



Ph.D. Tézis

Kórházhigiénés surveillance vizsgálatok és azok felhasználása

Dr. Patyi Márta

Témavezető:

Dr. Hajdú Edit Ph.D. egyetemi docens

Szegedi Tudományegyetem Infektológiai Tanszék

Szeged

2015.



AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

I. **Patyi M**

A széles spektrumú béta-laktamáz termelő kórokozók, mint egy újabb kórházhygiénés 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
Egészségtudomány

Közlésre elfogadva: 2015.01.30. Várható megjelenés: 2015. szeptember

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ ABSZTRAKTOK

- VI. **Patyi M, Tóth Zs**
Széles spektrumú béta-laktamázt termelő Gram negatív kórokozók előfordulása
Intézményünk PIC-Koraszülött Részlegén
Magyar Infekciókontroll Egyesület XIII. Kongresszusa
Székesfehérvár, 2009.06.04-06.
Kongresszusi absztrakt füzet 41. oldal
- VII. **Patyi M, Varga É**
Clostridium difficile terjedésének megakadályozására szolgáló protokollunk
Magyar Infekciókontroll Egyesület XIV. Kongresszusa
Balatonvilágos, 2010.05.27-29.
Kongresszusi absztrakt füzet 34. oldal
- VIII. **Patyi M, Varga É**
Multirezisztens kórokozókra vonatkozó adataink összesítése 1996-2009 között
XVI. Kórházhygiénés Ankét
Galyatető, 2010.09.17-18.
Kongresszusi absztrakt füzet 32. oldal
- IX. **Patyi M, Herczeg É**
Multirezisztens Pseudomonas – Gondolkodjunk együtt!
Magyar Infekciókontroll Társaság XV. Kongresszusa
Pécs, 2011.05.26-28.
Kongresszusi absztrakt füzet 37. oldal
- 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.
Kongresszusi absztrakt füzet 71. oldal
- XI. **Patyi M, Sántha B, Sejben I, Cserni G, Gaál Z, Oberna F**
Szájüregi, szájgarati mikrosebészeti műtétek esetén felmerülő nosocomialis
infekciók és az alkalmazott antibiotikus profilaxis retrospektív vizsgálata
Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság 16. Nemzeti Kongresszus
Visegrád, 2012.11.22-24.
Kongresszusi absztrakt füzet 64. oldal
- XII. **Patyi M, Herczeg É**
Multirezisztens kórokozókkal kapcsolatos betegtájékoztatók intézményünkben
Kórházhygiénés Ankét
Herceghalom, 2014.10.02-04.
Kongresszusi absztrakt füzet 40. oldal

1. BEVEZETÉS

1.1 Surveillance

A folyamatos prospektív surveillance tevékenység alatt kórházi körülmények között, az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzéseknek (EEÖF) nevezett kórképekkel kapcsolatos adatok aktív gyűjtését értjük leggyakrabban. Ezen adatok az adott betegség, illetve az őket okozó kórokozók incidenciájára, epidemiológiájára vonatkoznak és lehetőséget teremtenek a rendszeres elemzésre, melynek eredményeképpen preventív módszerek kidolgozására kerülhet sor terjedésük megelőzése érdekében. 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 betegének EEÖF-re, de irányulhat egy kiválasztott kórképre is. Az aktuális surveillance tevékenység végzése előtt tervet kell készíteni, melynek általános lépései a következők:

- a surveillance módszerének kiválasztása
- a vizsgálandó csoport meghatározása
- a kimenetel meghatározása
- az időtartam kiválasztása
- a surveillance definíciók tanulmányozása
- a gyűjtendő adatok meghatározása
- az adat elemzés módszerének kiválasztása
- a surveillance jelentést kapó érintettek meghatározása
- surveillance terv megírása

Jelen dolgozatomban kétféle surveillance során nyert adatokat dolgozok fel, az egyik folyamatos, aktív, mikrobiológiai lelet alapú, prospektív surveillance, mely probléma baktériumokkal kapcsolatos; míg a másik retrospektív, betegdokumentáció alapú és orális és oropharyngealis mikrosebészeti műtétekkel függ össze.

Az EEÖF-ek kórokozóiként egyre nagyobb gondot jelentenek a probléma baktériumok. Ezen kórokozók közé a nehezen kimutatható, azonosítható és kezelhető mikróbák tartoznak.

A penicillin 1928-as felfedezését követte sok más antibiotikum kifejlesztése és kereskedelmi előállítás. Az antibiotikumok széleskörű, nem megfelelő és túlzott használata gyógyszer rezisztencia megjelenéséhez vezetett a baktériumokban. Egyes

kórokozó törzsek ellenállóvá váltak egy bizonyos gyógyszerrel szemben, de több törzs sok antibiotikummal ellen fejlesztett ki rezisztenciát. Ez a jelenség a multirezisztencia.

A Gram-pozitív multirezisztens kórokozók (MRK) általában az orr, torok, bőr régiójában, a Gram-negatív bélbaktériumok leggyakrabban a vastagbélben találhatók meg kolonizáló flóráként. Ezen általános szabály alóli kivételek a későbbiekben lesznek részletezve. Kolonizáltak nevezik azt a személyt, akinek nincsenek fertőzésre utaló tünetei, de egy vagy több testtájáról származó minta (pl. orr, torok, axilla, perineum, széklet stb.) a normál flórától eltérő, az adott testtájra nem jellemző kórokozót tartalmaz. A hordozás lehet tranziciens, intermittáló vagy krónikus.

