



*mikrobiológiai füzetek - 4*

# **MIKROBIOLÓGIAI RÉSZVÉTELRE ALAPOZOTT INFEKCIÓKONTROLL**

\*

**SEGÉDANYAG A SEMMELWEIS EGYETEM  
HALLGATÓI, VALAMINT A MIKROBIOLÓGIÁVAL,  
KÓRHÁZHIGIÉNÉVEL VAGY  
INFEKCIÓKONTROLLAL FOGLALKOZÓ  
SZAKEMBEREK SZÁMÁRA**

**írta:**

**dr. Barcs István**  
főiskolai docens  
az orvostudomány kandidátusa

**A Semmelweis Egyetem  
Egészségtudományi Kar  
Epidemiológiai Tanszékének kiadványa**

**Budapest  
2012**

© Barcs István dr., 2012

A kiadásért felel: Dr. Domján Gyula egyetemi magántanár, intézetigazgató

Minden jog fenntartva. A szerző írásos hozzájárulása nélkül sem a teljes kiadvány, sem annak részletei nem sokszorosíthatók és semmilyen formában nem használhatók fel, beleértve az internetes honlapokról letölthető változatokat is. Kereskedelmi forgalomba nem hozható.

# TARTALOM

NOZOKOMIÁLIS FERTŐZÉSEK. INFEKCIÓKONTROLL.....	4
A FELDERÍTÉS ÉS A MEGELŐZÉS ESZKÖZEI.....	5
Járványügyi alapfogalmak.....	6
Endogén és exogén fertőzések.....	9
A nozokomiális fertőzések kórokozói.....	10
A nozokomiális fertőzések letalitása.....	12
A nozokomiális fertőzések költségei.....	12
Tevékenységi körök.....	13
AKTÍV SURVEILLANCE ÉS MEGFIGYELÉS.....	14
Az eszközhasználat kockázatának csökkentése.....	15
A fertőzések rezervoárjainak csökkentése.....	16
Magasabb higiénés normák a klinikai gyakorlatban.....	18
Körütekintő antibiotikum alkalmazás.....	19
Irányítás és szervezés.....	20
Kutatás-fejlesztés.....	21
A MIKROBIOLÓGIAI LABORATÓRIUM SZEREPE.....	22
AZ AKTÍV INFEKCIÓKONTROLL HOZADÉKA.....	24
A JÁRVÁNYÜGYI MIKROBIOLÓGIA TÁRGYA ÉS ÁGAI.....	26
Infekciókontroll.....	27
Mikrobiológiai megalapozottságú infekciókontroll.....	29
Járványügyi jellemző módszerek.....	30
Mikrobiológiai lelet.....	44
Adatelemzés.....	45
Statisztikai feldolgozás.....	46
HIVATKOZÁSOK.....	47

# NOZOKOMIÁLIS FERTŐZÉSEK. INFEKCIÓKONTROLL

“Semmelweis óta nem halnak meg tömegesen gyermekágyi lázban az asszonyok. Ebben az esetben az értetlenség, szúklátókörűség eredménye mindössze annyi, amennyien előtte haltak meg fölöslegesen.

A máglyán elégetett kuruzsló asszonyra gondolok, aki néhány perccel azelőtt, hogy meggyújtották talpa alatt a máglyát, elmondta bírának a titkát. Az egyetlen varázsszert, amelyhez folyamodott.

Varázslata annyi volt, hogy szerszámaint ugyanúgy megfőzte használat előtt, mint az ételét. Így tiltott beavatkozásainak nem voltak halálos áldozatai akkor, amikor a szülésbe sokan belehaltak. Nem ő tehetett arról, hogy az ítélezők kíváncsisága nem terjedt tovább. Nem töprengtek összefüggéseken.

Mit tettek?

Kiadták a történelem folyamán oly sokszor kiadott parancsot: gyűjtsák meg a máglyát. S evvel, csupán evvel az egyetlen ítéletvégrehajtással halálra ítélték azok nagy részét is, akik Semmelweisig gyermekágyi lázban meghaltak”

*Fejes Endre: Gondolta a fene*

Egészségügyi ellátás során a leggondosabb ápolás és a szabályok maradéktalan betartása mellett is számolni kell azzal, hogy a betegnél alapbetegségével össze nem függő másodlagos megbetegedések léphetnek fel. Mindazokat a fertőzéseket, amelyek a kórházi tartózkodással, tágabb értelemben mindennemű orvosi beavatkozással kapcsolatosak a forrásra utaló, a „*kórház*” jelentésű görög noszokomio szóból képzett kifejezéssel nozokomiális fertőzéseknek nevezzük. E helyett egyre inkább a *healthcare-associated infection (HAI)*, az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés használata van elterjedőben. Az általánosan elfogadott, az Egyesült Államok-béli *Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)* által felállított definíció szerint azokat nevezzük kórházi eredetű infekcióknak, amelyek a felvételt követő 48 órával jelentkeznek és a beteg felvételekor még lappangó formában sem voltak jelen.

A kórházból eredő, de onnan kikerülve a területi ellátásban is felbukkanó kórokozók a családorvosi és rendelőintézeti betegellátásban is nehezen gyógyítható megbetegedéseket eredményeznek. A HAI megelőzése az infektológia, a klasszikus kórházhigiéne és a klinikai mikrobiológia összehangolt tevékenysége árán valósulhat meg a nozokomiális felügyelet (surveillance) és az infekciókontroll formájában. A két fogalom nem azonos, feltételezik, de nem teljesen fedik egymást.

