindamycin	1	0.9

HCAI were diagnosed in 10 cases (9.3%), including 8 surgical site infections (SSIs) and 2 instances of pneumonia. The pathogens cultured from SSI cases were the following: *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp., *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp., coagulase-negative *Staphylococcus*. In one case, the wound infection was caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Except from one case, more than one pathogenic agent was identified in infected wounds. All HCAI cases occurred in patients who had undergone category B operations. Seven cases (6.5%) consisting of 5 SSIs and the 2 cases of pneumonia were recorded with primary procedures. Three cases (2.8%) of SSI occurred in patients undergoing salvage operations. The HCAI rate of primary and salvage surgical procedures were 7/70 (10%) and 3/38 (7.9%), respectively. There was no statistical difference between these two rates ($p = 1$; two-tailed Fisher exact test). Seventeen patients (16%) needed tracheostomy and two received PEG. With patients having tracheostomy, the average length of antibiotic use was 12.7 ± 10.4 days. Three cases (2.8%) of wound infection and one case of pneumonia occurred in this group. So the HCAI rate among them was remarkable high (4/17, 23.5%) and higher than the rate seen in patients not in need for tracheostomy or PEG ($p = 0.049$, Fisher exact test). There was no significant difference in the proportion

HEALTH-CARE ASSOCIATED INFECTION SURVEILLANCE

of HCAI cases found after operations using soft tissue flaps (9/89; 10.1%) or bone flaps (1/19; 5.3%) ($p = 0.69$, Fisher exact test).

Total and partial flap losses occurred in 2 and 2 cases (2-2%), respectively. One patient died. He was reoperated on for a cervical haematoma compressing the flap on the 9th postoperative day. Two days later, after extubation, obstructive respiratory failure developed. Conektomy and tracheostomy were performed, but his life could not be saved. No autopsy was done.

The average length of antibiotic prophylaxis in the 102 patients with available data was 8.3 ± 5.2 days (range: from a single dose to 39 days). The average length of PAP was 8.0 ± 4.3 days for primary operations and 8.9 ± 6.7 days for salvage operations. The t-two-sample t-test showed no significant difference between the duration of PAP in these two subgroups ($p = 0.41$). The antibiotic prophylaxis was continued in 3 cases, when wound infection or pneumonia was diagnosed. In 7 cases, the antibiotic was changed to another one. Counting only the cases in which no HCAI occurred (98 cases, 90.1%) and the duration of antibiotic administration could be determined (94 cases, 87%) the average duration of antibiotic regimens was 7.6 days.

Discussion

The oral and oropharyngeal tumours take the third place in the oncology mortality tables of males in Hungary and put great burden on public health. Oral squamous cell carcinomas comprising 90% of oral malignancies are often discovered at an advanced stage although they could easily be diagnosed earlier. Surgical interventions can be primary or secondary (salvage) following the trends in oncology. According to the current conception of cancer management strategy, the quality of life after treatment is as important as oncological results. The surgical treatment should not only meet the requirement of "nil nocere" but also achieve "restitutio ad integrum" if possible. Even minor surgery in the oral cavity and the oropharynx has great effects on function, including speech, nutrition and aesthetics. The complicated, but today routinely used method of reconstruction is free tissue transplantation, which replaces removed soft tissues and can provide the conditions of early adjuvant treatment and fulfil the requirements of an acceptable quality of life. Undisturbed wound healing is influenced by perioperative infections (HCAI), the risk of which can be reduced by adequate PAP. In our surveillance, we investigated the praxis of PAP.

PATTI et al.

The treatment of tumours in head and neck surgery depends on tumor stage, as proposed by Scarpese et al. Surgical intervention and radiotherapy play an important role in stage I-IV.A tumours. In stage IV.C, chemotherapy becomes the most important (palliative) option [18].

Salvage surgery can be performed after chemo- and/or radiotherapy or after a previous operation. An early salvage procedure is generally done after induction chemotherapy [19].

Salvage surgery, which has lower success rate than primary surgery, has better results when only an operative intervention was done previously (without other neoadjuvant modalities) [16]. Complications from salvage procedures are higher compared with those from primary surgeries. Mucositis, dermatitis, fibrosis and impaired tissue circulation raise the risk of postoperative infections [1, 21].

In case of oral surgical procedures, the normally sterile underlying tissues are exposed to the normal oral and pharyngeal microbial flora [12]. Postoperative infections of this site are usually polymicrobial [1, 13]. The concentration of bacteria present in the oral saliva is 10^8 to 10^9 bacteria /ml, of which 90% are anaerobic bacteria [6]; *Streptococci* (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. mutans*), *Actinomyces* spp., *Veillonella* spp., *Capnocytophaga* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp., *Spirochetaceae*, and *Staphylococcus* spp. are represented in the oral flora. Transient colonization by *Enterobacteriaceae* usually occurs in alcoholics and patients with poor oral hygiene, a fact that must be taken into consideration when choosing optimal PAP for these patients [5, 11]. Furthermore, potential pathogenic species resistant to the most often used beta-lactam antibiotics, such as *Pseudomonas aeruginosa*, has become a problem nowadays [17], along with the spread of acquired antibiotic resistance, for example, the increase in the number of beta-lactamase-producing strains of *Bacteroides* spp. [15].

Numerous studies have demonstrated that antibiotic usage reduces the frequency of postoperative complications. In a narrow sense, antibiotic prophylaxis means the prevention of postoperative surgical site infection by administering antibiotic agents, and the prevention of any bacterial infection in a broader sense [2]. Although the studies are difficult to compare because of the different patient populations, the "beneficial effect" of PAP is unquestionable. Without the administration of antibiotics, Becker et al. found in 1979 that the incidence of SSI related to head and neck surgery was reported to be as high as 87% [3]. According to the study by Simo et al. [5], the risk of infection was as high as 41.8% despite antibiotic prophylaxis, whereas the study by Grandis et al. demonstrated that the rate of local or regional wound infection was 22% if the patients were given PAP [16].

HEALTH-CARE ASSOCIATED INFECTION SURVEILLANCE

Weber et al. [4] showed in 1992 that the rate of wound infection decreased to less than 10% when using appropriate perioperative antibiotic regimens.

When analyzing the cases in our surveillance, we found that the incidence of HCAI (9.3%) appeared to be lower than the rates cited in the literature. The rates of HCAI were comparable for primary and salvage surgery, and showed no significant differences between these two groups.

Almost all surgical interventions were categorized as belonging to group B according to the surgical wound contamination classification. We observed a rate of 8/107 (7.5%) of SSI, which fits well into this category. For salvage operations, this rate appeared to be 3/38 (7.9%). This figure is surprisingly low compared to those mentioned in the literature although the number of our patients was relatively small.

The pathogens identified in our study were the same as described in the literature: *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., coagulase-negative *Staphylococci*, *MRSA* [5, 16, 17, 22].

Several studies demonstrated the effectiveness of the antibiotics used for PAP. The antibiotics most commonly used for PAP in the study by Simo et al. [5] were cefazolin, cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone, ampicillin/clavulanic acid, clindamycin, metronidazole, tobramycin, gentamicin and netilmicin. They were often administered in combinations. In 2007, Skitarelic et al. compared the efficacy of cefazolin and amoxicillin/clavulanic acid as a PAP antibiotic. The results were not statistically significant, because the postoperative infection rate was 10% in patients receiving cefazolin vs. 13% of those receiving amoxicillin/clavulanic acids. In Reiffel et al.'s [26] study, the most frequently used perioperative antibiotic was a first generation cephalosporin; and clindamycin was the most common choice for penicillin-allergic patients.

According to the Updated Recommendations for SSI published in 2011, the prophylactic antibiotic must be effective against the expected pathogens. There are important problems, for example selecting alternative agents for prophylaxis when the patient is allergic to penicillin. If cephalosporins or penicillin derivates are contraindicated, clindamycin is considered to be the best alternative against *Streptococci* and *Staphylococci*. When we need an antibiotic against Gram-negative facultative anaerobic and aerobic organisms, quinolones can be administered. Where *Bacteroides fragilis* and other anaerobes must be covered, gentamicin or a quinolone is recommended with the addition of clindamycin. However, resistance to clindamycin is increasing among *Bacteroides fragilis* isolates. We have difficulty with metronidazole too, because activity against Gram-positive organisms is decreasing. The use of vancomycin as a PAP is becoming more and more common [18].

In the article written by Hirakawa et al. in 2012, the SSI did not change the five-year survival of the patients [28].

In the head and neck surgery literature reviewed, we have found that the duration PAP ranges from 24 hours to 7 days, although most authors suggest a 24-hour regimen. The length of PAP at salvage surgery with or without flap reconstruction is not clearly defined [1, 3, 10]. In 1995, Righi et al. [6] were on the opinion that one-day prophylaxis is as effective as a three-day regime.

In 2003, Agra et al. [23] published that they had used clindamycin phosphate and amikacin sulphate combined as PAP for en-bloc salvage surgery for 24 hours. In the same year, Carroll and co-workers did not find significant difference between the postoperative complications comparing one and five-day courses of clindamycin prophylaxis [10]. According to Steinberg et al.'s [24] study in 2009, prolonging prophylaxis past 24 hours following the operation has no impact on the risk of infection. (This study did not investigate head and neck surgery cases, only cardiac, hip/knee arthroplasty and hysterectomy cases, which are definitely different from the setting we investigated.) Prolonged use of antibiotics raises the cost and may increase the risk of acquired antibiotic resistance [25].

There is no consensus regarding the appropriate duration of perioperative antibiotic use [26, 27]. Three doses of antibiotic agent should be given, because there is no advantage of a longer course of medication [27].

The practice of PAP is widely accepted and its HCAI reducing effect is unquestionable. The worldwide practice shows great variety ranging from a single shot to a seven-day-course. However, the duration of prophylactic antibiotic usage is characterized by a declining tendency. The chosen antibiotic agent should be effective against bacteria that can contaminate the surgical site. Besides, the agent should be non-toxic, bactericide, parenterally applicable and not too expensive. The antibiotic has to reach the appropriate concentration during the operation at the site of expectable contamination. In view of this, the single shot method seems to be insufficient for preventing HCAI with microsurgical operations of long duration [1–10].

The purpose of infection control is to elaborate infection preventing hygienic measures, to enforce their observance. In order to achieve this aim, data obtained during surveillance are processed, feedback is given to the concerned and the protocols are revised if necessary [2].

Analyzing the primary and salvage surgeries together, it can be concluded that the frequency of HCAI was adequately low and the PAP used was effective, although its duration was variable. According to the surgical literature, the length

HEALTH-CARE ASSOCIATED INFECTION SURVEILLANCE

of PAP could be reduced even for microsurgical interventions at the Department of Head and Neck Surgery.

Conclusions

Our data show that the PAP agents recommended and used according to the contamination category of the surgical site in this series of oral reconstructive surgery using microsurgical methods are adequate for both primary and salvage operations, for both soft tissue and composite soft tissue and bone defect replacements. Considering current proposals, it seems that the duration of PAP for primary surgery could be reduced in order to avoid the development of antibiotic resistances and to reduce the cost of PAP.