Fertőző forrás a kolonizált/fertőzött beteg, valamint az MRK-t tünetmentesen hordozó egészségügyi személyzet lehet. Az MRK-k átvitele direkt kontaktussal (ápoló/ellátó személyzet kezéről a fogékony szervezetbe); légutakon (jelentősége csak égési osztályok, bőr léziók, köhögő/köpetet ürítő beteg esetén van); indirekt kontaktussal (kontaminált műszerek, eszközök) és közös terjesztőkkel (pl. infúzió, gyógyszer) történhet. MRK okozta fertőzésről akkor beszélünk, ha a kórokozó által kiváltott megbetegedés (pl. sebfertőzés, bőr- és lágyrész fertőzés, pneumonia, véráram fertőzés, húgyúti fertőzés stb.) klinikai tünetekkel jár és laboratóriumi eredménnyel bizonyított. Abban az esetben, ha az MRK-k EEÖF-et okoznak, akkor azok általában súlyos, gyakran életet veszélyeztető infekciók, pl. pneumonia, sepsis. Ezen ellenálló kórokozók a normál flóra károsodása miatt tünetmentesen megtelepedhetnek nemcsak a betegek, de hozzátartozóik és az egészségügyi dolgozók szervezetében is. Ott szaporodnak, a környezetbe ürülhetnek és fertőzés forrásául szolgálhatnak.

Ezen probléma baktériumok előfordulására hajlamosít többek között a tartós kórházi vagy intenzív osztályos kezelés, széles spektrumú antibiotikum terápia, koraszülöttség, idős kor, sérült immunrendszer, a bőr folytonosságának hiánya, alultápláltság, állandó húgyúti katéter viselése, szteroid kezelés, kemoterápia, ismételt kórházi tartózkodás. Kezelésük belátható időn belül problémássá válhat.

A mikroorganizmusok leggyakrabban az alábbi 4 fő mechanizmus segítségével válnak ellenállóvá az antimikrobás szerekkel szemben: a. olyan enzimeket termelnek, melyek inaktiválják vagy megváltoztatják a gyógyszer molekula szerkezetét pl.: *Staphylococcus aureus* β -laktamáza; b. a gyógyszer kötődési helyén lévő célmolekula szerkezetének megváltoztatása pl.: *Streptococcus pneumoniae* penicillin-kötő fehérjéje; c. a kórokozó külső felszínének megváltozása pl.: *Pseudomonas aeruginosa* porin

csatornáinak eltömődése; d. a sejt belsejéből efflux mechanizmus segítségével az antibiotikum eltávolítása a kötődés előtt pl.: tetracyclinekkel szembeni rezisztencia.

A szájüreg, szájgarat nagyobb vagy komplex szövethiányai pótlásának legkorszerűbb módja a mikrosebészeti módszerrel végzett szabad szövetátültetés. Leggyakoribb indikációja az onkológiai műtéteket követő rekonstrukció. Mindemelett traumás sérülés, megelőző radioterápia, egyes benignus betegségek és csontelhalás okán is alkalmazásra kerül. A műtéti technikák, az indikációk pontosításával, a két teamben végzett műtétekkel a mikrosebészeti eredmények javultak, a műtéti idő rövidült. Ezek a változások jó feltételeket teremtettek mind az onkológiai gyógyuláshoz, mind a funkcionális rehabilitációhoz. A mikrosebészeti sikerességnek, a posztoperatív adjuváns onkoterápia időben történő lefolytatásának, illetve a megfelelő életminőség elérésének alapja azonban továbbra is a zavartalan sebgyógyulás maradt. A normál szájüregi flóra ellen hatékony perioperatív antibiotikum profilaxis (PAP) kötelező, és fontos szerepe van a polimorbid, anaemias, az előzetes besugárzás következtében rossz szöveti keringésű onkológiai betegekben, akik potenciálisan fertőzött környezetben végzett, hosszú műtéteken esnek át. A PAP szerepe nem minden részletében tisztázott a fej-nyak mikrosebészeti rekonstruktív eljárásokkal kapcsolatban.

2. CÉLOK

2.1 Multirezisztens kórokozók surveillance-a

- az adott típusú MRK intézményünkben történő első megjelenésétől kezdve az esetszámok nyomonkövetése
- a behurcolt és nosocomialis esetek elkülöntése
- a kolonizációs és infekciós esetszámok rögzítése
- az adott MRK-ra jellemző minta típusok és osztályok meghatározása
- mindezen adatok alapján a várható esetszámok megbecslése
- a várható költségek, izolációs igények megbecslése
- az újonnan megjelenő kórokozók alapján a szükséges protokoll módosítások, betegtájékoztatók elkészítése

2.2 Száj-, és Arc-Állcsontsebészeti Osztály surveillance-a

- az osztályon használt PAP gyakorlatának és az EEÖF arányának vizsgálata ezen nagyon ritka betegcsoportban
- az osztály által alkalmazott PAP gyakorlat és az EEÖF adatok összehasonlítása az irodalomban találtakkal

- az elsődleges és salvage műtéten átesett betegek EEÖF-ének összehasonlítása
- a retrospektív surveillance eredményének visszacsatolása az osztályra
- az eredmények függvényében szükség esetén módosítások meghozatalára javaslat tétel az osztály PAP gyakorlatában