Az infékcióntróll már a napi élet része, nemcsak a kórházi, de a járóbetegellátási gyakorlatban is. Egy amerikai-futball csapat tagjai között kirobbant methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) járvány felderítésében ugyanazokat a járványügyi intézkedéseket hozták meg és ugyanazokat a molekuláris epidemiológiai vizsgáló módszereket alkalmazták, mint a kórházakban, így sikerült felgöngyölíteni a szappan és a törölközők által közvetített megbetegedés-sorozatot [90]. Nem kell magyarázni, hogy ami kialakul egy kórházi környezetben, az a kórházból távozó beteggel kikerülhet onnan, és előbb-utóbb felbukkan közösségi járványok formájában, a járóbetegellátás vagy a krónikus betegellátás területén, idősotthoni problémaként, többnyire kisebb orvosi és ápolói létszám és kevésbé intenzív felügyelet mellett.

Magyarországon 2004. novembere óta működik a *Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer (NNSR)*. A kötelezően jelentendő nozokomiális járványok, egyedi jelentésként a multirezisztens kórokozók okozta fertőzések, a véráramfertőzések, valamint eszközhasználathoz köthető, az intenzív ellátással összefüggő fertőzések *on line* adatgyűjtésére és -nyilvántartására hívták életre [26, 27]. Az intézmények alig élnek ezzel a statisztikai feldolgozást is biztosító lehetőséggel, az aluljelentésnek köszönhetően a nozokomiális fertőzések hazai előfordulásáról még megközelítő adat sem áll rendelkezésre.

### **Az infékcióntróll jogi háttere**

Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, az erre irányuló tevékenységek feltételeiről és a felügyeleti munka szabályairól a 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet rendelkezik [1]. Részletesen felsorolja a végzendő tevékenységeket, ezek személyi és tárgyi feltételeit. Mivel fertőző betegségekről van szó, a rendelet is kiemeli a mikrobiológiai vizsgálatok fontosságát.

### **A FELDERÍTÉS ÉS A MEGELŐZÉS ESZKÖZEI**

A kórházi – tágabb értelemben az egészségügyi – ellátással összefüggésbe hozható infékciónk elkerülésére irányuló tevékenység kezdete *Semmelweis Ignác* felismeréséig vezethető vissza. Szerinte a gyermekágyi láz okozója egy mikroorganizmus, később tisztázódóan a *Streptococcus pyogenes*, mely a személyzet közvetítésével fertőzi meg áldozatait. Semmelweis nem volt mikrobiológus, de a fertőtlenítő kézmosás és a környezet

tisztántartásának elrendelésével megalapozta a klasszikus kórházhygiénét és ezzel megvetette az inféktiókontroll alapjait [124]. A XX. század végén végbement nagyarányú fejlődés és a nyomában járó szemléleti változás tette lehetővé, hogy a kórházhygiéne mellé az epidemiológia, az infektológia, a klinikai mikrobiológia és a klinikai gyógyszerészet is bekapcsolódjon a kórházi fertőzések komplex megelőző rendszerébe, amely mindennapi gyakorlattá vált a szükségességét felismerő országokban.

## Járványügyi alapfogalmak

„– Hé! – kiabálta a szállásmester. – Tudja mi vár egy potyautasra, ha karanténba kerülünk?  
– Miért kerülne a hajó karanténba?  
– Ragály van!  
– Valakit megfertőztek hülyeséggel?”  
*Rejtő Jenő: Piszkos Fred, a kapitány*

A *surveillance* a kórházi fertőzések nyomon követésének és megelőzésének az eszköze, magában foglalja az inféktiók előfordulásának és terjedésének a figyelését, a laboratóriumi eredmények feldolgozását, de kiterjed még a védőoltásokra, a fertőtlenítésre és a rovartelenítésre is. Mindezen tevékenységekkel megteremti a megelőzés alapjait.

### Az inféktiókontroll elemei

Az inféktiókontrollt szolgáló átfogó tevékenységek alapja a folyamatos információszolgáltatás. A legfontosabb az adatgyűjtést, az adatok elemzését és értelmezését, valamint az erre alapozott célzott beavatkozásokat magába foglaló nyomonkövetés (*surveillance*, kórházi vonatkozásban *nozokomiális surveillance*). Ez folyamatosan működik, törekszik minden történés jelzésére. A *célzott surveillance* néhány előre meghatározott esemény (pl. fertőzésformák, kitüntetett fontosságú kórokozók, meghatározott antibiotikum rezisztencia jellegek, stb.) folyamatos figyelését jelenti. A *mikrobiológiai surveillance* a mikrobiológiai vizsgálatok eredményein alapul. Ez teszi igazán hatékonyá a felismerést és kiterjesztve minden mikrobiológiai alkalmazásra, fokozza a hatékonyságot [10].

Az *inféktiókontroll* mindazon tevékenységek összessége, amelyek célja a kórházi inféktiók számának csökkentése, beleértve a hagyományos kórházhygiénés munkát, a racionális antibiotikum politikát, a kórházi eredetű fertőzések figyelő rendszerét, mely a

nozokomiális fertőzések adatainak gyűjtését, rendszerezését, analizisét és azok visszajelzését tartalmazza. Kezdetre 1962-re nyúlik vissza, amikor is az *infekciókontroll nővér* intézményét az Egyesült Államokban bevezették [50, 112].

A *klasszikus leíró epidemiológia* a „mikor, hol és ki?” kérdések megválaszolásával keresi a közegészségügyi-járványügyi problémák megoldását.