References

- Pang, L., Jeammon, J.P., Simo, R.: Minimizing complications in salvage head and neck oncological surgery following radiotherapy and chemo-radiotherapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Sur* **19**, 125–131 (2011).
- Ludwig, E., Szalka, A.: *Infektologia. Medicina*, Budapest, 2009, pp. 460–473.
- Becker, G.D., Pernal, G.J.: Cefazolin prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **88**, 183–186 (1979).
- Weber, R.S., Callender, D.L.: Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncologic surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* **155**, 16–20 (1992).
- Simo, R., French, G.: The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Sur* **14**, 55–61 (2006).
- Righi, M., Manfredi, R., Farneti, G., Pasquini, E., Buglari, D.R., Cenacchi, V.: Clindamycin/cefonicid in head and neck surgery: One-day prophylaxis is as effective as a three-day schedule. *J Chemotherapy* **7**, 216–220 (1995).
- Johansen, L.V., Overgaard, J., Elbrond, O.: Pharyngo-cutaneous fistule after laryngectomy: influence of previous radiotherapy and prophylactic metronidazole. *Cancer* **61**, 673–678 (1988).
- Geyer, G., Borneff, M., Hartmetz, G.: Perioperative Prophylaxis mit Cefmenoxim und Metromidazol bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *HNO* **35**, 355–359 (1987).
- Grandis, J.R., Vickers, R.M., Rihs, R.M., Yu, V.L., Wagner, R.L., Kachman, K.K., Johnson, J.T.: The efficacy of topical antibiotic prophylaxis for contaminated head and neck surgery. *Laryngoscope* **104**, 719–724 (1994).
- Carroll, W.R., Rosenstiel, D., Fix, J.R., de la Torre, J., Solomon, J.S., Brodish, B., Rosenthal, E.L., Heinz, T., Niwas, S., Peters, G.E.: Three-dose vs extended-course clindamycin prophylaxis for free-flap reconstruction of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Sur* **129**, 771–774 (2003).
- Pál, T.: *Az orvosi mikrobiológia tankönyve*. Mecinina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2012.

12. Fraioli, R., Johnson, J.T.: Prevention and treatment of postsurgical head and neck infections. *Current Infectious Disease Reports* **6**, 172–180 (2004).
13. Clayman, G.L., Raad, I.I., Hankins, P.D., Weber, R.S.: Bacteriologic profile of surgical infection after antibiotic prophylaxis. *Head Neck* **15**, 526–531 (1993).
14. Brook, I., Hirokawa, R.: Microbiology of wound infection after head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **98**, 323–325 (1989).
15. Brook, I.: Diagnosis and management of anaerobic infections of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* **155**, 9–15 (1992).
16. Grandis, R.J., Snyderman, C.H., Johnson, J.T., Yu, V.L., D'Amico, F.: Postoperative wound infection. A poor prognostic sign for patients with head and neck cancer. *Cancer* **70**, 2166–2170 (1992).
17. Skjarelic, N., Morovic, M., Manestar, D.: Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncological surgery. *J Cranio Maxill Surg* **35**, 15–20 (2007).
18. Scarpese, S.L., Brodzik, F.A., Mehdi, S., Belgam, R.: Treatment of head and neck cancers: Issues for clinical pharmacists. *Pharmacotherapy* **29**, 578–592 (2009).
19. Arnold, D.J., Goodwin, W.J., Weed, D.T., Civantos, F.J.: Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Seminars in Radiation Oncology* **14**, 190–195 (2004).
20. Lim, J.Y., Lim, Y.C., Kim, S.H., Byeon, H.K., Choi, E.C.: Factors predictive of successful outcome following salvage treatment of isolated neck recurrences. *Otolaryngol Head Neck Surg* **142**, 832–837 (2010).
21. Girod, D.A., McCulloch, T.M., Tsue, T.T., Weymuller, E.A.: Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck Surg* **17**, 7–13 (1995).
22. Mangram, A.J., Horan, T.C., Pearson, M.L., Silver, L.C., Jarvis, W.R.: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Am J Infect Control* **27**, 97–134 (1999).
23. Agra, I.M., Carvalho, A.I., Pontes, E., Campos, O.D., Ulrich, F.S., Magrin, J., Kowalski, L.P.: Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **129**, 1317–1321 (2003).
24. Steinberg, J.P., Braun, B.I., Hellinger, W.C., Kusek, L., Bozikis, M.R., Bush, A.J., Dellinger, E.P., Burke, J.P., Simmons, B., Kritchevsky, S.B.: Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections. *Ann Surg* **250**, 10–16 (2009).
25. Alexander, J.W., Solomkin, J.S., Edwards, M.J.: Updated Recommendations for Control of Surgical Site Infections. <http://www.medscape.com/viewarticle/742992> April 02.2012.
26. Reiffel, A.J., Kamdar, M.R., Kadouch, D.J., Rohde, C.H., Spector, J.A.: Perioperative antibiotics in the setting of microvascular free tissue transfer: Current practices. *J Reconstr Microsurg* **26**, 401–407 (2010).
27. Kruse, A.L., Luebbers, H.T., Grätz, K.W., Obwegeser, J.A.: Factors influencing survival of free-flap in reconstruction for cancer of the head and neck: A literature review. *Microsurgery* **30**, 242–248 (2010).
28. Hirakawa, H., Hasegawa, Y., Hanai, N., Ozawa, T., Hyodo, I., Suzuki, M.: Surgical site infection in clean-contaminated head and neck cancer surgery: Risk factors and prognosis. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology DOI: 10.1007/s00405-012-2128-y* (2012).

IV.

Neonatalis Intenzív Centrumunkban jelentkező széles spektrumú béta-laktamáz termelő kórokozók halmozódása miatt hozott intézkedéseink, azok eredménye és fenntartása

Dr. Patyi Márta, Varga Éva, Tóth Zsuzsanna

Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kórházhigiénés Osztály, Kecskemét

A széles spektrumú béta-laktamáz termelő bélbaktériumok gyakorisága rohamosan emelkedik a világban. Egyre nagyobb gondot jelent a baktériumnak koraszülöttök vastagbelében való tünetmentes hordozása. E kórokozók megjelenésével szinte minden Neonatalis Intenzív Centrum (NIC) küszködik. Mivel nincs egységes útmutatás arra, hogy hogyan tudnának csökkenteni ezen esetek előfordulását, minden kórházhigiénés központ a saját módszerével próbál küzdeni ellene. A Bács-Kiskun Megyei Kórházban tett intézkedések közzétételével, a hasonló probléma ellen harcoló kollégáknak szeretnénk ötleteket adni.

The occurrence of extended spectrum beta-lactamase producing bacteria is increasing rapidly in the world. Symptom-free colonic colonisation of these bacteria among premature infants poses a growing problem. Almost every neonatal intensive care unit affront an increasing number of these cases. Since there are no standardized guidelines on how to reduce the incidence of these cases, each hospital hygienic unit uses its own methods to solve this issue. Publishing the measures taken in the Bács-Kiskun County Hospital, we would like to give ideas to colleagues having similar problems.

BEVEZETÉS

Intézményünk Neonatalis Intenzív Centrumában (NIC) 2005. óta észleljük széles spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelő Gram-negatív bélbaktériumok előfordulását, döntően kolonizáció formájában. 2013 elején a becslt adatok alapján egyértelmű volt, hogy ebben az évben az előzőekhez képest nagyobb esetszám vátható, amennyiben nem történik lényeges változás. Ezért az orvosigazgatáson egyeztetések történtek két alkalommal, melyen a Gyermekgyógyászat, Szülészeti-Nőgyógyászat osztályok osztályvezető főorvosa és a kórházhigiénikus főorvos vett részt. Az egyeztetéseket követően intézkedési terv kidolgozására került sor.

ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

Az ESBL termelő kórokozók előfordulását 2005. óta követjük intézményünkben [1].

2013-ban még a kórház egyik legrégebbi épületében helyezkedett el a 12 férőhelyes NIC. Itt a betegútvonal egyirányúltott volt, az I-es kórterem felől az V-ös felé haladhatott csak. Ez azt jelentette, hogy a koraszülöttök felvétele az I-es vagy II-es kórterembe történt általában, és a IV-es III. V-ös kórterembe a várhatóan nemcsak hazaadható gyermekkel került. Infekció vagy visszavétel esetén a koraszülöttet a III-as kórteremben helyezték el, ahol minden külön ápoló személyzet volt biztosítva. A NIC területén szinkódolt védőruházatban dolgoznak. A Gyermekosztályon tápszer-konyha, és a cumisüvegek számára saját hőlegsterilizátor van. minden új dolgozó számára felvételkor, és évente egyszer a már régebb óta kórházunkban dolgozó munkatársaknak is kézhigiéné és multirezsistens kórokozó téma körben kötelező kórházhigiénés oktatást nyújtunk. A kórtérmeiben kézfertőtlenítőszerek és papírtöröl adagolók biztosítottak. Hetente történik inkubátor fertőtenítés, az arra kijelölt külön helyiségen. A koraszülöttetőkhöz érkező édesanyák, az erre kialakított helyiségen, kórházi tisztta hálóingbe öltöznek át és kézfertőtlenítés végeznek.

A hasonló témaúr írt szakirodalmi cikkek alapján kiemelésre érdemesek az alábbi megállapítások, tények:

- a várandósok ESBL termelő törzseket hordozhatnak tünetmentesen, ez például Argentinában 5,4%-ban fordul elő [2];
- anya hüvelyi ESBL hordozása átvihető újszülöttjére [3];
- országoknál nagy eltérések lehetnek az ESBL kolonizáció előfordulásában NIC-ekben, ez Ecuadorban például 55% [4];
- járvány esetén a kontakt és kohorsz izolálás, a felvétel megszorítása, folyamatos fertőtlenítés, oktatás és rendszerez szűrővizsgálatok bevezetése hatékony [5].

Tapasztalataink és a fentiak alapján az Igazgatás által biztosított anyagi keret és a dolgozók együttműködése mellett az alábbi intézkedések bevezetésére került sor a NIC-ben:

- a NIC dolgozói számára kézhigiénés és személyi higiénés oktatásokat szerveztünk, visszatérő jelleggel
- Kb. 3 havonta rendszeres, III. klúrülés esetén azonnali zárófertőtlenítés történt a kórtérmeiben, melynek része a csaptelepeknél a szifonok szétszedése és fertőtlenítése. Ez utóbbita azért került sor, mert 2013-ban 72 környezet tisztasági minta levétele során 6 lett pozitív, és egy esetben az inkubátor fertőtlenítő helyisége mosdókagyló szifonjából tenyészett ki ESBL termelő kórokozó.

INFÉKCIÓKONTROLL

- Higiénés protokolt dolgoztunk ki a szifon fertőltenítési munkafolyamatára, melyet a Műszaki osztállyal is egyeztettünk.
- Bevezettük, hogy a kórházhigiénés kollégák a cumik és cumisüvegek sterilizálási munkafolyamatát rendszerezzen ellenőrzik.
 - Filtrálos típusú vízsűrőket helyeztek fel a csapokra és ezek 2 hetenkénti cseréjét is elindították.
 - Kis kiszerekelt tápszereket szereztek be, ezáltal a helyi készítés megszüntethetővé vált.
 - A saját anyatej pasztörizálását megszüntettük. Az édesanya saját frissen fejt tejét a koraszülött azonnal megkapja, vagy a korábban lefejt tejet hűtőszekrényben tároljuk maximum 24 óráig, és étetéskor testhőmérsékletre melegítjük.
 - Korlátozták az osztályos orvosok az antibiotikum használatot (Az empirikus alkalmazásra használt ampicillin + amikin töltása törént ampicillin-gentamicinre, a kitenyésztett ESBL termelő kórokozók érzékenysége alapján.)
 - Új inkubátorokat állítottunk be, új inkubátor fertőltenítő-szer bevezetése mellett.
 - Betegenkénti vízmelegítők beszerzése történt (Használat után nem tartható bennük a víz. Hetente, illetve szükség esetén vízkömentesítendők.)
 - Megszüntettük a csapvízzel történő betegfürdetést, betegfürdető kendőkre tértünk át átmenetileg. Ezt azonban rövid kipróbálás után leállítottuk, mert száritotta a koraszülöttök bőrét.
 - NIC-be felvételkor, majd 2 hetente +/- 2 nap széklet vagy anorektális szűrést indítottunk ESBL termelő kórokozóra.
 - Bevezetésre került a kenguruztatás, mely a szülő és gyermek közötti bőr-bőr kontaktust jelenti. Ez bizonyítottan segíti a normál flóra kialakulását a koraszülöttnek.
 - minden koraszülött számára egyéni hőmérő beszerzése történt, melyet távozás után a család hazavilhet.
 - EFRIR PIC eszközhasználati surveillance-t végeztünk 2013.10.01.-2014.03.31. között az osztályon.
 - Átkötözés az új A PÓLUS épületbe 2014. október 6-án megtörtént.