3. ANYAG ÉS MÓDSZEREK

3.1 Multirezisztens kórokozók surveillance-a

Az elérhető kórházhigiénés dokumentáció alapján, az alkalmazott mikrobiológiai lelet alapú surveillance során a Bács-Kiskun Megyei Kórházban az alábbi probléma baktériumokról gyűjtünk adatokat: 1996-tól methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), 2005-től széles spektrumú β -laktamáz (ESBL) termelő *Enterobacteriaceae*, 2006-tól multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* (MPAE), 2008-tól *Clostridium difficile* (CD), 2010-től multirezisztens *Acinetobacter baumannii* (MACI), 2012-től karbapenem rezisztens *Enterobacteriaceae* (CRE), 2013-tól vancomycin rezisztens *Enterococcus* (VRE). A megjelölt időpontok az intézményünkben történő első megjelenés idejét is jelzik.

1996. január 01. és 2014. december 31. közötti időszakban az elérhető egészségügyi dokumentáció és mikrobiológiai leletek alapján a betegek és kórházi dolgozók MRK és CD adatai kerültek feldolgozásra. Fertőzöttnek tekintettem azt a személyt, akinek pozitív MRK tenyésztési eredménye és tünetei voltak. Kolonizáltak soroltam be azt, akinek pozitív tenyésztési eredménye volt, klinikai jelek és tünetek nélkül. Új nosocomialis esetnek a felvételt követő 48-72 órán túli MRK pozitív eredményt vettem. Ezen időszak előtti pozitív eredmény behurcolt vagy ismert esetként került besorolásra.

Mivel a kórházhigiénés munka és a költségek szempontjából nem a betegszám, hanem az esetszám a mérvadó, Ph.D. tézisemben a probléma baktériumok kapcsán az esetszámokkal számoltam. A kapott adatok deskriptív elemzését végeztem el.

3.2 Száj-, és Arc-Állcsontsebészeti Osztály surveillance-a

2007.09.01. és 2011.01.31. között a Kecskemét Megyei Kórház Száj-, és Arc-, Állcsontsebészeti Osztályán 108 helyreállító mikrosebészeti műtétet végeztek.

Ezen retrospektív surveillance során a következő adatok kerültek feldolgozásra: a PAP típusa és időtartama, a mikrobiológiai tenyésztések eredményei, az EEÖF aránya, tracheostomia vagy a percutan endoscopos gastrotomia (PEG) szükségessége. 6 esetben a PAP hossza nem volt megállapítható a pontatlan dokumentáció miatt, de más releváns

adatok elérhetőek voltak, így ezek az esetek is bekerültek az elemzésbe. A műtéti sebeket 4 különböző csoportba soroltam, a műtét időpontjában meglévő kontamináció mértéke alapján, az irodalomban szereplő ajánlásoknak megfelelően.

A primer és salvage operációk összehasonlítása kétmintás t-próbával vagy Fisher-féle egzakt próbával történt. A szignifikancia szint $p < 0,05$ volt.

4. EREDMÉNYEK

Az elérhető kórházhigiénés adatok alapján 1996.01.01. és 2014.12.31. között 3444 beteg anyaga került be a probléma baktérium csoportba. Gyakorisági sorrendben: 42,1%-ban ESBL termelő *Enterobacteriaceae*, 33,2%-ban MRSA, 21,0%-ban CD, 2,8%-ban MPAE. MACI, CRE és VRE előfordulása együtt 0,9%.

1996-ban 33 eset volt, ami 2014-ben már 558-ra emelkedett. Ez csaknem 17-szeres növekedés.

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (ECDC) adatgyűjtéséhez hasonlóan intézményünkben is felmértem az összes mikrobiológiai minták számát 2012-2014 közötti időszakra. 2012 óta nő a mintavételi szám. Az 1000 ápolási napra viszonyított haemocultura szám ezen időszak alatt 8,8-10,0 között mozgott.

A probléma baktériumok kezelésére leggyakrabban használt antibiotikum felhasználási adatokat 2012-2014 közötti időszakban tudtam összegyűjteni. Az adatok napi terápiás dózis értékben vannak megadva. A tigecyclin, colistin, imipenem és metronidazol felhasználás emelkedik. Megjegyzendő azonban, hogy ezen szereket természetesen nem csak bizonyítottan ezen kórokozók kiváltotta fertőzések esetében alkalmazzák, pl. a metronidazolt a *Clostridium difficile* fertőzés kezelése mellett perioperatív antibiotikum profilaxisra és hasüregi infekciók kezelésére is. A vancomycin felhasználás a 2013-ban regisztrált csökkenés után 2014-ben ismételt emelkedett.

4.1 Methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus*

Az összes esetszám 1145 volt. Ebből bentfekvő beteg 684. Ezen adatok elemzése a fertőzés vagy kolonizáció eredete (új vagy behurcolt eset) alapján történt. A járóbetegek a bentfekvő betegektől elkülönítésre kerültek.

Mivel a kórházunk megyei oktató kórház, és sok beteg különböző egészségügyi intézményből érkezik, a páciensek gyakran felvételt vagy a felvételt követő 48-72 órán belül MRSA pozitívnak bizonyulnak. Ezen eseteket behurcoltnak tekintettem.