Az *analitikus epidemiológiai* szemlélet szerint a kórházi megbetegedések és azok halmozódásainak vizsgálata a klinikai diagnózis megállapításával kezdődik, mely magába foglalja a kórokozó megnevezését, a tünetek vagy tünetegyüttesek rögzítését és az esetleírást is. A megbetegedés tényének megerősítésére esetenként külső konziliárius segítségét is előírnyozza. Ezt követi a további hasonló jellegű esetek felderítése, a megbetegedésekben érintett személyek (betegek, ápoló személyzet, műtéti csapat), a helyiségek (kórtermek, műtők) és az időpontok (pl. a műtétek ideje) statisztikai elemzése, a fertőzés forrása(i), a kórokozók rezervoárja(i) és a terjedés lehetséges módjának megkeresése a feltételezett megbetegedést okozó mikroorganizmus inkubációs periódusának figyelembe vételével, a jogszabályi előírásoknak megfelelően a fertőzött vagy fertőző személyek időszakos vagy végleges elkülönítése, kórtermek vagy osztályok zárlatának elrendelése, a felszabadítás menete, végezetül jelentés írása és ajánlás kidolgozása a hasonló esetek jövőbeli előfordulásának megelőzésére.

„Emberek százai haltak meg ettől a pestisfészektől, és a vaskalapos, kicsinyes bürokrácia a fülét se mozgatja. Nincs helye a skrupulusoknak. Ez is orvosi feladat, nemcsak a kanalas orvosságok kiutalása!”

*Archibald Joseph Cronin: Réztábla a kapu alatt*

Legtöbbször a kialakult helyzet nem hagy időt a járványügyi teendők előírás szerinti kivitelezésére, vagy hiányoznak a szükséges személyi feltételek. A „*gyors és piszkos*” („quick and dirty”) megközelítésben az epidemiológus vagy az infekciókontroll orvos a diagnózis és a járvány tényének megerősítése, az ellenőrző vizsgálatok elrendelése és a surveillance lépésein keresztül azonosíthatja a járványba illeszthető további eseteket. Gyakran már ez is elegendő ahhoz, hogy a járvány ne terjedjen tovább. Természetszerűleg mindez népszerűtlen és kellemetlen feladatok kényszerű felvállalásával is együtt jár (pl. szűrővizsgálatok elrendelése, sterilizálás, osztályok időleges bezárása, az ápoló személyzet egyes tagjainak baktérium-hordozásuk megszüntetéséig tartó eltiltása a munkavégzéstől, stb), meg kell küzdeni az érintett osztályokon dolgozók ellenállásával, a kórházi vezetéssel, a gazdasági irányítással. Az adatszolgáltatást gyakran a kártérítési perek, az adminisztratív válaszingékedésektől való

félelem is hátráltatja. A „gyors és tiszta” epidemiológia kifejlesztésének igénye és rutinszerű bevezetése megfelelően képzett és gyakorlott epidemiológusokat igényel, akik teljes mértékben élvezik a főhatóságok támogatását, beleértve a helyi vezetést, a minisztériumokat és a járványügyi-közegészségügyi szervezeteket is [93].

Az epidemiológia fejlődése sokkal gyorsabb a fertőző betegségek, mint a közegészségügy irányában [116]. Kialakult és lassan önálló szakterületté kezd válni a klinikai epidemiológia, amely a közvetlen betegellátáshoz társulva, speciálisan kórházi környezetben alkalmazza a járványtan módszereit a fertőző betegségek megelőzése céljából. Ebben a munkában a klinikai epidemiológia nem áll magára hagyatottan, kiegészül a társszakmák: az infektológia és a mikrobiológia nyújtotta segítséggel.

„A «higiéniáról» megoszlottak akkortájt a vélemények. A «baciluselmélet» sok háziasszonyt megtébolyított abban az időben, ismertem öreg néniket, akiken kitört a tisztaság rögeszméje, naphosszat poroltak, kesztyűben járkáltak fel és alá lakásukban, s tollseprűvel vadásztak a «bacilusokra».”  
*Márai Sándor: Egy polgár vallomásai*

A hagyományos kórházhigiéne feladata a higiénés előírások és az aszepszis betartásának ellenőrzése, s ezt segítik elő a környezetmikrobiológiai vizsgálatok is. Ahol a nozokomiális felügyelet csak a klasszikus surveillance eszközeivel él, azaz az infekciókontroll nővér jelentéseire és a kórházhigiénikus statisztikai elemzéseire alapul, *múltidejű*, az események nyomában járó marad. Képes lehet egy lezajlott kórházi járvány *utólagos* felismerésére és a tanulságok elemzése nyomán hozott intézkedésekkel talán képes megelőzni az elkövetkezendő járványok kialakulását is. Ha csak az infektológus tartja kezében az infekciókontroll irányítását, az *jelen idejű*, az aktuálisan előforduló infekciók idősíkján mozog. Ha előtérbe kerül a klinikai mikrobiológus tevékenysége, az infekciókontroll *előremutatóvá válik*: megteremtődik az esély arra, hogy a járványt még kialakulása előtt felismerjék és a járványtörzsek tovaterjedését megakadályozzák.

*A három szakterület szoros és egyenrangú együttműködésére van szükség a korszerű, hatékony infekciókontroll megvalósításához, mindegy melyikük vezetése alatt, de összehangolt és szorosan egymásra épülő tevékenységük mellett.* Az infekciókontrollhoz kapcsolódó feladatok közül ebben a kiadványban természetesen csak a mikrobiológiai jellegű tevékenységeket tárgyaljuk részletesen.