2013.06.23.-án egy tünetmentes várandós anya széklet Escherichia coli ESBL pozitívítása igazolódott, kontakt szűrés kapcsán. 07.15.-én megszületett koraszülöttje, akinek 07.22.-én levett széklet szűrése is pozitív lett, Klebsiella pneumoniae ESBL ténylegesen pozitív volt. Emiatt fontosnak tartottuk, hogy a Terhospatalón és a Szülészetben is tegyünk lépéseket. Ezek az alábbiak voltak:

- Terhospatalón 2 kóterem kijelölése történt meg, ahol a koraszülöttök édesanyáit helyeztük el.
- Koraszülés napján az édesanyától anorektális törlés vagy széklet minta formájában ESBL termelő törzs irányába szűrővizsgálatot küldünk.

- ESBL pozitív édesanya esetén külön, személyre szóló kórházhigiénés és védőruházat használat oktatás került bevezetésre.

ERedmények

2013. október 01.-2014. 09.30. között 335 édesanya szűrésére került sor a koraszülés napján. Köztük 10 esetben igazolódott tünetmentes ESBL termelő törzs hordozása a vastagbélben. Ez 2,98%-os kolonizációs aránynak felel meg. 2013. októberétől a 10 ESBL vastagbél kolonizált édesanya egy koraszülöttje sem volt pozitív NIC felvételkor, ill. a bennefektív alatt sem volt azaz.

2013.10.20. -2014.10.31. között 1 behurcolt ESBL kolonizáción túl új kolonizációs eset nem volt a NIC-ben.

2014.09.02.-án azonban egy édesanya 12. gondozatlan ikerterhességeből, 32. hétre, 1490 g-mal, Gemini A magzat született, Apgar 1-7-8-as értékekkel. Felvételi napján anus-törles, gyomorosmol folyadék, fül minták mikrobiológiai szűrése negatív lett. 09.12-én véres széklet jelentkezett nála, röntgen felvétel necrotisált enterocolitisigazolt, székletből Enterobacter sp. ESBL termelő törzs tenyészett ki. Ez az eset sajnos nosocomialis infekciónak felel meg. Kontroll anustörlesek 09.16-án és 10.07-én negatív eredményt adtak. 10.13-án gyógyultan otthonába távozott. Ikeresztvére, édesanya és kontaktjai ESBL termelő törzs irányába végzett szűrésel negatív lették.

2011-ben 29 esetben, 2012-ben 30 esetben, 2013-ban 56 esetben, 2014.01.01.-10.31. között az előbbieken ismertetett 2 esetben kaptunk ESBL pozitív mintát.

KÖVETKEZTETÉSEK

A fenti eredmények bizonyítják, hogy a három osztály munkatársainak összefogása és az Igazgatás által nyújtott anyagi támogatás eredményeképpen, az ESBL termelő törzsek okozta kolonizáció száma lényegesen csökkent intézményünk Neonatalis Intenzív Centrumában.

Továbbiakban célunk az elérte eredmények megtartása.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenképpen köszönöm jár az Igazgatás által nyújtott anyagi támogatásért; a Gyermekgyógyászat és a Szülész-Nőgyógyászat osztályvezető főorvosainak és főnövéreinek, a NIC részlegvezető főorvosának azért, mert hitték abban, hogy lesz eredménye a megkezdett munkának és aktívan hozzájárultak saját ötleteikkel és gondolataikkal a probléma megoldásához; és természetesen a NIC, Terhospatalón és Szülészet minden dolgozójának, amlért együttműködték velünk, és elviselték a gyakori kórházhigiénés jelenlétet.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Patyi M: A széles spektrumú béta-laktamáz termelő kórokozók, mint egy újabb kórházhigiénés problémakör intézményünkben, Infekció & Infekciókontroll 2009, 1, 59-66.
- [2] Villar H E, Aubert V, Basenri M N, Jugo M B: Maternal carriage of extended – spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates in Argentina, Journal of Chemotherapy, 2013, 25(6), 324-7
- [3] Tschudin-Sutter S, Frei R, Battagay M, Hoesli I, Widmer A F: Extended Spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* in Neonatal Care Unit, http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/11/10-0366_article.htm
- [4] Nordberg V, Peralta A Q, Giske C G, Iversen A, Banegas T G, Ochoa E, Navér L: High proportion of ESBL-carriers among neonates in a tertiary hospital in Ecuador, 1st Global Forum on Bacterial Infections: Balancing Treatment Access and Antibiotic Resistance, 2011, 3 – 5 Oct 2011- poszter
- [5] Giuffrè M, Cipolla D, Bonura C, Geraci D M, Aleo A, Di Noto S, Niciforo F, Creollo G, Mammina C: Outbreak of colonizations by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type 131 in a neonatal intensive care unit, Italy, Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2013, 2:8 doi:10.1186/2047-2994-2-8

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Patyi Márta 1990-ben végzett a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Karán általános orvosként. Ezután 17 évig a Kiskunhalasi Semmelweis Kórház Felnőtt Ferző Osztályán dolgozott, ahol ferző betegségekből és



Varga Éva a gimnázium elvégzése után 1987-ben a Kecskeméti Egészségügyi Szakkollában végzett, általános ápoló és általános asszisztensként. 1996-ban Kecskeméten, a Szent-Györgyi Albert Egészségügyi Szakközépiskolába szerzett felnőtt szakápoló, majd Budapesten, az Egészségügyi Szakképző és Továbbképző Intézetben, klinikai szakápoló (epidemiológiai



Tóth Zsuzsanna 2001-ben végzett, a Széchenyi István Egyetem diplomás ápoló szakán. 2002 márciusa óta a Bács-Kiskun Megyei Kórház Kórházhigiénés Csoportjának munkatársa. 2010-ben Epidemiológiai szakápoló kés-

belgyógyászatból szerzett szakvizsgát. 1997-ben másodálásban kórházhigiénikus orvos, majd 1999-től főorvos. 2007-től a Bács-Kiskun Megyei Kórház Kórházhigiénés osztályát vezeti. 2014-ben letette a megelőző orvostan és népegészségtan szakvizsgát is.

szakápoló) képzést 1999-ben. 2001-2005 között végezte el a Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Főiskolai Kar, Közegészségügyi-Járványügyi felügyelő szakot. 1984-1985-ben Izsák község körzeti fogászatán képesítés nélküli asszisztens, majd 1985-1987-ig a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, 1. belgyógyászati osztályon ápoló, 1987-1995 között KAIBO ápoló volt. 1995 óta a Kórházhigiénés osztály Kózegészségügyi járványügyi felügyelője.

pesítést szerzett. Az eltelt 8 év alatt 5 cikke jelent meg szakmai folyóiratokban. 2009-ben a Magyar Infekciókontroll Egyesület XIII. kongresszusán, a szegedi és a pécsi egyetem munkatársaival közösen végzett felmérés eredményeit bemutató előadással Dr. Kende Éva díjat nyert. A Magyar Infekciókontroll Egyesület tagja.

IV. Infekciókontroll Konferencia

2015. október 14-15. szerda-csütörtök

Helyszín: Best Western Hotel Hungaria
1074 Budapest, Rákóczi út 90.



V.

Patyi Márta¹ – Varga Éva¹- Svébis Mihály²:

Probléma baktériumok előfordulása intézményünkben

1-Bács-Kiskun Megyei Kórház Kórházhigiénés Osztály, Kecskemét

2- Bács-Kiskun Megyei Kórház Főigazgatás, Kecskemét

Elérhetőség: 6000. Kecskemét, Nyíri út 38., patyim@kmk.hu, 76/516-732

Absztrakt

Probléma baktériumoknak a nehezen kimutatható és kezelhető kórokozókat tartjuk. Ezek közé általában a multirezisztens törzsek mellett a *Clostridium difficile* sorolják. Kórházhigiénés surveillance módszerrel 1996-2014 között, a Bács-Kiskun Megyei Kórházban összegyűjtött, ezen csoportba tartozó kórokozó által fertőzött 3445 beteg adatait elemeztük. Az évenkénti esetszámok, incidencia, szakmacsoportok szerinti előfordulás, az esetek higiénés besorolása, a kolonizáció, ill. infekció szerinti bontás és a leggyakrabban okozott kórképek kerültek feldolgozásra. Az egyre növekvő összesetszám felhívja a figyelmet arra, hogy várhatóan emelkednek az izolálási, fertőtlenítőszer és antibiotikum terápiás költségek ezen betegcsoport ellátása kapcsán.

Kulcsszavak

surveillance, probléma baktériumok

Title : Occurance of problem bacteria in our hospital

Abstract

Problem bacteria are pathogens which are difficult to detect and the infections caused by them pose a challenge. Multiresistant bacteria and *Clostridium difficile* belong to this category. Using hospital hygienic methods we analized the data of 3445 patients, infected or colonized with these bacteria in Bács-Kiskun County Teaching Hospital between 1996-2014. The annual number of cases, incidence, occurance in different medical professional groupings, the hygienic type of cases, colonization or infection and the most frequent diseases caused by these pathogens were processed. The increasing number of cases brings attention to growing costs of isolation, disinfection and antibiotic treatment related to these patients

Keywords

surveillance, problem bacteria

Bevezetés

A folyamatos prospektív surveillance tevékenység alatt kórházi körülmények között, a kórházi ellátással összefüggő, a nemzetközi irodalomban healthcare-associated infection (HCAI) névvel jelölt körképekkel kapcsolatos adatok aktív gyűjtését értjük. Ezen adatok az adott betegség, ill. az őket okozó kórokozók incidenciájára, epidemiológiájára vonatkoznak és lehetőséget teremtenek a rendszeres elemzésre, melynek eredményeképpen terjedésük megelőzése érdekében preventív módszerek kidolgozására kerülhet sor. Surveillance tevékenység történhet retrospektív vagy prospektív módon. Lehet folyamatos, hosszabb idejű tevékenység, de végezhető pont-prevalencia vizsgálat formájában is, amikor egy rövid időszakot jelölünk ki a vizsgálat tartamának. Kiterjedhet az adott kórház vagy osztály összes betegére, de irányulhat egy kiválasztott fertőzésre is [1]. Ritkábban egy konkrét beteg kontaktjainak felderítése is lehet a célja, amely betegség nemcsak kórházi eredetű, hanem behurcolt fertőző betegség is lehet.

A HCAI-k kórokozóiként egyre nagyobb gondot jelentenek a probléma baktériumok. Ezen kórokozók közé a nehezen kimutatható, azonosítható és kezelhető kórokozók tartoznak [2]. Az 1974-83. között zajló „Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control” (SENIC) programban több mint 4000 kórház vett részt. A legfontosabb megállapítása az volt, hogy a HCAI-k kb. 30 %-a megelőzhető és ez a megelőzés a legjobb módszer a számuk csökkentésére. Ez azonban folyamatos surveillance tevékenységet igényel, jól képzett infekciókontroll szakemberek bevonásával. A program ideje alatt kb. 750.000 HCAI-t sikerült megelőzni, ami az akkori árakon 1 milliárd dollár megtakarítását jelentette csak az Amerikai Egyesült Államokban [3]. Hazánkban 1988-ban közölték az első ilyen témaúj cikket [4].