2005 volt az első év, amikor az esetszám 80 fölé ment. Ebben az évben volt a legtöbb új eset is, ami 60 eset volt az éves 86-ból. 2002 és 2013 között az esetszám emelkedett. 2013-ban volt a legmagasabb az ismert esetek száma, 33 eset az éves 116-ból, ami 28,4%. 2014-ben az előző évihez képest 17 %-kal kevesebb eset volt. Ugyanakkor ebben az évben volt a legtöbb ambuláns eset is, 27 fő, ami 28,1 %. A 2014-ben észlelt 30 új eset - az előző évi 53-hoz képest - 43%-os csökkenésnek felel meg. Az adatok alapján elmondható, hogy tavaly az új és ismert esetek száma csökkent, a behurcoltaké és járóbetegeké nőtt. 2014-ben regisztráltam a legmagasabb behurcolt esetszámot (31 eset), mely az ez évi esetek 32,2 %-á teszi ki.

A levett MRSA pozitív minták számáról 2005 és 2014 között találtam adatokat. Ezen 10 év alatt 1874 pozitív eredmény született. Egy betegnek több helyről is származhat pozitív eredménye, ezért a mintaszám magasabb, mint az esetszám. Ezen adatokat szakmacsoportok szerint bontottam.

A bentfekvő betegek között az MRSA által okozott leggyakoribb fertőzések a sebfertőzés (22,4%), a bőr-, lágyszövet fertőzés (1%), a sepsis (13,5%) és a légúti fertőzés (3,1%) volt. 373 kolonizációs esetet figyeltem meg, mely az összes eset 54,5%-a.

Az új esetek számát 1000 ápolási napra számolva, az incidencia 1998 és 2002 között volt a legkedvezőbb.

A vizsgált időszakban 4 járványt és egy pszeudójárványt okozott a kórokozó. A 4 járvány során egy beteg hunyt el 2009-ben. 1997-ben 10 sebfertőzés és 2 kolonizáció került leírásra. 12 érintett beteg mellett egy kórházi dolgozóról derült ki, hogy hordozó. 2003-ban az érintett 9 betegből egynek sepsise, kettőnek sebfertőzése és hatnak kolonizációja volt. Ekkor 2 kórházi dolgozó bizonyult orr-hordozónak. 2004-ben egy sepsist és 4 kolonizált esetet diagnosztizáltak. A két utolsó járvány során egészségügyi dolgozó nem volt érintett.

4.2 Széles spektrumú β -laktamáz termelő *Enterobacteriaceae*

A vizsgált 10 éves időszakban összesen 1452 esetre derült fény. Az első esetek 2005-ös megjelenése után 2008 és 2011 között lassú növekedés volt. 2012-ben ugrásszerű, hirtelen emelkedés jelentkezett annak ellenére, hogy járvány nem fordult elő. 2011-től jelentős a behurcolt esetek száma is. 2012-ben megjelentek a visszatérő, már ismert betegek. 2014-ben 37,7%-os csökkenés következett be az esetek számában, melynek valószínűleg az a fő oka, hogy a Perinatalis Intenzív Centrumban (PIC) sikerült lényegesen csökkenteni az esetszámot a meghozott intézkedésekkel.

2005 és 2014 között 1985 db ESBL pozitív minta volt. Ezen adatok az MRSA-s esetekhez hasonlóan szakmacsoportok szerinti bontásban is bemutatásra kerülnek.

A bentfekvő betegek között 976 új eset volt, ebből 794 eset kolonizáció, mely 81,4%-nak felel meg. Hasüregi infekció 76 esetben fordult elő, ez 7,8 %. A kórokozó által okozott kórképek a következők voltak: 4 eset cholangitis, 1 eset endometritis, 1 eset enterocolitis necrotisans, 1 eset peritonitis, 68 eset húgyúti fertőzés és 1 eset vaginitis. 47 esetben sepsist okozott a kórokozó, ami 4,8%. 59 esetben egyéb kórképekért volt felelős, pl: decubitus fertőzés, pneumonia, sebfertőzés. A kitenyésztett kórokozók az alábbiak betűrendben: *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*.

10 év alatt 207 esetben fordult elő ESBL termelő kórokozó a PIC-ben. Összesen 3 alkalommal észleltünk infekciót, 204 esetben, azaz 98,5%-ban kolonizáció volt.

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. Köztük 10 esetben igazolódott tünetmentes ESBL termelő törzs hordozása. Ez 2,98%-os kolonizációs arány. 2013 októberétől a 10 ESBL vastagbél kolonizált édesanya egy koraszülöttje sem volt pozitív PIC felvételkor, illetve a bentfekvés alatt sem vált azzá.

4.4 Multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa*

Az első MPAE törzset 2006-ban izolálták kórházunkban. Ezen időszak alatt 97 eset volt. 2009-ben volt a legtöbb új pozitív eredmény, 22. 2013-ban és 2014-ben már 2-2 behurcolt eset is előfordult. Járóbeteg között évente 1-2 eset volt.

Az MPAE törzseket 2009 és 2011 között lefagyasztották. Ezen mintákból 2011-ben 19 db (10 db 2009-ből és 9 db 2010-ből) ismételt leoltása után fágtipizálást végeztek az Országos Epidemiológiai Központban (OEK), ahol a minták között azonos fágtípusút nem találtak.

MPAE okozta járvány nem volt ezen 8 év alatt.

A kórokozó leggyakrabban vizeletből, sebváladékból, haemoculturából és bronchialis folyadékból tenyésztett ki.