## Endogén és exogén fertőzések

„Az egyik ház átjárójában kutyacsontvázat és szétszórt emberi csontokat találtak: az ember nem bírt kimászni a romok alól, s éhen pusztult, a kutya pedig egy darabig gazdája teteméből táplálkozott.”

*Marija J. Szergejenko: Pompeji*

A HAI fertőzéseket hagyományosan a fertőzés megjelenési formáját alapul véve szokás csoportosítani. Így beszélünk nozokomiális sebfertőzésekről, véráramfertőzésekről, húgyúti és légúti fertőzésekről, időnként külön kategóriaként különítik el a decubitusokat.

A létrejöttük megértésében a fertőzés eredetén és dinamizmusán nyugvó osztályozás segít inkább. A **primer endogén** nozokomiális infekciók a felvételt követő egy héten belül a beteg saját flórájából indulnak ki, elsősorban Gram pozitív baktériumok (*Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-érzékeny *S. aureus*, koaguláz-negatív staphylococcus) okozzák.

A **szekunder endogén** típusúak szintén a test flórájából, de már a kórházi környezetből akvirált, a beteget kolonizáló mikroorganizmusok által alakulnak ki, főleg Gram negatív baktériumok és MRSA szerepelnek kórokozóként. Forrásuk a kórházi környezet és a többi beteg.

„...megvizsgálta Evans karját. Elborzadva látta, hogy a kötés milyen piszkos, de nem árulta el megbotránkozását. Az asztalon észrevett egy üveget.

Újságpapírral volt bedugaszolva, és valami piszkos szürke folyadékot tartalmazott, amelyben valószínűleg nyüzsgöttek a baktériumok. Ezzel a lenolajjal kente be a nővér a nyitott sebet. ”

*Archibald Joseph Cronin: Réztábla a kapu alatt*

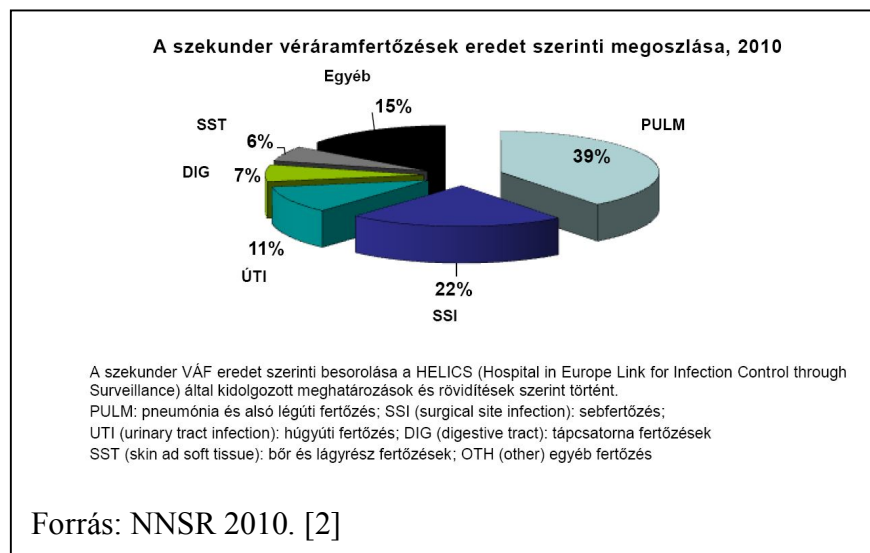
A **tercier** típusú, ún. **exogén** fertőzésekben fakultatív patogén Gram negatív pálcák (*Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*), valamint szintén az MRSA szerepe dominál, eredetük nem kellően sterilizált eszköz, rosszul fertőtlenített műtéti terület vagy a higiénés rendszabályok be nem tartása. Ezek a klasszikus, réges régi terminológia szerinti **iatrogén fertőzések**, amik létrejöttében vitathatatlan az egészségügyi dolgozó gondatlanságának meghatározó szerepe [101]. Az exogén eredetű fertőzések, mint a „jéghegy csúcsa” könnyen felismerhetők és viszonylag egyszerű módon megelőzhetők. Az igazán súlyos problémát a „felszín alatt rejtőző” endogén fertőzések jelentik: a saját flóra nem irtható ki és összetétele nehezen kontrollálható. De ha az ember kontrollja gyengül a „házi” baktériumok alkotta flóra felett, azok megtámadhatják az őket hordozó gazdát.

## A nozokomiális fertőzések kórokozói

A HAI fertőzések során fellépő járványok két fő csoportja a specifikus és aspecifikus járványoké. A *nem specifikus*, azaz egyéb közösségekben is kifejlődhető járványok a gyakoribbak. Magyarországon 2010-ben a nozokomiális járványok több mint háromnegyede tartozott ide [2]. Ezek szinte teljes számban enterális megbetegedések, főleg enyhe lefolyású vírusos hasmenéses esetek voltak. A domináló kórokozó a calicivírus; a rotavírus 6%-ban fordul elő; a járványok 13%-ában a kórokozó nem ismert.

A *specifikus járványok* csakis egészségügyi intézményekben alakulhatnak ki, arányuk az összes fertőzések több mint 20%-a. Az összes halálozás 0,5%, legmagasabb a véráramfertőzések (18%) és légúti fertőzések (17%) terén.