Alkalmazott módszerek

A kórházhigiénés munkánk során alkalmazott mikrobiológiai lelet alapú surveillance alapján a Bács-Kiskun Megyei Kórházban az alábbi probléma baktériumokról gyűjtünk adatokat: 1996-tól methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), 2005-től széles spektrumú béta-laktamáz termelő *Enterobacteriaceae* (ESBL),

2006-tól a multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* (MPAE), 2010-től a multirezisztens *Acinetobacter baumannii* (MACI), 2012-től a karbapenem rezisztens *Enterobacteriaceae* (CRE), 2013-tól a vancomycin rezisztens *Enterococcus faecalis* (VRE), 2014 óta karbapenemáz termelő *Enterobacteriaceae* (CPE). A rendelkezésre álló dokumentáció alapján, a megjelölt időpontok a kórokozóknak az intézményünkben történő első megjelenés idejét jelzik. Az említettek összefoglalóan multirezisztens kórokozó (MRK) néven is ismertek. Ezen baktériumok mellett mindenkorban figyelmet érdemel még a *Clostridium difficile* (CD) és az általa okozott *Clostridium difficile* infekció (CDI) is, melyről 2008 óta vannak adataink.

Surveillance tevékenységünk sikerét nagymértékben befolyásolja a levett mikrobiológiai minták száma.

A fenti kórokozóval kolonizált vagy fertőzött beteg azonosító adatain túl, a mintát beküldő osztály, a minta típusa, kolonizáció vagy infekció ténye, ill. a behurcolt vagy HCAI diagnózis szerinti besorolás minden esetben rögzítésre került.

A vizsgált 19 év adataiból deszkriptív statisztikai elemzést végeztünk.

Módszerek

Vizsgálatunk során az alábbiakat végeztük el:

- az adott típusú MRK intézményünkben történő első megjelenésétől kezdve az esetszámok nyomon követése;
- a behurcolt és HCAI esetek elkülönítése;
- a kolonizációs és infekciós esetszámok feltárása;
- az adott MRK-ra jellemző minta típusok és osztályok meghatározása;
- az újonnan megjelenő kórokozók alapján a szükséges protokollmódosítások, betegtájékoztatók elkészítése.

Eredmények

1996.01.01. és 2014.12.31. között 3445 beteg anyaga került be a probléma baktérium csoportba (I. táblázat). Gyakorisági sorrendben: 42,1%-ban ESBL termelő Enterobacteriaceae, 33,2%-ban MRSA, 21,0%-ban CD, és 2,8%-ban MPAE. A MACI, CRE, VRE és CPE előfordulása együtt 0,9% volt. 1996-ban 33 MRK (akkor még csak MRSA) eset volt, amely 2014-ben már 559-re emelkedett, ez csaknem 17-szeres növekedés.

A vizsgált időszakban 1145 MRSA eset fordult elő, a II. táblázatban és az 1. és 2. ábrán ezek megoszlása látható. Új eseteknek a kórházi felvétel után 48 órán túl jelentkező HCAI-kat tekintettük; ismertnek pedig a már nyilvántartásunkba bekerült, pozitív beteget vettük. Behurcolt esetként definiáltuk azokat a felvételre került betegeket, akik pozitív eredménnyel érkeztek vagy a felvételt követő 48 órán belül levett mintából tenyészett ki a kórokozó.

Az MRSA esetében 2005 volt az első év, amikor az esetszám 80 fölé emelkedett. Ebben az évben volt a legtöbb új eset is, amely 60 volt az azévi 86-ból. 2002. és 2013. között az esetszám tovább emelkedett. 2013-ban volt a legmagasabb az ismert esetek száma, 33 az éves 116-ból, amely 28,4%-ot jelentett. 2014-ben az előző évihez képest 17%-kal kevesebb eset volt. Ugyanakkor ebben az évben volt a legtöbb ambuláns eset, 27 fő: 28,1%. A 2014-ben észlelt 30 új eset az előző évi 53-hoz képest 43%-os csökkenésnek felel meg. Az 1-es ábrán látható adatok alapján megállapítható, hogy tavaly az új és ismert esetek száma csökkent, a behurcoltaké és járóbetegéké viszont nőtt. Ebben ez évben volt a legtöbb behurcolt eset is (31 fő), amely 32,2%. Grafikonon ábrázolva (1. ábra) jól látható az új esetek számának csökkenése és a behurcolt, ambuláns betegek számának növekedése. A levett MRSA pozitív minták számáról 2005. és 2014. között vannak adatok. Ezen 10 év alatt összesen 1874 pozitív eredmény született. Mivel egy betegnek több helyről is származhat pozitív eredménye, ezért a mintaszám magasabb, mint az esetszám. Ezen adatok a mintát levevő osztály alapján csoportosítva láthatók a II. táblázatban. A belgyógyászati jellegű csoportba a belgyógyászati osztályok, az ideggyógyászat és a bőrgyógyászat került. A sebészeti jellegű csoportba a sebészettel, az idegsebészettel, a traumatológiát, az ortopédiát, a szemészettel, a fül-orr-gégészettel és a szájsebészettel soroltuk. Az intenzív kategóriába a felnőtt és a Perinatalis Intenzív Centrum (PIC) tartozott. Mivel a Speciális rehabilitációs osztályra gyakran kerülnek HCAI-s betegek, ezért azt külön vizsgáltuk. Legtöbb, 373 esetben kolonizáló flóraként jelent meg a kórokozó, amely 54,5%. Az általa kiváltott gyakoribb kórképek: 153 sebfertőzés (22,4%), 10 bőr-, lágyrészfertőzés (1,2%) és 92 sepsis (13,5%). A 2. ábrán az 1.000 ápolási napra számolt bentfekvő betegek incidencia adatai láthatók. A vizsgált időszakban 4 járványt és egy pseudojárványt okozott a kórokozó, melyek részleteit korábbi publikációnkban már közöltük [5.].

Az ESBL termelő törzsek intézményi megjelenésétől 10 év telt el, ezen időtartam alatt összesen 1452 esetre derült fény (3. ábra). Az első esetek 2005-ös megjelenése után 2008 és 2011 között lassú növekedés történt. 2012-ben ugrásszerű, hirtelen emelkedés jelentkezett, annak ellenére, hogy járványt nem észleltünk. 2011-től jelentős a behurcolt esetek száma is. 2012-ben megjelentek a visszatérő, már ismert betegek. 2014-ben 37,7%-os csökkenés következett be. 2005-től 2014-ig összesen 1985 db ESBL pozitív mintát találtunk (III. táblázat). Leggyakrabban a belgyógyászati jellegű osztályokon fordult elő ezen kórokozó típus, de jelentős volt a PIC-ben való megjelenése is. A bentfekvő betegek között 976 új eset volt, ebből 794 volt kolonizáció, amely 81,4%-nak felelt meg. Hasüregi infekció 76 esetben (7,8%) fordult elő. A kórokozó által okozott kórképek a következők voltak: 68 húgyúti fertőzés, 4 cholangitis, valamint 1-1 endometritis, necrotisalo enterocolitis, peritonitis és vaginitis. 47 esetben sepsist diagnosztizáltak, ez 4,8%-nak felelt meg. 59 betegben más kórképekért volt felelős, pl. decubitus fertőzés, pneumonia, sebfertőzés. A kitenyészett törzsek betűrendben a következők voltak: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter amalonaticus*, *Esherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*. Az incidencia változása látható a 4. ábrán. A PIC-ben 10 év alatt 207 esetben fordult elő ESBL termelő kórokozó. Összesen háromszor észleltünk infectiot; 204 esetben, azaz 98,5%-ban kolonizáció fordult elő (IV.táblázat). Kórházunk Szülészeti Osztályán 2013.10.01. és 2014.09.30. között 335 édesanya széklet vagy anorektalis törlési mintájának ESBL szűrésére került sor a koraszülés napján. Közülük 10-nél igazolódott tünetmentes ESBL termelő törzs hordozása a vastagbélben; ez 2,98%-os kolonizációs aránynak felel meg. 2013. októberétől a 10 ESBL vastagbél kolonizált édesanya koraszülöttjei nem voltak pozitívak a PIC felvételkor, ill. a bennfekvés alatt sem váltak azzá.

Az első MPAE törzset 2006-ban izolálták, azóta 97 eset fordult elő; ezek megoszlása látható a V. táblázatban. A 2009-2010. között lefagyasztott MPAE törzsek közül 19 db-ot (10 2009-ből és 9 2010-ből) sikerült újra leoltani 2011-ben. Ezek fágtipizálását utólagosan elvégezték az Országos Epidemiológiai Központban, ahol a minták között azonos fágtípusút nem találtak. A 2006-2014. években a bentfekvő betegek körében MPAE okozta járvány nem volt. 126 db MPAE pozitív mintát találtak; a kórokozót vizeletből, sebváladékból, haemoculturából és bronchus váladékból izolálták. A VI.

táblázatban szakmacsoportok szerinti bontásban láthatóak a pozitív minták. A kórokozó a bentfekvő betegek között az alábbi kórképeket okozta: 4 sebfertőzés, 3 urogenitalis tractus fertőzése, 7 sepsis, 2 alsó légúti fertőzés, 1 cholangitis. 80 esetben kolonizáló flóraként jelent meg, ez 82,5%-nak felelt meg.

A MACI 5 éve van jelen intézményünkben. Ezen időszak alatt 15 beteg 33 mintájából tenyészett ki (VII. táblázat). Járóbetegben nem fordult elő. A 33 mintából 22-t a felnőtt Intenzív Osztályon (66,7%) vettek le. 8 esetben okozott infectiot és 7 esetben kolonizációt. Az infekciók megoszlása: 6 sepsis, 1-1 alsó légúti és húgyúti fertőzés. A kórokozó az alábbi helyekről tenyészett ki: bőr, bronchus váladék, drain, haemocultura, hasűri váladék, kanül, köpet, orr, sebváladék, torok, trachea váladék és vizelet.

CRE pozitív eredményt 3 éve kaptunk először. Összesen 6 beteg 10 mintájából tenyészett ki: tracheából és orrból 1-1 alkalommal, haemoculturából kétszer, székletből hatszor. 2012-ben egy alkalommal sepsist okozott. A többi esetben kolonizációt észleltünk.

Egy alkalommal rutin dolgozói kéztisztasági mintából tenyészett ki CPE, *Aeromonas hydrophyla*. A dolgozó panaszmentes volt, széklet szűrése CPE-re negatív eredmányú lett.

VRE 2013-ban egy egyetemi intézményből, VRE okozta sebfertőzéses eset kapcsán került behurcolásra. Összesen 5 beteg 10 mintájából tenyészett ki. Ezek megoszlása: 2 haemocultura, 2 sebváladék, 2 hasűri váladék, 4 széklet. 2 osztályon, a felnőtt Intenzíven és az Invasiv Cardiologián fordult elő eddig. 2 sepsist, egyszer sebfertőzést, valamint 2 esetben kolonizációt okozott.