2006 és 2014 között a bentfekvő betegek között 126 db MPAE pozitív minta volt. Ezen baktérium az alábbi kórképeket okozta: 4 eset sebfertőzés, 3 eset urogenitalis tractus fertőzése, 7 eset sepsis, 2 eset alsó légúti fertőzés, 1 eset cholangitis. 80 esetben kolonizáló flóráként jelent meg, ez 82,5%.

4.5 Multirezisztens *Acinetobacter baumannii*

Ezen kórokozó 5 éve van jelen intézményünkben. Ezen időszak alatt 15 beteg, 33 mintájából tenyésztett ki. Járóbetegben nem fordult elő.

A vizsgált időszakban 8 esetben okozott infekciót és 7 esetben kolonizációt. A fertőzések megoszlása a következő: 2010-ben egy, 2012-ben és 2014-ben 2-2, 2013-ban 3 eset. 6 esetben sepsis, 1-1 esetben alsó légúti és húgyúti fertőzés fordult elő. 2010-ben és 2011-ben egy-egy, 2014-ben 4 esetben fordult elő kolonizáció. A kórokozó az alábbi helyekről tenyésztett ki: bőr, bronchus váladék, drain, haemocultura, hasúri váladék, kanül, köpet, orr, sebváladék, torok, trachea és vizelet.

4.6 Karbapenem rezisztens és karbapenemáz termelő *Enterobacteriaceae*

3 éve jelent meg a CRE nálunk. Összesen 6 beteg 10 mintájából izolálták. 2012-ben 2 és 2013-ban 4 eset fordult elő. 2012-ben 2 mintából, a következő évben 8-ból tenyésztett ki. Tracheából és orrból egy-egy alkalommal, haemoculturából 2 alkalommal és székletből hatszor. 2012-ben egy alkalommal okozott sepsist. A többi esetben kolonizáló flóráként szerepelt.

Karbapenemáz termelő *Enterobacteriaceae* (CPE) még nem fordult elő intézményünkben.

4.7 Vancomycin rezisztens *Enterococcus*

A kórokozó 2013-ban egy egyetemi intézményből áthelyezett betegnél, VRE okozta sebfertőzéses eset kapcsán jelentkezett először kórházunkban. Összesen 5 beteg, 10 mintájából tenyésztett ki. Ezek megoszlása: 2 db haemocultura, 2 db sebváladék, 2 db hasúri váladék, 4 db széklet. 2 osztályon, az Intenzív Osztályon és az Invazív Kardiológián fordult elő eddig. 2 esetben sepsist, egy esetben sebfertőzést, valamint 2 esetben kolonizációt okozott.

4.8 *Clostridium difficile*

2008 és 2014 között 724 *Clostridium difficile* infekció (CDI) fordult elő. Az összes számban 2011-től ugrásszerű növekedést észleltünk. 2012-től a növekedés lelassult. 2010-ben jelent meg az első 5 behurcolt eset, 4 évvel később már 38 esetet regisztráltunk. 456 eset (63%) a belgyógyászati jellegű osztályokon fordult elő, ahol magasabb az antibiotikum felhasználás, mint a sebészeti jellegű osztályokon.

A recidivák követése nehezen megvalósítható, ha nem történik meg a beteg visszavétele a kórházba. 2011-ben 3, 2014-ben 19 esetben találtam egyértelmű visszaesést. Ennél a valós szám biztosan magasabb.

A vizsgált időszakban 3 járvány zajlott: az első 2012.02.29. és 04.14. között az egyik belgyógyászati osztályon, 18 beteget érintve. A 2. járvány másik belgyógyászati osztályunkon 2012.12.28-án kezdődött és 2013.02.06-ig tartott, 5 beteget érintett. A 3. járvány időszaka 2014.01.03. és 03.16. közé esett, az első járványban már 2 évvel korábban érintett belgyógyászaton. Ekkor 24 beteget regisztráltunk. A fágtypizálási vizsgálatok mindhárom esetben a 027 fágtypusú törzs jelenlétét igazolták.

4.9 Száj-, és Arc-Állcsontsebészeti Osztály surveillance-a

Az alkalmazott beosztás alapján 107 műtét a műtéti környezet tisztasága alapján B kategóriába, egy pedig D kategóriába tartozott.

99 esetben malignus (88 szájüregi és 11 szájüregen kívüli), 9 esetben benignus indikációval végezték el a beavatkozást. A betegek közül 80 férfi (74%) és 28 nő (26%) volt. Átlag életkoruk 56,4 évnél (23-84 év) adódott. Az átlagos műtéti idő 322 perc (180-1070 perc), az átlagos ápolási idő: 17,3 nap volt.

70 esetben (65%) primer, 38 esetben (35%) salvage műtét történt. 89 esetben lágyszöveti leány, 19 esetben csontos leány alkalmazására került sor.

Az preoperatív kezeléseket vizsgálva 2 esetben (2%) kemoterápia, 14 esetben (13%) sebészeti és radioterápia, 4 betegnél (4%) sebészeti kezelés mellett radio-, és kemoterápia, 9 beteg (8%) esetében sebészeti és 7 betegnél (6%) radio-, és kemoterápia fordult elő.

EEÖF 10 esetben (9,3%) jelentkezett. Sebfertőzést 8 esetben, emellett 2 betegnél pneumonia. A sebfertőzések esetén kitenyészett kórokozók az alábbiak voltak: *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp., *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp., koaguláz negatív *Staphylococcus*. Egy esetben MRSA volt a kórokozó. A sebfertőzések közül - egy eset kivételével - egynél több kórokozót mutattak ki egyszerre.