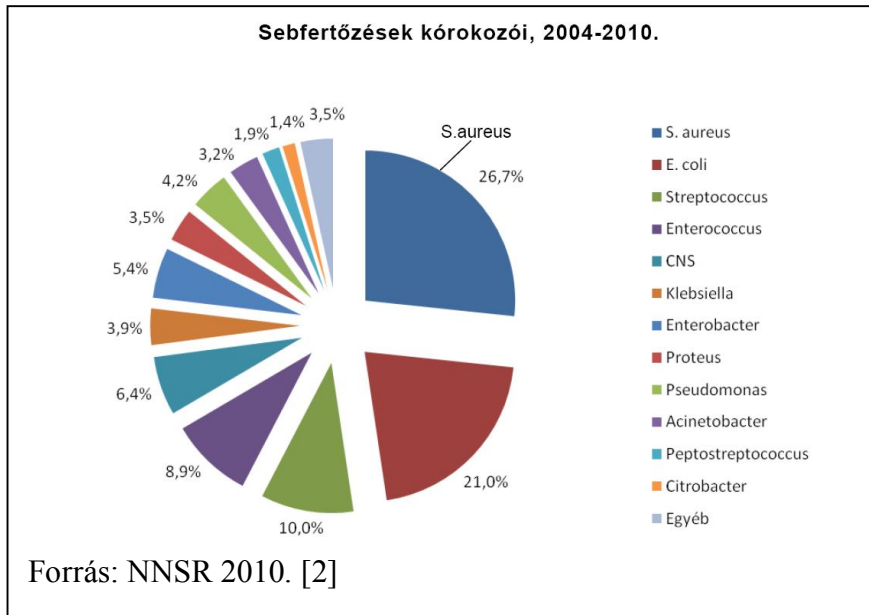
A jellemző kórokozók természetesen különböznek a fertőzés-típusok szerint. Általánosságban emelkedőben van a Gram-pozitív baktériumok és a gombák gyakorisága a



korábbi évtizedekben készített kimutatásokhoz képest. A változás legfőbb oka, hogy az orvostudomány egyetemes fejlődése lehetővé tette olyan betegek gyógyulását, akik korábban alapbetegségük miatt hamar meghaltak. Az ő

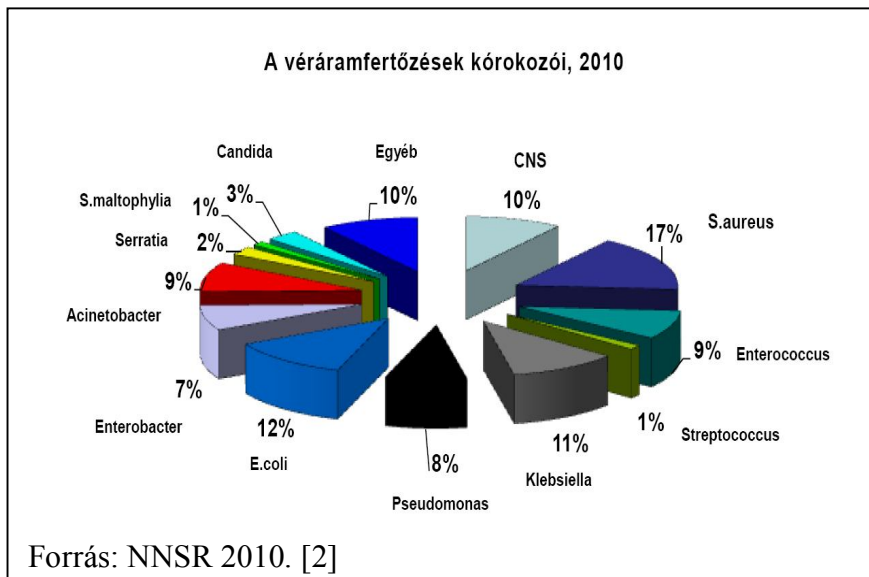
ellátásuk általában hosszas, több hónapos vagy több éves folyamatos kórházi tartózkodást vagy összetett kezelést jelent, aminek során (részben magának a kezelésnek nyomán fellépő immunszupprimált státusz talaján) olyan kevésbé virulens, a normál flórából kiinduló vagy opportunisták által kialakított fertőzések lépnek fel, amelyek korábban ismeretlenek voltak. Így a bőrlakó staphylococcusok, a nyálkahártyákat benépesítő sarjadzógombák emelkedő számmal jelennek meg súlyos fertőzések kórokozóiként.

A HAI okozói közül a leggyakoribbak a *S. aureus* (ezen belül egyre több az MRSA), a



koaguláz-negatív staphylococcusok (elsősorban posztoperatív fertőzésekben, kanülszepszisben, citosztatikus kezelés mellett), enterococcusok, egyre nagyobb mértékben a rezisztensebb *E. faecium*, *Candida* fajok

(a *C. albicans* mellett *C. parapsilosis*, *C. kruzei*, *C. tropicalis*, stb.), penészgombák (*Aspergillus*), a Gram negatív baktériumok közül ESBL-termelő *Enterobacteriaceae* fajok (*Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*), alsólégúti fertőzésekben a *Klebsiella pneumoniae* mellett (főleg gépi lélegeztetéshez párosulva) *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* specierek, az atípusos pneumonia kórokozóiként *Chlamydia trachomatis* és *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, a húgyúti



fertőzésekben az *E. coli* mellett *Pseudomonas aeruginosa*, Gram pozitív coccusok, sarjadzógombák, sebfertőzésekben és decubitusokban a *S. aureus* (MSSA és MRSA), enterococcusok, *E. coli* dominálnak. A

nozokomiális véráramfertőzések kórokozói a 2010-es magyarországi adatok szerint csökkenő gyakorisággal: *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, koaguláz-negatív staphylococcus, *Acinetobacter* sp., *Enterococcus* sp., *P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Candida* spp.; egyéb mikroorganizmus 10%-ban volt kórokozó [2].