2008. és 2014. között 724 CDI eset fordult elő (5. ábra). 2009-ben 14, majd a következő évben 117 eset volt, amely 836%-os növekedés. 2012-től a növekedés lelassult. 456 eset (63%) a belgyógyászati jellegű osztályokon fordult elő, ahol magasabb az antibiotikum felhasználás, mint a sebészeti jellegűken (VIII. táblázat.) Incidencia adatok láthatók a 6. ábrán. A recidivák követése nehezen megvalósítható, ha nem történik meg a beteg visszavétele a kórházba. 2011-ben 3, 2014-ben 19 esetben találtunk ilyen esetet, amelynél a valós szám biztosan magasabb. A behurcolt esetek száma 2012-től jelentős. A vizsgált időszakban 3 járvány zajlott: az első 2012.02.29-04.14. az egyik belgyógyászati osztályon, 18 beteget érintve. A 2. járvány másik belgyógyászati osztályunkon 5 betegre kiterjedve 2012.12.28-án kezdődött és 2013.02.06-ig tartott. A 3.

járvány időszaka 2014.01.03-03.16., az első járványban már 2 évvel korábban érintett belgyógyászaton. Ekkor 24 beteget regisztráltunk. A fágtipizálási vizsgálatok mindenáron esetben az 027 fágtípusú törzs jelenlétét igazolták.

Megbeszélés

A penicillin felfedezése után átmenetileg a bakteriális fertőzések jól kezelhetőnek tűntek mindaddig, míg 1961-ben az első béta-laktamáz termelő MRSA törzs identifikálásra nem került. A methicillinnel szembeni rezisztencia mellé még makrolidokkal, linkozamidokkal, aminoglikozidokkal és kinolonokkal szemben is ellenállóvá vált a kórokozó. [5]. Emiatt a glycopeptideket (vancomycin és teicoplanin) alkalmazták az MRSA fertőzések kezelésére mindaddig, míg 1996-ban le nem írták a glycopeptidekre mérsékeltén érzékeny *Staphylococcus aureus* (GISA) törzseket [6], amelyek a vancomycin rezisztens *Staphylococcus aureus* (VRSA) törzsek elterjedésével fenyegettek. Hazánkban az első VISA törzs 2006-ban jelent meg [7].

A béta-laktamázok megjelenése után az ESBL termelést közölték [8.]. Ezen béta-laktamázok a penicillinek mellett a 3. generációs cefalosporinokat (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) is elbontják. Leggyakrabban az *Enterobacteriaceae* csoport tagjaiban találhatók meg, főleg a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* és *Proteus mirabilis* fajokban.

A *Pseudomonas aeruginosa* intrinsic rezisztenciával rendelkezik az antibiotikumok széles körével szemben: aminopenicillininek, 1. és 2. generációs, valamint a szájon át adható 3. generációs cephalosporinok, trimetoprim+sulfametoxazol és makrolidok. Ezek mellé szerzett rezisztencia mechanizmussal ellenállóvá válhat a 3. generációs parenteralis cefalosporinokkal, karbapenemekkel, fluorokinolonokkal és aminoglikozidokkal szemben is, ezáltal MPAE-vá válva [9,10].

Az *Acinetobacter* sp. esetében az 1970-es évektől vált ismertté, hogy a vele szemben korábban hatásos aminopenicillinekkel, 1., 2. és 3. generációs cefalosporinokkal, aminoglikozidokkal, chloramphenicollal és tetracyclinekkel szemben rezisztenssé vált. Emiatt egyre gyakrabban imipenemmel kezelték az általa okozott infekciókat, mindaddig, míg ezen karbapenemmel szemben is megjelent ellenálló képessége [11.]. Ez is egyik oka annak, hogy napjainkban a colistin kezelés reneszánszát éljük.

A fokozott karbapenem felhasználás eredményeképpen megjelentek a CRE és CPE törzsek. Elsőként a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) került leírásra [12].

Ezen kórokozók a normál flóra károsodása miatt tünetmentesen megtelepedhetnek a betegek, hozzáartozók és dolgozók szervezetében, ahol szaporodnak, a környezetbe ürülhetnek, és fertőzés forrásául szolgálhatnak.

A Gram-pozitív kórokozók közé tartozó MRSA, VISA és VRSA törzsek jellemzően az orr, torok, bőr régiójában, ezzel szemben a Gram-negatív ESBL termelő bélbaktériumok, a CRE és CPE törzsek a vastagbélben találhatók meg kolonizáló flóraként.

Abban az esetben, ha HCAI-t hoznak létre, akkor azok általában súlyos, gyakran életet veszélyeztető infekciók, pl. pneumonia, sepsis.

A MRK-k a normál flóra károsodása miatt tünetmentesen megtelepedhetnek nemcsak a betegek, de hozzáartozóik és a dolgozók szervezetében is. Ott elszaporodva, majd a környezetbe kerülve fertőzés forrásául szolgálhatnak.

Ezen probléma baktériumok előfordulására hajlamosít többek között a tartós, vagy ismételt kórházi kezelés, intenzív osztályos ellátás; a széles spektrumú antibiotikum, steroid vagy kemoterápia; a koraszülöttek, az idős kor; a sérült immunrendszer, a bőr folytonosságának hiánya, az alultápláltság, az állandó húgyúti katéter viselése [2,3,8,9,11-12.].

Az OEK a vizsgálatunkba bevont időszak végéig (2014.december 31-ig) csak az MRSA és CDI téma körben adott ki módszertani levelet. Ezért a hazai kórházakban ezen időpont előtt az egyéb MRK-k irányába végzett szűrővizsgálatok meglétét, vagy azok teljes hiányát a helyi kórházhigiénés protokollok szabályozzák. Emiatt az egyes intézmények adatai nem összehasonlíthatók, mert ott, ahol nem történik szűrővizsgálat természetesen az esetszám is jóval kedvezőbb, mint ott, ahol azokat elvégzik.

Hazai MRK adatok az OEK felé történő kötelező jelentési rendszerből származnak, ahova 2004. óta a MRSA, VRE, ESBL termelő Enterobacter spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., MACI, MPAE, 2011-től a CRE jelentendő [14.].

Az USA MRK adatait 2013-ban a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) jelentette meg [15]. 2015-ben a Healthcare-associated Infections (HCAI) Progress Reportban a 2 évvel korábbihoz képest a HCAI-k számában csökkenést közöltek. Ez 2008. és 2013. között a centralis katéterhez kapcsolódó véráram fertőzés esetében 46%-nyi, a sebfertőzések között ugyenezen időszak alatt 19 %-nyi volt [16]. Növekedést, 6 %-ot találtak azonban 2009-2013. között a húgyúti katéterhez társult fertőzések számában.

Ezen adatok a megfelelő antibiotikum politika és a kórházhigiénés szabályok betartásának fontosságára hívják fel a figyelmet.

Intézményünkben az összes mikrobiológiai minta száma 2012. óta nő (IX. táblázat). Az 1000 ápolási napra viszonyított HC szám ezen időszak alatt 8,8-10,0 között mozgott. Az European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) által 2011-ben kiadott tájékoztató szerint ez az utóbbi érték pl. Bulgáriában 7,5, Ausztriában 14,1, Irországban 46,7, Olaszországban 91,3 volt [17].

A CDC 2013-as adatai szerint az USA-ban évente a MRK-k minimum 2049442 megbetegedést és 23000 halálesetet okoznak [15].

Az egyre növekvő számú MRK és CDI jelenlétét jól jelzi kórházunkban, hogy az ezen mikróbák kezelésére használt antibiotikumok közül az imipenem, metronidazole, tigecycline, colistin DOT-ban számított felhasznált mennyisége nőtt 2012-2014. között. A vancomycin felhasználás a 2013-ban regisztrált csökkenés után 2014-ben ismételten emelkedett (X. táblázat).

Napjainkban az MRSA még mindig az egyik legfontosabb kórházi patogén [5]. Az USA-ban évente 80461 súlyos fertőzést és 11285 beteg halálát okozza a CDC adatai alapján [15]. 2011-2013. között az MRSA bacteraemiák számát azonban 8 %-kal tudták csökkenteni [16]. Intézményünkben 2014-ben mi is az esetszámok csökkenését értük el. Az ESBL termelő Enterobacteriaceae csoport tagjai az USA-ban évente 26.000 fertőzést, 1.700 beteg halálát okozzák. Egy fertőzés kezelése 40.000 \$ -ba kerül [15].

Az ESBL termelő kórokozók esetében a kolonizációs arány lényegesen magasabb, mint a MRSA esetén. A kórokozó leggyakrabban hasüregi infekciót okoz. Kórházunkban az előfordulásakor alkalmazott kórházhigiénés szabályok nem különböznek az MRSA-étől. A tünetmentes terhesek koraszülésének napján intézményünkben végzett szűrővizsgálatának 2,98%-os pozitivitása a kórokozónak a lakosság körében meglévő elterjedtségére utalhat. A PIC részlegünkön 2014-ben elért nagyfokú esetszám csökkenéshez az antibiotikum politika átgondolásától, új eszközök beszerzésén túl, a rendszeres oktatásokon és a kézhigiénés compliance növekedésén át vezetett az út. Óriási gondot jelent, hogy nincs dekolonizációs stratégia és a betegek felszabadításának módja nem egyértelmű. 2014. volt az első év, amikor a folyamatos esetszám növekedés megállt és intézményünkben csökkenést regisztráltunk.

Az MPAE az USA-ban évente 6700 fertőzést és 440 halálesetet okoz [15]. Ezen baktérium megjelenése miatt került vissza a minden nap használatba a colistin, amelyet korábban vesetoxicitása miatt már nagyon keveset használtak. A kórokozó 2008. óta van jelen intézményünkben, egyelőre nem jelentős esetszámot okozva.

A MACI az USA-ban évente 7300 fertőzést és 500 beteg halálát okozza [15]. Jelenleg kórházunkban a kórokozó a hazai és nemzetközi adatokhoz képest is kis számban fordul elő. A 7. ábrán látható, hogy a 2005-től kezdődő hazai nagyarányú növekedés ránk még nem jellemző [14]. 5 év alatt összesen 15 esetünk volt.

A CRE, CPE, mint az egyik legveszélyesebb kórokozók ismertek. Az ő esetükben is a kórházunk járványügyi helyzete egyelőre kedvező. Az összesen 3 év alatt észlelt 7 eset azonban arra hívja fel a figyelmet, hogy fel kell készülni ezen problémára is. Elterjedésük elleni egyik védekezésünk, hogy a carbapenem csoportba tartozó antibiotikumok felhasználását is antibiotikumterápiás protokoll szabályozza nálunk.

A VRE az USA-ban évente 20000 fertőzést és 1300 beteg halálát okozza [15]. A nálunk látott 5 eset alapján, ha olyan intézményből érkezik a beteg, ahonnan már kaptunk VRE pozitív beteget, felvételi VRE szűrést végzünk.

Az USA-ban évente 250000 CDI fertőzést és ebből 14.000 halálesetet regisztráltak [15], 2011-2013 között azonban 10 %-os esetszám csökkenést értek el [16]. Hazánkban a bejelentésre került esetszámok 2009. óta lényeges emelkedést mutatnak [18]. Nálunk 2008. óta van jelen a kórokozó. A 2011-ben észlelt robbanásszerű növekedés, azaz óta is évente növekvő esetszámok, valamint a három 027-es szerotípus okozta járvány arra hívja fel a figyelmet, hogy a kórokozó jelenleg az ESBL termelő Enterobacteriaceae csoport után a második legnagyobb probléma.

A fentiek alapján egyértelmű, hogy a világnak mindenkorban szüksége van új antibiotikumokra. A kutatások legkorábban az MRSA ellenes hatóanyagok irányába kezdődtek el, ezért vele kapcsolatban került piacra a legtöbb új szer is. Ilyen pl. az új cefalosporinok közé tartozó ceftaroline és ceftobiprole, a linezolid csoportba tartozó tedizolid, a telavancin, dalbavancin és oritavancin, valamint a sejtfal szintézis gátló teixobactin is. Az új cefalosporinok a bőr-lágyrészek fertőzésekben és pneumoniában, a telavancin a HCAI csoporton belüli pneumonia esetében használatosak [19-20.]. A Gram-negatív MRK-k és a CD ellenes szerek kutatása lemaradásban van. A CDI-k

terápiájában a széklet transzplantáció egyre elterjedtebb, és komoly kutatások folynak az immunterápia és a vakcináció terén is.