Mind a 10 EEÖF B-kategóriás műtétnél lépett fel. A primer műtétes betegeknek 7 esetet regisztráltam, 5 sebfertőzést és 2 pneumóniát. A salvage műtétes csoportban 3 sebfertőzés volt. Az EEÖF aránya primer műtétek esetén 7/70 (10%), míg a salvage műtéteknél 3/38 (7,9%) volt. Nem volt statisztikai összefüggés ($p=1$, Fisher-féle egzakt próba).

17 esetben (16%) kényszerültek tracheostomára és 2 esetben (2%) PEG-re. A tracheostomián átesett betegeknek az antibiotikum alkalmazás hossza átlagosan 12,7 \pm 10,4 nap volt. Ezen betegcsoporthoz tartozott 3 sebfertőzés, 1 pneumonia, mely az EEÖF előfordulási arányát tekintve 4/17 (23,5%), és magasabb, mint azon betegcsoportban, ahol nem volt szükség ezen beavatkozásokra ($p=0.049$, Fisher-féle

egzakt próba). Nem volt szignifikáns különbség az EEÖF előfordulását tekintve a lágyrész lebennyel (9/89; 10,1%) vagy a csontos lebennyel (1/19; 5,3%) operáltak között ($p=0.69$, Fisher-féle egzakt próba).

Teljes vagy részleges lebenyvesztés 2-2 esetben (2-2%) fordult elő. Egy beteg exitált. Őt a posztoperatív 9. napon a lebeny keringését komprimáló nyaki haematoma miatt reoperálták, majd az ezt követően 2 nappal történő extubáció után obstructív jellegű légzési elégtelenség és ezzel párhuzamosan jelentkező bradycardia miatt conicotomiára, tracheostomiára került sor, de a beteget nem sikerült megmenteni. Kórboncolás nem történt.

Az átlagos antibiotikum alkalmazási idő a teljes körűen dokumentált 102 páciensnél 9,3 nap volt (1 dózis-39 nap). A PAP átlagos hossza, a primér műtétes betegeknél átlag $8,0 \pm 4,3$ nap, a salvage esetekben $8,9 \pm 6,7$ nap. Kétmintás t-próbával vizsgálva nem mutatott szignifikáns különbséget ($p=0,41$). Sebfertőzés, pneumonia észlelésekor a megkezdett profilaxist folytatták 3 alkalommal, 7 esetben antibiotikum váltásra került sor. Ha csak azokat az eseteket vesszük, ahol EEÖF nem fordult elő (98 eset, 90,1%), és az antibiotikum adás hossza is pontosan meghatározható (94 eset, 87%), az átlagos antibiotikum alkalmazási idő 7,6 nap volt.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 Multirezisztens kórokozók

Az OEK ezen vizsgálatba bevont időszak végéig (2014.december 31-ig) csak az MRSA és CD témakörben 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 kórházhygiénés protokollok szabályozzák. Emiatt az egyes intézmények adatai nem összehasonlíthatók, mert ott, ahol nem történik szűrővizsgálat természetesen az esetszám is jóval kedvezőbb, mint azon intézményben, ahol azokat elvégzik. Kórházunkban az MRK protokollban foglaltak alapján a szűrővizsgálatok szabályozottak és megtörténnek.

Egyértelmű hogy az MRK-s beteg izolálása, a mikrobiológiai minták levétele és a terápia költségei jelentős terhet rónak a kórházra.

A nosocomialis fertőzések a fő okai az egészségügyi intézmények extra költségeinek, emellett a betegbiztonságot is érintő kérdéseket vetnek fel. Kb. 30%-a az EEÖF-eknek megelőzhető az infekciókontroll szabályok és adekvát szűrési technikák alkalmazásával.

Az ECDC 2011-ben kiadott tájékoztatójában leírtakhoz képest, melyben az 1000 ápolási napra számított haemoculturák számát adja meg (pl. Bulgáriában 7,5, Ausztriában 14,1, Írországban 46,7, Olaszországban 91,3), intézményünkben ezen érték még alacsony, de 2012 óta lassan növekszik (8,8-10,0).

Az Amerikai Egyesült Államok (USA) probléma baktériumokra vonatkozó adatait 2013-ban a Betegségmegelőzési és Járványügyi Központjuk (CDC) jelentette meg. A 2015-ben kiadott „Jelentés az Egészségügyi Ellátással Összefüggő Fertőzések Változásáról” kiadványban a 2 évvel korábbihoz képest az EEÖF-ek számában csökkenést közöltek. A centrális érkatéterrel összefüggő véráram fertőzések száma 2008 és 2013 között 46%-kal, a sebfertőzéseké ugyenezen időszak alatt 19%-kal mérséklődött. Növekedést találtak azonban 2009 és 2013 között a katéterrel összefüggő húgyúti fertőzések előfordulásában, 6 %-ot. Ezen adatok a megfelelő antibiotikum politika és a kórházhigiénés szabályok betartásának fontosságára hívják fel a figyelmet.

A CDC 2013-as adatai szerint a tárgyalt kórokozók minimum 2049442 megbetegedést és 23000 halálesetet okoznak az USA-ban évente.