## **A nozokomiális fertőzések letalitása**

A felismerési nehézségek mellett a jelentési kötelezettség nem mindenkor betartása is nehezíti a pontos magyarországi adatok összegyűjtését [26]. Az Egyesült Államokban a nozokomiális fertőzés a 11. leggyakoribb halálok [119], az arány emelkedik. Franciaországi számítások szerint 1 millió lakosra évi 70 haláleset jut nozokomiális fertőzés következtében [66]. Ezt alapul véve hazánkban évi 700 áldozatot szenvedhetnek a kórházi eredetű infekciók.

## **A nozokomiális fertőzések költségei**

A nozokomiális fertőzések kezelése és következményeinek elhárítása minden évben tetemes költségeket emészt fel. Franciaországban 9,3%-os előfordulási gyakoriság mellett évi 103.526 frankot (kb. 3,7 M Ft) tett ki betegenként a 90-es évek végén [6]. Angliában évente ezer milliárd font az ezzel járó költség [107], ezt 10 millió lakosra átszámítva 67 ezer milliárd forintot kapunk.

Egy, az Egyesült Államokban végzett számítás szerint 1743 kórházba felvett beteg körében az MRSA hordozás 1,3%-os, a szűrővizsgálatok végzésének költsége mintánként 8,34, évente 30.632 USA dollár. Egyetlen bekövetkezett MRSA fertőzés kezelésének költségei ellenben 5235 dollárt emésztenek fel [94]. Egy másik tanulmány szerint az MRSA okozta véráramfertőzés kezelési költségei napi 3500 - 5300 USA dollárral haladják meg a methicillin-érzékeny *S. aureus* fertőzéseit [82]. Ezek az adatok gazdaságilag is aláhúzzák a kórházi fertőzések megelőzésének elengedhetetlen voltát. A halálesetek egyharmada jelenleg is megelőzhető lenne, és megfelelő prevencióval reálisnak tűnik ezen felül még további 5-10%-os csökkentés [40].

## Tevékenységi körök

„Csak ott mennek a dolgok jól, ahol a szabó, a szappanfőző, a cukrász és mindenki más is meg van arról győződve, hogy az ő iparán, az ő üzletén fordul meg az állam sorsa.”

*Széchenyi István: Napló*

A korszerű, több szakterület összefogásával hatékonyan működtetett infektókontroll tevékenységi területeit a következő pontokba lehet sűríteni:

- aktív surveillance és megfigyelés.
- katéter- és eszközhasználat, intubálás kockázatának csökkentése.
- a fertőzések rezervoárjainak csökkentése.
- magasabb higiénés normák a klinikai gyakorlatban.
- körültekintő antibiotikum alkalmazás.
- irányítás és szervezés.
- kutatás-fejlesztés [89].

Országoként más és más felépítményt hoznak létre ezekből az elemekből [28, 29, 44, 52], de közös bennük a magas szintű irányítás, a kormányzati szerepvállalás, az interdiszciplinaritás, a szintek megszabása és az, hogy országos érvényű módszertani utasítások születtek. Az **első és legfontosabb szint a kórházaké**, ahol a nozokomiális fertőzések és a multirezisztens mikroorganizmusok felderítése, surveillance tevékenység folyik a szakmai és adminisztrációs szervezetek irányításával. A **nemzeti szintű irányítást** a kormányzat (tisztifőorvos, Egészségügyi Minisztérium) és az országos intézetek látják el tudományos és szakmai társaságok közreműködésével. A két szint között az **egyetemekre alapozott inter-regionális központok** helyezkednek el, amelyek feladata az egészségügyi programban megszabott módon a kórházak koordinálása és támogatása, a technikai útmutatások kidolgozása, a surveillance megszervezése, továbbképzések tartása [44].

Franciaországban a HAI fertőzések magas száma, az MRSA országosan kb. 40%-os (és emelkedő) előfordulása miatt nemzeti program beindítását határozták el. Ennek elemei a következők voltak:

1. Kórházi szinten Infektókontroll Bizottságok létrehozása
2. Franciaország területén 5 regionális koordinációs centrum kialakítása
3. Infektókontroll Politika Csoport és Infektókontroll Technikai Bizottság életre hívása.

Az intézkedés 800 kórházi ágyra teljes állású orvos vagy gyógyszerész végzettségű vezető, 400 ágyra 1 főállású epidemiológiai szakápoló alkalmazását írta elő. Nemzeti és

nemzetközi ajánlások alapján magasabb szintű higiénés szemléletet alakítottak ki a klinikai gyakorlatban, irányelvek terjesztése, megismertetése (145 irányelv, útmutató született) mellett a képzés, oktatás az egészségügy minden szinten érvényesült.

A program eredményeképpen az egyetemi kórházakban a nozokomiális fertőzési arány 8,3 %-ról 7,2 %-ra, a nem egyetemi kórházakban 6,5%-ról 5,0%-ra csökkent. Az MRSA-val fertőzött betegek száma 38 %-kal csökkent [60].