A vizsgált időszakban még csak az MRSA-ra és a CDI-re volt hazánkban módszertani levél, de a surveillance adatok egyértelműen igazolták kórházunkban egyéb MRK-k jelenlétét is, mely indokolta ezen témaörökben saját betegtájékoztatók, protokollok kialakítását. Az eredményekkel alá lehetett támasztani az intézményen belüli új eszköz beszerzéseket, s emellett szűrővizsgálatok bevezetésének szükségességét is. Az a tény, hogy a nagy felhevő terület és a más intézményekből áthelyezett esetek jelentős száma ellenére a hazánkban történő első kimutatás után intézményünkben bizonyos MRK-k csak évekkel később jelentek meg és kezdtek el terjedni, megítélésünk szerint azt jelzi, hogy a kórház antibiotikum politikája és higiénés szabályai és azok betartása hazai viszonylatban egyértelműen jónak tekinthetők.

Az MRK surveillance során észlelt egyre növekedő esetszámok előre jelzik a költségek várható növekedését (izolálás és antibiotikum terápia stb.) is. Emellett felhívják a figyelmet arra, hogy amennyiben nem lehet megoldani a betegek dekolonizálását, és a növekedés üteme nem lassul, akkor hosszú távon az izolálási szabályok betartása szintén egyre nehezebb lesz.

Irodalomjegyzék

- 1.Friedman C., Newsom W.: Surveillance. In: IFIC Basic Concept of Infection Control. Bonavia Offset printers. Malta, 2011. pp.41-56.
2. Barcs I.: Rezisztencia problémák-probléma baktériumok. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia. 2001.2.68-74.
3. Haley R.W., Quade D., Freeman H.E. et al.: The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. Am J Epidemiol. 1980.5.472-85.
4. Losonczy Gy. A nosocomialis fertőzések pénzügyi kihatásai. Népegészségügy. 1988.69.169-72.
- 5.Patyi M., Varga É., Kristóf K.: Curiosities of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survey- possibility of pseudo-outbreak and transmission to household contacts. Acta Microbiol Hung. 2011.2.135-144.
6. Livermore D.M.: Antibiotic resistance in staphylococci. Int J Antimicrobial Agents. 2000.16.3-10.
7. Tóth A., Kispál G., Ungvári E. et al.: First report of heterogeneously vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) causing fatal infection in Hungary. J Chemother. 2008. 20. 655-656
- 8.Paterson D.L., Yu V.L.: Extended-spectrum β -lactamases; a call for improved detection and control. Clin. Infect. Dis. 1999.29.1419-1422.
9. Lambert PA.: Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. J Roy Soc Med. 2002.95.22-26.

10. Vila J., Marco F.: Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram. Enferm Infec Microbiol Clin. 2010.28.726-736.
11. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996. 9.148-165.
12. Watkins R.R.,Bonomo R.A.: Increasing Prevalence of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and Strategies to Avert a Looming Crisis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013.6.543-545.
13. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J.:European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014. Suppl.2.1–26.
- 14.Országos Epidemiológiai Központ: Az egészségügyi ellátással összefüggő multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések hazai járványügyi helyzetéről Epinfo. 2013.20-21.217-223.
- 15.Centers for Disease Conrol and Prevention: Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>
- 16.Centers for Disease Conrol and Prevention: Healthcare-associated Infections (HAI) Progress Report, 2015.
<http://www.cdc.gov/HAI/progress-report/index.html>
- 17.European Center for Disease Prevention and Control: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011
http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f5ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=719)

18. Országos Epidemiológiai Központ: A Clostridium difficile fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről. Epinfo. 2011.4. különszám.4-48.

19. Ling L. L., Schneider T., Peoples A. J.: A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance Nature. (2015.) DOI:10.1038/nature14098

20. Holmes N. E., Howden B. P.: What's New in the Treatment of Serious MRSA Infection? Curr Opin Infect Dis. 2014.6.471-478.

LXXIII

I. táblázat MRK esetek száma 1996-2014 között /

Table I. Total number of MRB cases between 1996 and 2014

	MRSA	ESBL	MPAE	MACI	CRE	CPE	VRE	CD	Összes/ Total
1996	33	0	0	0	0	0	0	0	33
1997	55	0	0	0	0	0	0	0	55
1998	15	0	0	0	0	0	0	0	15
1999	6	0	0	0	0	0	0	0	6
2000	7	0	0	0	0	0	0	0	7
2001	5	0	0	0	0	0	0	0	5
2002	26	0	0	0	0	0	0	0	26
2003	37	0	0	0	0	0	0	0	37
2004	54	0	0	0	0	0	0	0	54
2005	86	26	0	0	0	0	0	0	112
2006	86	30	5	0	0	0	0	0	121
2007	75	21	0	0	0	0	0	0	96
2008	89	71	21	0	0	0	0	9	190
2009	77	88	22	0	0	0	0	4	191
2010	94	124	16	2	0	0	0	14	250
2011	99	165	7	1	0	0	0	117	389
2012	89	346	9	2	2	0	0	196	644
2013	116	358	4	3	4	0	1	169	655
2014	96	223	13	7	0	1	4	215	559
Összes/ Total	1145	1452	97	15	6	1	5	724	3445

II. táblázat A bentfekvő betegek MRSA mintáinak megoszlása szakmacsoportok szerint 2005-2014 között/

Table II. The distribution of the number of MRSA samples according to medical branches 2005 and 2014 (inpatient)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	összes	%
Belgyógyászati jellegű/ Internal	63	84	75	55	48	89	113	70	73	96	766	40,8
Sebészeti jellegű/ Surgical	22	20	37	50	17	27	36	28	41	44	322	17,2
Intenzív/ ICU	11	27	24	42	11	10	38	82	51	23	319	17,1
Speciális rehabilitáció/ Special rehabilitacion	103	34	23	55	34	51	41	39	35	52	467	24,9

LXXIV

III. táblázat A bentfekvő betegek ESBL termelő Enterobacteriaceae mintáinak megoszlása
szakmacsoportok szerint 2005-2014 között/

Table III. The distribution of the number of ESBL producing Enterobacteriaceae samples according to medical branches between 2005 and 2014

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Összes	%
Belgyógyászati jellegű/ Internal	15	11	21	20	60	74	83	233	206	107	830	41,8
Sebészeti jellegű/ Surgical	0	0	11	12	25	26	28	102	115	59	378	19,1
Felnőtt intenzív/ ICU	16	6	6	14	22	21	23	60	70	84	322	16,2
PIC/PIC	14	13	1	60	10	25	32	38	86	3	282	14,2
Speciális rehabilitáció/ Special rehabilitacion	8	1	0	9	11	22	18	42	44	18	173	8,7

IV. táblázat ESBL termelő Enterobacteriaceae által okozott fertőzések és kolonizáció megoszlása
2005-2014 között/

Table IV. Diseases and colonization caused by ESBL producing Enterobacteriaceae between
2005 and 2014

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Felső légúti fertőzés/ Upper respiratory tract infection	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enteritis/ Enteritis	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Kolonizáció/ Colonization	7	6	1	36	10	17	28	38	59	2
Összes/ Total	8	6	1	37	10	17	28	38	59	3

V. táblázat MPAE esetek megoszlása 2006-2014 között/

Table V. The number of MPAE cases in our hospital between 2006 and 2014

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Új/New	5	0	19	22	14	7	8	1	9
Behurcolt/Imported	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Ismert/Known	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Járóbeteg/Outpatient	0	0	2	0	2	0	1	1	2

VI. táblázat MPAE minták megoszlása szakmacsoportok szerint 2006-2014 között/

Table VI. The distribution of the number of MPAE samples according to medical branches between 2006 and 2014 (inpatient)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Belgyógyászati jellegű/ Internal	3	0	8	4	7	2	7	0	2
Sebészeti jellegű/ Surgical	0	0	4	6	7	2	0	0	2
Intenzív/ICU	0	0	16	8	8	1	0	0	7
Speciális rehabilitáció/ Special rehabilitacion	6	0	3	8	3	0	0	2	10

VII. táblázat MACI estek és minták megoszlása 2010-2014 között/

Table VII. The number of MRAB cases et samples in our hospital between 2010 and 2014

	2010	2011	2012	2013	2014
Esetszám/ Cases	2	1	2	3	7
Mintaszám/ Samples	2	1	2	11	17

VIII. táblázat CDI esetek megoszlása szakmacsoportok szerint 2008-2014 között/

Table VIII. The distribution of the number of CDI cases according to medical branches between 2008 and 2014 (inpatient)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Összes
Belgyógyászati jellegű	7	3	7	90	115	101	133	456
Sebészeti jellegű	2	0	1	6	30	21	29	89
Felnőtt Intenzív	0	0	0	4	7	4	5	20
PIC	0	0	1	0	0	0	0	1
Speciális rehabilitáció	0	1	0	8	2	3	2	16

IX. táblázat Mikrobiológiai mintavételi adatok 2012-2014 között/

Table IX. Laboratory information between 2012 and 2014

Év/ Year	Mikrobiológiai minták száma/ Total number of microbiological samples	Haemoculturak száma/ Total number of blood culture sets	Haemocultura szám/ 1000 ápolási nap/ Number of blood culture sets per 1000 patient days
2012	9264	2516	9,2
2013	10208	2669	8,8
2014	10923	3039	10,0

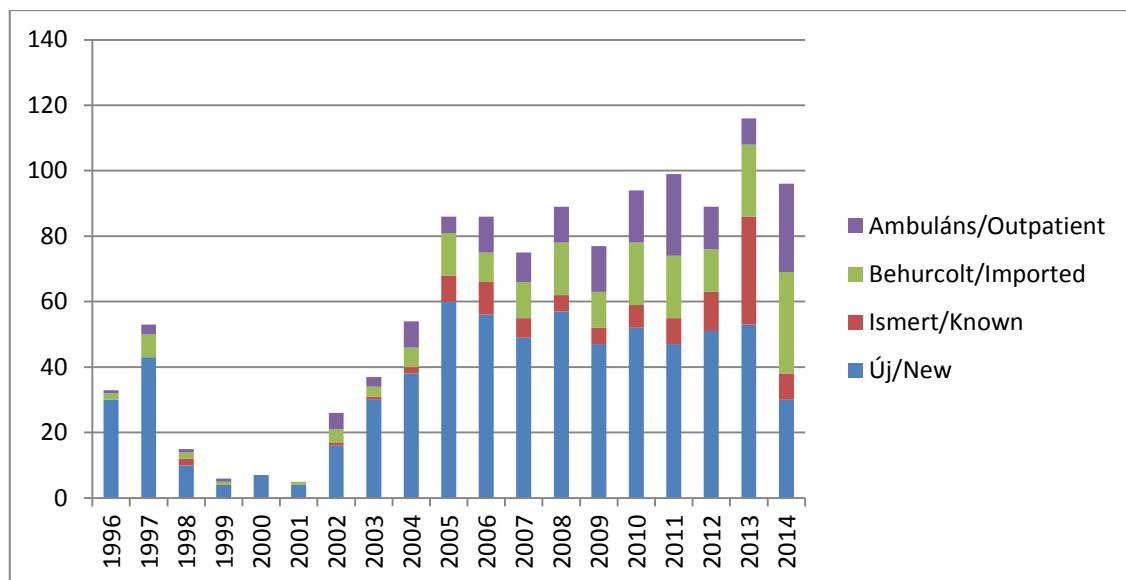
X. táblázat Néhány MRK kezelésre használt antibiotikum adatai DOT-ban intézményünkben