Az OEK által 2013-ban közzétett adatok alapján 2005 és 2012 között hazánkban folyamatosan nőtt az MRK-k által okozott bejelentett fertőzések száma. Míg 2005-ben 733 esetet, addig 2012-ben 3263-at regisztráltak. Az MRK-k által okozott fertőzések száma a 2005-ös 620-ról 2012-re 2857-re nőtt. A növekedés egyik oka lehet az is, hogy a jelentési rendszer 2005. évi indulásakor 53, 2012-re azonban már 84 intézmény közölte adatait. Az MRK-k által okozott EEÖF-ek aránya 10000 kibocsátott betegre számolva 11,4 eset volt 2011-ben. Intézményünk a kezdetek óta eleget tesz ezen jelentési kötelezettségének.

Az egyre növekvő számú MRK és CDI jelenlétét jól jelzi kórházunkban, hogy az ezen mikrobák kezelésére használt antibiotikum felhasználás is nő.

5.2 Methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus*

Napjainkban az MRSA az egyik legfontosabb nosocomialis kórokozó. Az USA-ban évente 80461 súlyos fertőzést és 11285 beteg halálát okozza. 2011 és 2013 között azonban az MRSA bacteriaemiák számát 8 %-kal tudták csökkenteni.

Készítettünk egy protokollt, mely azokat a feladatokat tartalmazza, melyeket MRSA pozitív beteg esetében kell elvégezni. A protokoll az érvényes módszertani levélen alapul. Az infékciónkontroll intézkedések Európában országról-országra változnak, de egységesek az izoláció, a szűrés és a védőfelszerelés használat terén.

Járványaink és a pszeudójárvány kiemelik a fágtypizálás használatának szükségességét a kórokozó pontos meghatározására, mert az antibakteriális érzékenységi minta alapján a felismert eseteket nem lehet egyértelműen besorolni járvány vagy sporadikus eset csoportba.

A Krónikus Osztályon előfordult 7 különböző MRSA fágtypus megjelenése arra utal, hogy az MRSA infekció vagy kolonizáció kockázata magasabb az ilyen jellegű osztályokon. Az alábbi infekciókontroll intézkedéseket vezettük be kórházunkban a pszeudójárvány kapcsán: a Krónikus Osztályon azonnali kézhigiénés és izolációs szabályok oktatása, kézhigiénés compliance mérése a kórház minden osztályán, az MRSA protokoll átdolgozása, a rutin szűrővizsgálatok kiterjesztése, az éves kórházhiigiénés oktatásba belefoglaltuk a kézhigiénés és izolációs szabályokat a helyi problémákon túl. A kórházi vezetés számára javasoltuk, hogy a rutin szűrések költségét központi keretből fedezzék, így azok nem növelnék az egyes egységek kiadásait, mely gyakoribb mintavételezésre bárorítaná őket.

2014-ben az esetszámok csökkenését értük el.

5.3 Széles spektrumú β -laktamáz termelő *Enterobacteriaceae*

Az USA-ban évente 26000 fertőzést, 1700 beteg halálát okozza. Egy fertőzés kezelése 40000 \$ -ba kerül.

Az ESBL termelő kórokozók esetében a kolonizációs arány lényegesen magasabb, mint MRSA esetén. A kórokozó leggyakrabban hasüregi infekciót okoz. Az észlelésekor szükséges kórházhiigiénés szabályok nem különböznek az MRSA előfordulása esetén szükségesektől. 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 a helyi 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 csökkenést regisztráltunk.

5.4 Multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa*

A kórokozó az USA-ban évente 6700 fertőzést és 440 halálesetet okoz.

Az MPAE az egyik oka a colistin (polymixin E-ként is ismert) ismételt bevezetésének a terápiás gyakorlatba Magyarországon. A multirezisztens Gram-negatív

bacilusok (pl. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*) érzékenyek erre a szerre. Van vizsgálat specifikus bakteriofágok alkalmazására is ezen kórokozók ellen. A legfontosabb azonban még mindig a higiénés szabályok betartása (fertőtlenítés, izoláció) és az antibiotikumok megfelelő alkalmazása.

Az Intenzív Osztályon a megegyező rezisztencia profilú kórokozók halmozódása miatt járvány lehetősége felmerült, melynek ellentmondtak a fágtipizálás eredményei, az esetek sporadikusnak bizonyultak. Mivel a helyzetet nem lehetett másképpen tisztázni, a fágtipizálás szerepe itt is nélkülözhetetlen volt.

A kórokozó 2008 óta van jelen intézményünkben. Egyelőre nem jelentős esetszámot okozva.

5.5 Multirezisztens *Acinetobacter baumannii*

Az USA-ban évente 7300 fertőzést és 500 beteg halálát okozza.

A kórokozó a hazai és nemzetközi adatokhoz képest is kis számban fordul elő jelenleg kórházunkban. 2005-től kezdődő hazai nagyarányú növekedés ránk még nem jellemző. 5 év alatt összesen 15 esetünk volt.

5.6 Karbapenem rezisztens és karbapenemáz termelő *Enterobacteriaceae*

Ezen, az MRK-k között egyik legveszélyesebb kórokozók esetében is, kórházunk járványügyi helyzete egyelőre kedvező. Az összesen 3 év alatt észlelt 6 eset arra hívja fel a figyelmet, hogy fel kell készülni ezen problémára is. A carbapenem csoportba tartozó antibiotikumok felhasználását is antibiotikumterápiás protokoll szabályozza nálunk.