## AKTÍV SURVEILLANCE ÉS MEGFIGYELÉS

A hagyományos, leíró jellegű felügyelet túlságosan lassú, a kórlapok feldolgozásával, a laboratóriumi eredmények feldolgozásával időben elhúzódik [69]. A retrospektív adatok (pl. egy adott osztály kórokozói érzékenységeinek időszakonkénti összesítése) rendkívül fontosak, de a járványok korai felderítése céljából az *aktív surveillance* nyújt igazi segítséget. Az aktív surveillance azt jelenti, hogy minden lehetséges eszközzel tevékenyen próbáljuk elejét venni a fertőzések kialakulásának. Az összefogás, melybe valamennyi érintett társterület a maga tudásával és lehetőségeivel kapcsolódik be, többletet ad. Az infekciókontroll előremutatóvá válik, gyorsabb, naprakész, feltárja a leíró surveillance mellett elkallódó, felismeretelenül maradó epizódokat is [41, 122]. A prospektív, aktív surveillance valóságosabb adatokat nyújt, mint a periódusokhoz kötött elemzések és ebben központi szerep hárul a mikrobiológiai laboratóriumra. Ha azonban *bármelyik* érintett szakterület tevékeny részvétele elmarad, a megelőző munka színvonala esik.

Nemzetközi megállapítás, hogy *amelyik kórház nem támaszkodhat könnyen elérhető helyi diagnosztikus mikrobiológiai laboratóriumra, ott az igényelt vizsgálatok száma csökken* [99]. Hazai tapasztalat, hogy egy intézményben az infektológus, epidemiológus és mikrobiológus közös vizitjein az esetek megbeszélése, közös értékelése hatékony volt, lehetővé tette a hatékony gyógyítás mellett az esetleges járványok korai felderítését. Miután takarékoságra hivatkozva a helyi mikrobiológiai diagnosztika megszűnt, azt külső szolgáltató vette át, a kért mikrobiológiai vizsgálatok száma csökkent, majd a mikrobiológiai eredmény híján alkalmazott empirikus kezeléseknek köszönhetően az antibiotikum költségek lényegesen emelkedtek [16].

Mikrobiológiai leletek hiányában a nozokomiális infekció definíciójának egyik elemét veszítik el és felismerésének határfoka is szignifikánsan csökken [99]. Ha a pozitív mikrobiológiai eredményt és az antibiotikum kezelést tekintik a nozokomiális infekció

indikátorának, az a pneumoniák esetében 98,8%-os, húgyúti fertőzésekben 96,3%-os, véráramfertőzésekben 95,5%-os, míg sebfertőzések terén csak 85,4%-os felderítést tesz lehetővé, ami azzal magyarázható, hogy pl. még Németországban sem élnek a sebészek a szükséges mértékben a mikrobiológiai támasszal [51].

## **Az eszközhasználat kockázatának csökkentése**

Elsősorban az exogén fertőzések megelőzésére igaz, hogy a transzmisszió, illetve a penetráció technikai-metodikai eljárásokkal visszafogható. Ez alatt valamennyi, a betegbe tartósan vagy időlegesen behelyezett eszközzel összefüggésbe hozható fertőzések elkerülése értendő. A katéter- és eszközhasználat során, intubálás, műtéti és eszközös beavatkozások végzésekor a szokásos előírt elővigyázatossági rendszabályok (sterilezett vagy egyszerhasználatos eszköz, a felület fertőtlenítése, védőeszköz használat, profilaxis, a behatás időtartama) szigorú betartásával lehet a fertőzés kockázatát csökkenteni [95].

A szervezetben elhelyezett fém és műanyag eszközök (katéterek, drének, kanülök, endoszkópos csövek, elektródák, protézisek, stb.) felületén a mikroorganizmusok, elsősorban a saját normál flóra összetevői megtelepedhetnek. Az elektrosztatikus kölcsönhatásokkal kialakult és a baktériumok termelte glycocalyx által összetartott *biofilm* biztosítja a mikroorganizmusok szaporodását, megvédi azokat a szervezet védekező mechanizmusaival és bizonyos mértékig az antibiotikumokkal szemben és folyamatos utánpótlását biztosítja a kórokozónak [12, 34, 39]. A biofilm tisztító és fertőtlenítő eljárásokkal nem távolítható el [92], az előírt időnél tovább nem szabad eszközt a szervezetben hagyni, azt cserélni kell [32, 33]. A nozokomiális infekciók átfogóbb értelmezéséből következik, hogy nem csak a betegbe beültetett eszköz fertőzöttsége okozhat *egészségügyi ellátásból eredő* fertőzést, hanem pl. a fogászati készülék vízóblító rendszerének vezetőkei is [85].

A fertőzés kialakulását befolyásolja a beültetés során betartott pontosság és sterilitás, az eszköz elmozdulás-mentes rögzítése, a beültetés helye, a beteg életkora, a katéter anyaga, felületének kémiai, elektrosztatikus vagy antibakteriális bevonata [32, 63, 95, 97].

A mikrobiológiai diagnosztika ezen a ponton a hatékonyság és pontosság emelésével szolgálhatja ki jobban a klinikumot. A katéterezéssel összefüggő fertőzések többségében koagulázt nem termelő *Staphylococcus* speciestek a kórokozók, a katéter belső felszínén megtapadva képeznek göcot, gyakorta a katéter lumenét teljesen kitöltve. A katéter külső felületén szintén koaguláz-negatív staphylococcusok telepedhetnek meg, elsősorban a beteg bőréről. Ezek azonban nincsenek összefüggésben a zajló infekcióval. A szokásos feldolgozási

technikák mellett nincs arra lehetőség, hogy megbízhatóan elkülönítsük az infekciót okozó és a kolonizáló törzseket, azaz hogy a katéterdarab melyik feléről nőtt ki az izolátum. Közvetve van módunk csak ítéletet mondani: ha *ugyanaz a törzs* nőtt ki a beteg hemokultúrájából is, akkor az megerősíti a katéter-izolátum klinikai relevanciáját. Ez azonban több tulajdonság vizsgálatán alapuló tipizálást is igényel, hogy az azonosság minden kétséget kizáró módon igazolva legyen [122]. A jelenlegi gyakorlat szerint ugyanúgy előfordulhat, hogy klinikailag irreleváns baktérium szerepel a kiadott leleten, mint az, hogy a laboratórium a kórokozót kontaminánsnak ítélte és „*kórokozó baktérium nem tenyésztett ki*” eredményt szolgáltatott.