2012-1014 között/

Table X. Data of some antibiotics used again MRB bacteria in our hospital between 2012 and 2014

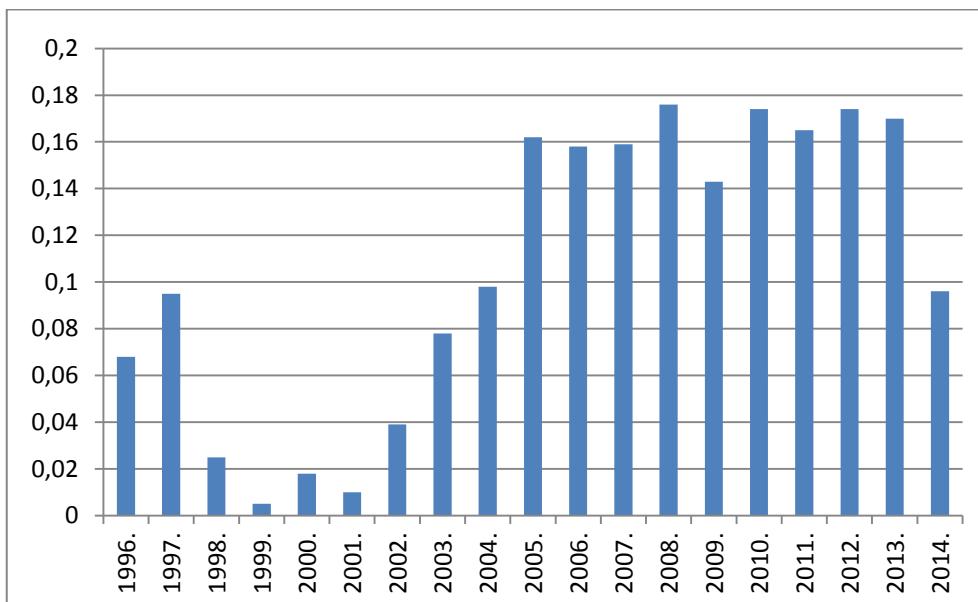
(DOT)

	2012	2013	2014
tigecyclin	33	20	177
colistin	50	37	180
vancomycin	1873	1618	1794
imipenem	2347	2890	3358
metronidazole	12661	16969	19444



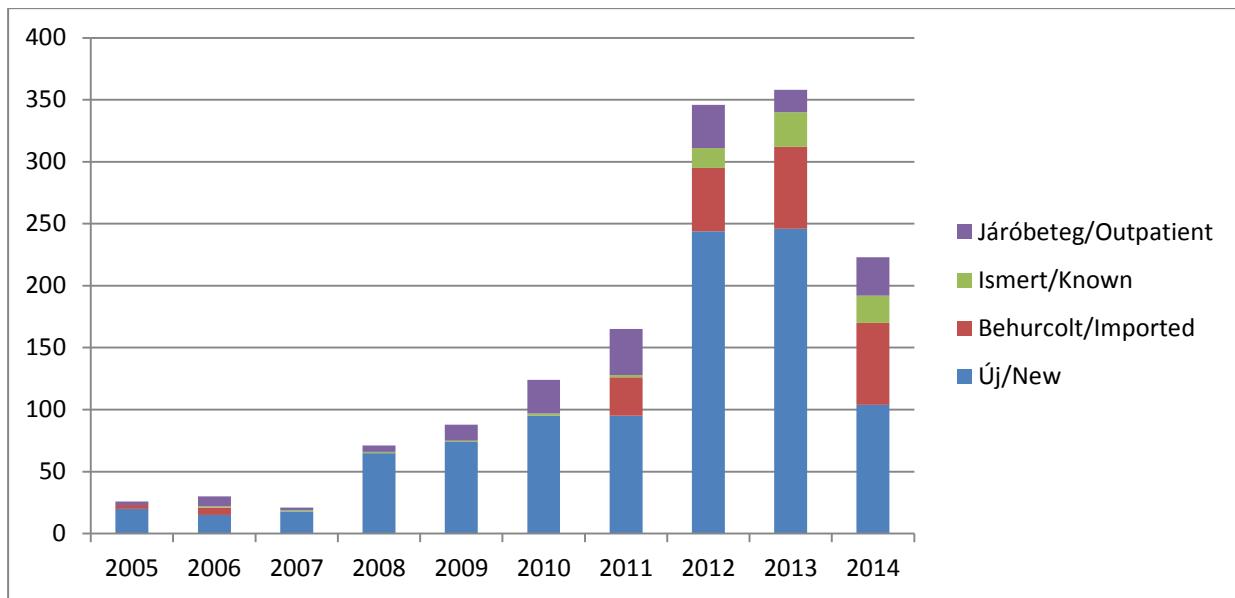
1.ábra MRSA esetek megoszlása 1996-2014 között/

Figure 1. The number of MRSA cases between 1996 and 2014



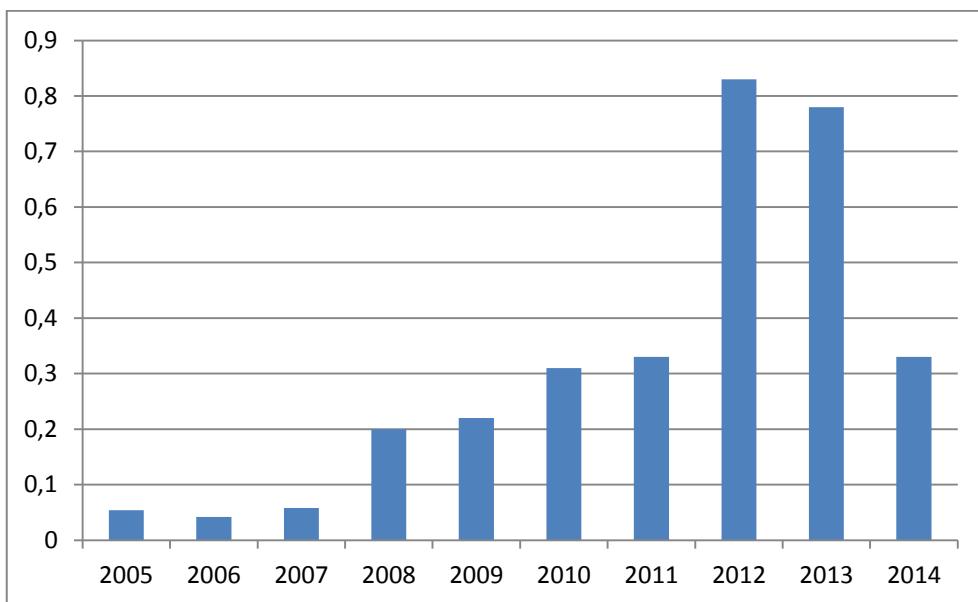
2. ábra MRSA incidencia 1000 ápolási napra számolva 1996-2014 között/

Figure 2. The incidence of MRSA per 1000 patient days between 1996 and 2014 (inpatient)



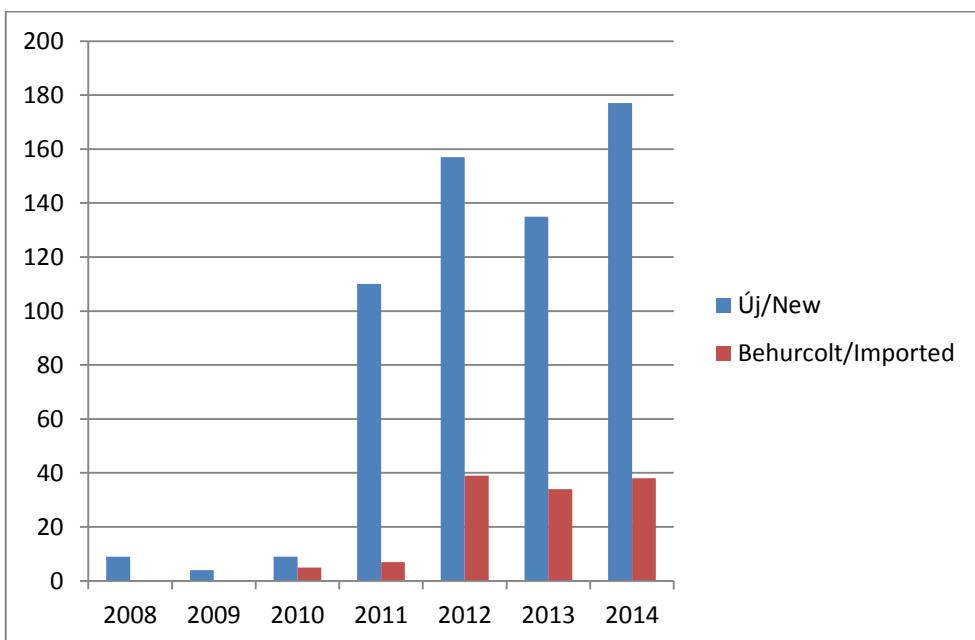
3. ábra ESBL termelő Enterobacteriaceae esetek megoszlása 2005-2014 között/

Figure 3. The number of ESBL producing Enterobacteriaceae cases between 2005 and 2014



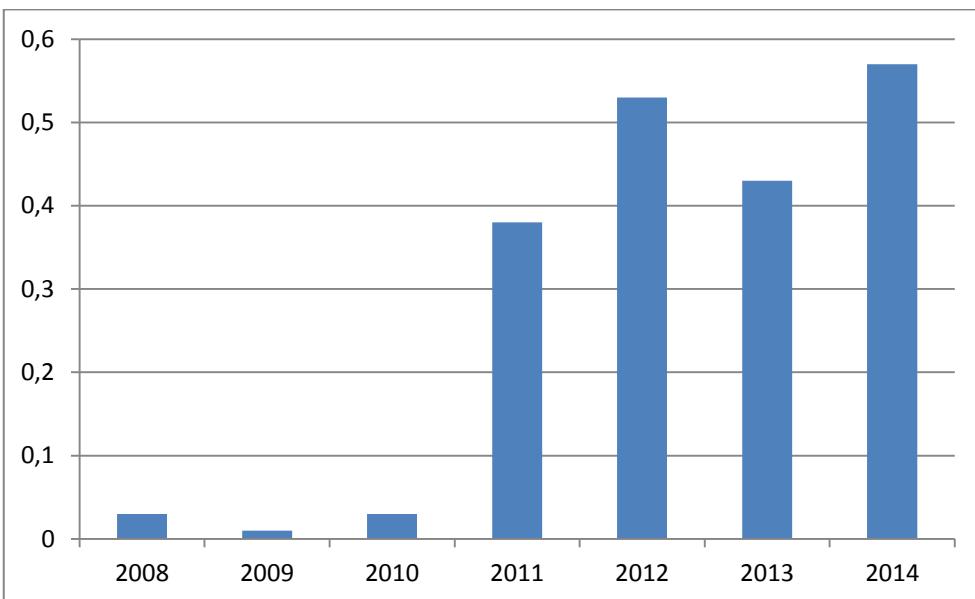
4. ábra ESBL termelő Enterobacteriaceae esetek incidenciája 1000 ápolási napra számolva 2005-2014 között/

Figure 4. The incidence per 1000 patient days of ESBL producing Enterobacteriaceae between 2005 and 2014 (inpatient)



5. ábra CDI esetek megoszlása 2008-2014 között/

Figure 5. The number of CDI cases between 2008 and 2014



6. ábra CDI incidencia 1000 ápolási napra számolva 2008-2014 között/

Figure 6. The incidence per 1000 patient days of CDI between 2008 and 2014 (

VII.