5.7 Vancomycin rezisztens *Enterococcus*

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

5.8 *Clostridium difficile*

Az USA-ban évente 250000 fertőzésért és 14000 halálesetért felelős. 2011 és 2013 között azonban 10%-os esetszám csökkenést értek el. Kórházunkban 2008 óta van jelen. A 2011-ben észlelt robbanásszerű növekedés, az azóta is évente növekvő esetszámok, valamint a három O27-es szerotípus okozta járvány arra hívja fel a figyelmet, hogy a kórokozó jelenleg a 2. leg súlyosabb problémát okozza nálunk.

5.9 Száj-, és Arc-Állcsontsebészeti Osztály surveillance-a

PAP használata régóta elfogadott, annak EEÖF csökkentő hatása nem kérdőjelezhető meg. A gyakorlat nagy változatosságot mutat világszerte az egy dózisu

adagolási módtól a 7 napig terjedő adagolásig. A tendencia azonban a rövidülés felé halad. A kiválasztott antibakteriális készítménynek hatékonynak kell lennie a műtéti területet kontamináló baktériumok ellen. A szer emellett legyen atoxikus, baktericid, parenteralisan adható és lehetőleg olcsó. A várható kontamináció helyén megfelelő koncentrációt tartson fenn az operáció végéig. Mindezek miatt az egy dózisu gyakorlat a gyakran elhúzódó mikrosebészeti műtéteknél nem tűnik elégségesnek.

A surveillance eseteket elemezve azt találtam, hogy az EEÖF esetek incidenciája (9,3%) alacsonyabb volt, mint az idézett irodalomban. Az EEÖF-ek aránya összehasonlítva a primer és salvage műtéteket nem mutatott szignifikáns különbséget.

A műtéti sebek szennyezettségi kategóriákba való besorolás alapján a műtétek szinte kizárólagosan B-kategóriába tartoztak. Az ott leírtaknak megfelelő sebfertőzési arányt rögzítettem retrospektív vizsgálatom során, számszerint 8/107 (7,5%). Kiemelve a salvage műtéteket, ez az arány 3/38 (7,9%). A viszonylag csekély betegszám ellenére ez az érték - tekintetbe véve az irodalomban leírtakat - meglepően alacsony.

A primer és salvage műtéteket együttesen elemezve, az eredmények arra engednek következtetni, hogy az EEÖF előfordulása kellően alacsony, és az alkalmazott PAP eredményes volt, még ha tartamában nem is bizonyult egységesnek. Az irodalom alapján a PAP hossza csökkenthető lenne.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A vizsgált időszakban még csak az MRSA-ra és a CD-re volt hazánkban módszertani levél, de a surveillance adatok egyértelműen igazolták egyéb MRK-k jelenlétét is kórházunkban, ami ezen témakörökben a saját betegtájékoztatók, protokollok kialakítását indokolta. 2014 januárjában megjelent egy irányelv multirezisztens Gram-negatív baktériumok előfordulása esetén szükséges infekciókontroll intézkedések témakörben. 5 fő területre tér ki: kézhigiéne, aktív szűrővizsgálatok, kontakt izoláció, környezet fertőtlenítés és antibiotikum gazdálkodás. A benne megfogalmazott irányelvek alátámasztották az általunk bevezetett MRK protokollt.

A surveillance eredményekkel alá lehetett támasztani intézményen belüli új eszköz beszerzéseket. Indokolni lehetett a gyógyszer keretből a fertőtlenítőszer keret leválasztását. Emellett szűrővizsgálatok bevezetésének szükségességét is alátámasztotta.

Az a tény, hogy a hazánkban történő első kimutatás után bizonyos MRK-k csak évekkal később jelentek meg és kezdtek el terjedni intézményünkben - a nagy felvevő

terület és a más intézményekből áthelyezett esetek jelentős száma ellenére - jelezheti, hogy a kórház antibiotikum politikája és higiénés szabályai megfelelőek hazai viszonylatban.

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

A szájbébszeti retrospektíve surveillance kapcsán az adatok azt mutatják, hogy a sebészeti műtétek kontaminációs kategóriái szerint ajánlott és alkalmazott PAP szerek ebben a mikrosebészeti módszereket alkalmazó szájüregi sebészeti esetekben megfelelőek, mind primer, mind salvage operációk esetén, mind lágyrész, mind összetett lágyrész-csont defektus pótlásnál. A PAP időtartama primer műtétek esetén csökkenthető, hogy elkerüljük az antibiotikum rezisztencia kialakulását és mérsékeljük a költségeket.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönötet mondok

- témavezetőmnek, Dr. Hajdú Editnek a Szegedi Tudományegyetem Infektológiai Tanszék docensének, az idejéért, támogatásáért és munkám szakmai irányításáért;
- Dr. Svébis Mihálynak, a Bács-Kiskun Megyei Kórház Főigazgatójának a munkám támogatásáért;
- Varga Évának, Nemes-Szabó Ernőnek és Kárpáti Zsoltnak segítségükért;
- Dr. Kristóf Katalinnak, Prof. Dr. Cserni Gábornak és Dr. Oberna Ferencnek akik szakmai segítséget nyújtottak ezen disszertációhoz;
- és végül, de nem utolsósorban férjemnek Dr. Sejben Istvánnak és lányomnak Sejben Anitának bátorításukért és támogatásukért.