Patyi M, Tóth Zs

Széles spektrumú béta-laktamázt termelő Gram negatív kórokozók előfordulása

Intézményünk PIC-Koraszülött Részlegén

Magyar Infekciókontroll Egyesület XIII. Kongresszusa, Székesfehérvár 2009.06.4-6.

Absztrakt

Míg a Gram pozitív kórokozók között a Meticillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsek okozzák a legtöbb problémát napjainkban, addig a Gram negatívok között a széles spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelők. Ezen utóbbi kórokozók jellemzően egészségügyi intézményekben okoznak halmozódást, járványokat.

Rezervóárjuk az emésztőrendszer.

Előadásunkban a címben említett kórokozók rövid jellemzése után az intézményünk PIC-Koraszülött Részlegén 2008. június 01-2009. április 30. között észlelt ESBL pozitív eseteket szeretnénk bemutatni. Anyagunkban *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Esherichia coli*, *Enterobacter cloacae* és *Citrobacter freundii* fordult elő.

Az elvégzett fágtipizálások és PFGE vizsgálatok egy *Klebsiella pneumoniae* törzs perzisztenciáját jeleztek. Környezet tisztasági mintákkal ezen törzs kimutatható volt körteremben lévő lefolyó mintából is. Hordozás kiszűrésére az említett részlegen dolgozó orvosok, nővérek székletvizsgálatára is sor került, ESBL-t termelő törzs hordozásának irányába.

Minden esetben a kórház ISO szabályzatában foglalt multirezisztens kórokozó előfordulása esetén alkalmazandó protokoll szerint intézkedett a Kórházhigiénés Csoport. Kettő alkalommal kézhigiénés oktatást tartottunk az érintett osztályon dolgozó személyzet számára. A kézhigiénés gyakorlatot szúrópróbaszerűen visszaellenőriztük. Egyértelműen megállapítható volt, hogy a nem megfelelően végzett zárfertőtenítések és a kézhigiénés gyakorlatban meglévő hiányosságok összefüggésbe hozhatók a tárgyalt kórokozók halmozódásával.

Mindezek alapján mi is arra a következtetésre juttunk, hogy nem elég jó protokollok írni, azok betartását rendszeresen ellenőrizni kell.

VII.

Patyi M, Varga É

Clostridium difficile terjedésének megakadályozására szolgáló protokollunk

Magyar Infekciókontroll Egyesület XIV. Kongresszusa, Balatonvilágos 2010.05.27-29.

Absztrakt

Napjainkban egyre növekvő problémát jelentenek az antibiotikum terápiát követően jelentkező, Clostridium difficile toxinok által okozott hasmenések. Mint ismeretes a kórokozó járványos formában is terjedhet és átvitele direkt kontaktussal az ellátó személyzet kezével gyakori. A betegség nagy valószínűséggel hazánkban aluldiagnosztizált. Járványos megjelenésével Európában már több országban is találkoztak.

Mindezek miatt szeretnék az előadók az intézményükben bevezetésre került, általuk kidolgozott protokollt bemutatni.

Az alábbi témaköröket öleli fel az előadás az adott problémakörrel kapcsolatosan:

definíciók

klinikum

terápia

megelőzés

izoláció

kézhigiéné

fertőtenítés

képzés

kommunikáció

az intézményben észlelt esetek száma

Az előadás célja, hogy segítséget nyújtson mindenknak, akik a protokollt még nem készítették el, de belátják annak szükségességét, mivel a megfontolt antibiotikum terápia mellett a kórházhigiénés intézkedések a legfontosabbak a betegség járványos méretűvé válására és terjedésének megakadályozására.

VIII.

Patyi M, Varga É

Multirezisztens kórokozókra vonatkozó adataink összesítése 1996-2009 között

XVI. Kórházhigiénés Ankét, Galyatető 2010.09.17-18.

Absztrakt

A múlt század hatvanas éveinek közepén még a szakemberek is azon az egyértelmű véleményen voltak, hogy a fertőző betegségek és a különbözőfertőzések felszámolhatók. Az elmúlt 30-40 év sajnos az ellenkezőjét bizonyította be. A mikróbák antibiotikumok iránti rezisztenciája világszerte egyre növekszik és terjed. A kialakult helyzetet súlyosbítja, hogy belátható időn belül nem lesznek újabb hatásmechanizmusú antibiotikumok, viszont megjelentek a multi vagy pánrezisztens törzsek. Az előadás a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházában 1996-tól 2009-ig összesíti a regisztrált multirezisztens kórokozókat. A feldolgozás során évenkénti, kórokozónkénti és körképenkénti bontásban ismerhetjük meg az adatokat. Ezeket viszonyítja a nemzetközi helyzethez. A kórházhigiénés Csoport kitartó, következetes napi munkájának eredményeként folyamatosan gyarapszik az adatbázis. A bemutató megkísérítezéket az adatokat úgy összerendezni, hogy sokak számára tartalmazzon hasznosítható információkat. Szeretné felkelteni, illetve ismételten felhívni a figyelmet az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzését és ellenőrzését is magában foglaló betegbiztonságra. Elkerülhetetlen és szüntelen a cél: hatásos infekciókontroll és surveillance tevékenység működtetése, a nosocomialis fertőzések folyamatos nyomon követése, a folyamatos adat, és információgyűjtés az egyes baktériumok antibiotikum rezisztencia viszonyairól, az antibiotikumok megfontolt alkalmazása, a felhasználás szabályozása, a kapott információk visszajuttatása az érintetteknek, oktatás, képzés, országos, nemzetközi programokon való részvétel.

IX.

Patyi M, Herczeg É

Multireszisztens Pseudomonas – Gondolkodjunk együtt !

Magyar Infekciókontroll Társaság XV. Kongresszusa, Pécs, 2011.05.26-28.

Abszakt

Hazánkban is egyre nagyobb gondot okoznak a multireszisztens kórokozók, emiatt lett ez a kongresszus egyik fő témaköre.

Az előadók a multireszisztens Pseudomonas aeruginosa (MPAE) problémakörét szeretnék körbejárni saját, minden nap tapasztalataik alapján, mivel a szerzők által áttekintett irodalomban több kérdésükre nem találtak választ.

A MPAE definíciója után bemutatják az intézetükben előforduló ezen kórokozók különböző rezisztencia eredményeit. Ezt követi feldolgozásukban a 2006-2010. közötti időszakban a címben jelzett baktérium előfordulása osztályonkénti és minta szerinti bontásban. Végül a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházában hozott higiénés rendszabályokat ismertetik.

Az előadás célja, hogy pl. az alábbi minden napokban felmerülő kérdésekről gondolkodjanak együtt a résztvevők:

- meddig oldható meg az izoláció az adott kubatúra mellett?
- a szükséges eszközökigény okozta anyagi terheket honnan lehet még előteremteni?
- szükséges-e és ha igen, honnan kontakt szűrés MPAE előfordulása esetén?
- létezik-e és ha igen mi a dekolonizációs stratégia ezen kórokozó előfordulásakor?

X.

Patyi M, Székeli S, Varga É, Gera L

Multirezisztens kórokozók által okozott nosocomialis infekciók a Traumatológiai osztály
4 éves anyagában

A MagyarTraumatológus Társaság 2012. évi Kongresszusa Eger, 2012.06.07-09.

Absztrakt

Intézményünkben is egyre gyakrabban fordulnak elő multirezisztens kórokozók, melyek a traumatológiai betegeket sem kímélik.

A kongresszus kiemelt témái között is szereplő probléma adta az ötletet arra, hogy 2008.01.01-2011.12.31. között a Bács-Kiskun Megyei Kórház Traumatológiai és Idegsebészeti Osztályán fekvő betegek között, a Kórházhigiénés Csoport által dokumentált egészségügyi ellátáshoz kötött fertőzéseket áttekintsük, összpontosítva a probléma baktériumokra és az általuk kiváltott kórképekre. Ezen időszak alatt methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*, széles spektrumú béta-laktamázt termelő bélbaktériumok és multirezisztens *Acinetobacter* fordult elő. Intézményünk rendelkezik a probléma kezeléséhez szükséges protokollokkal, pl. Teendők multirezisztens kórokozók előfordulása esetén, Perioperatív antibiotikum profilaxis, Antibiotikum terápiás protokollok.

Az elhúzódó kezelési idő, a beteg bezsílipelésének hely igénye, az antibiotikum terápia költségessége és nem utolsó sorban a betegelégedettségi mutatók is alátámasztják a téma fontosságát.

XI.

Patyi M, Sántha B, Sejben I, Cserni G, Gaál Z, Oberna F

Szájüregi, szájgarati mikrosebészeti műtétek esetén felmerülő nosocomialis infectiok és az alkalmazott antibiotikus profilaxis retrospektív vizsgálata

Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság 16. Nemzeti Kongresszus, Visegrád,
2012.11.22-24.

Absztakt

Cél: A maxillofaciális helyreállító mikrosebészeti alkalmazott antibiotikus profilaxis retrospektív, kórlap alapú analízise.

Anyag és módszer: A Bács-Kiskun Megye Kecskeméti Oktató Kórház Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fül-Orr-Gégészeti Osztályán 2007.01.09. és 2011.01.31. között 108 beteget operáltunk mikrosebészeti szövetátültetéssel. A betegek kórlapban és lázlapon rögzített adatait elemeztük. A primer és salvage műtétek eredményeit kettős T-próbával és Fischer exakt valószínűségi teszttel értékeltük.

Eredmények: A leggyakrabban alkalmazott cefotaxin + metronidazole kombinációval a profilaktikus antibiotikus terápia medián értéke 8,3 +/- 5,2 nap volt. A tiszta-contaminált csoportban 8 betegnél (7,5 %) észleltünk műtéti infekciót. A primer és salvage műtéti csoport között statisztikailag szignifikáns eltérést nem találtunk.

Következtetések: A gyakorlatunkban alkalmazott perioperatív antibiotikus profilaxis megfelelőnek bizonyult, ezért alkalmazását a maxillofaciális mikrosebészeti ajánljuk. Az antibiotikus rezisztencia kialakulásának elkerülése, a kezelési költségek csökkentése céljából, úgy tűnik, hogy a kezelés hosszát 3 napra csökkenthetjük.

XII.

Patyi M, Herczeg É

Multirezisztens kórokozókkal kapcsolatos betegtájékoztatók intézményünkben

Kórházhigiénés Ankét, Herceghalom, 2014.10.02-04.

Absztrakt

Az egyre szaporodó multirezisztens kórokozók (MRK) egyre nagyobb betegcsoportot érintenek. Ezen paciensekben és kezelő orvosaikban természetesen felmerülő igény, hogy az intézményi protokollok között könnyen elérhető, a leggyakoribb kérdésekre érthető választ adó, tudományosan alátámasztott betegtájékoztatók álljanak rendelkezésre. Mivel a jelenleg hazákban a meglévő Methicillin Rezisztens Staphylococcus aureus (MRSA) és Clostridium difficile témákban kiadott módszertani leveleken kívül központi betegtájékoztató dokumentumok nem állnak rendelkezésre, kórházunkban az alábbi témákban saját betegtájékoztatók kidolgozására került sor az alábbi tématörökben:

- széles spektrumú béta - laktamáz (ESBL) termelő kórokozók - fekvő beteg
- széles spektrumú béta - laktamáz (ESBL) termelő kórokozók – járó beteg
- vancomycin rezisztens Enterococcus (VRE)
- Multirezisztens Acinetobacter (MACI)

Ezen szakmai anyagok bemutatása a célja előadásunknak, mellyel remélhetőleg hasonló gondokkal küzdő kollégáinknak tudnánk segíteni.