Ezen segíthet az az eljárás, melynek során a fertőzött katéter lumenéből egy apró kefe segítségével veszünk mintát, ennek mikrobiológiai feldolgozásával bizonyosan a kórokozót tenyésztjük ki [37]. Hasonló eredményhez vezet, ha a katéter darabot a szilárd táptalajon görgetve leoltjuk a külső oldalát, majd ultrahangos kezelést követő tenyésztéssel a belső faláról leválasztott mikroorganizmusokat izoláljuk. A két tenyésztés összehasonlítása felvilágosítást nyújt a feltételezhető kolonizáció és a feltételezhető infekció kérdésére [34].

## **A fertőzések rezervoárjainak csökkentése**

Az ún. szekunder típusú endogén és kisebb mértékben az exogén fertőzések megelőzésében fontos a kórházi kórokozók felderítése, hordozásuk felszámolása, terjedésük megakadályozása, felismerésük és elpusztításuk lehetőleg még infekció, de legalább járvány kialakulása előtt. Tágabb értelemben, éppen, mert azonos módon alakul ki a fertőzés és azonos módon is kerülhető el, a kórházihigéne néhány klasszikus eleme (tisztaság, kéz- és levegőhigéne, fertőtlenítés) is ide tartozik.

A hatékony fertőtlenítés, a műtők, kórtermek, ellátó helyiségek levegőjének, a tárgyak és használati eszközök felszínének tisztán tartása és annak ellenőrzése, a mosó és fertőtlenítő-sterilizáló berendezések kontrollja hagyományosan a kórházihigéne feladatkörébe tartozik, ehelyütt nem tárgyaljuk. Több szót érdemel a személyi higiéné. A beteggel kapcsolatba kerülve, az első a hatékony kézhigiéné, a kézmosás és a megfelelő kézfertőtlenítés megvalósítása. Újabban az alkohol-alapú fertőtlenítőszeres kerülnek előtérbe [65, 111], melyek nem irritálják a bőrt és ezért az egészségügyi dolgozók szívesen használják.

A betegről betegre történő terjedés megelőzésében elengedhetetlen védőfelszerelések használata. A kéz, ezen belül is a körmök jelentik a baktériumok leggyakoribb forrását. A hosszú köröm, különösen a műköröm alatt a mikroorganizmusok a sejtörmelék, a nedvesség és a zsírsavak mennyiségének köszönhetően kiváló életteret találnak, a felületes fertőtlenítés



ellenére életképesek maradnak és a nozokomiális fertőzés forrásául szolgálhatnak [81, 86]. A műtéti beavatkozásokkor természetes szájmaszk mintájára azonban a védőkesztyű viselése, annak minden beteg utáni cseréje nehezen válik gyakorlattá, pedig ez a bőrön élő mikroorganizmusok átadódását leghatékonyabban megakadályozó eszköz [25, 95]. Franciaországi felmérés szerint a használt kesztyűk cseréjének elmulasztása két beteg között 18%-os mikrobiális transzmissziót eredményezett [54]. A tévhittel ellentétben a kesztyű nem a beteget védi az orvos (nővér) érintésétől, hanem fordítva, az egészségügyi személyzetet óvja meg attól, hogy a kezükre kerüljön egy olyan baktérium, amit később a kórteremben vagy azon kívül továbbadhat, valamilyen tárgy közvetítésével vagy másik beteget érintve, illetve a kórházból kivive akár közösségi járványt indítva el [43]. Számos országban tehető nehezen a kötelezővé a kesztyű használata, az gyakran ütközik a személyzet ellenállásába [54].

Ennek legyőzésére az első lépés *kérdőívben* felmérni a kialakult szokásokat és vélekedéseket [95]. A nagyobb együttműködési hajlandóság kialakítására bőrbarát kézfertőtlenítő választását javasolják, amelyet a nagy számban elhelyezett fali adagolókból használhatnak, felvilágosító munkával és meggyőzéssel, az idősebb dolgozók példamutatásával támasztják alá és *elkülönített költségvetés áll a megelőzés rendelkezésére* [65].

Az egyik, talán legfontosabb lehetőség a *megelőző szűrés*. Az egészségügyi dolgozókat rendszeresen, a betegeket kórházi felvételüket közvetlenül megelőzően kell szűrővizsgálatnak alávetni: minden anatómiai területről történik mintavétel, ahol a feltételezett kórokozó hordozása lehetséges, tehát orr, torok, tenyér, sőt MRSA vagy vancomycin-rezisztens *Enterococcus* (VRE) irányában a végbéltájék, ESBL-termelő baktérium szűrésére széklet is [8, 101]. Ezáltal megakadályozható egy multirezisztens vagy bármely, az intézetben ellátott betegekre veszélyt jelentő „idegen” mikroorganizmus behurcolása, valamint lényegesen egyszerűbb és olcsóbb, mint a már elterjedt kórokozó eradikálása.

A megelőzés másik tényezője a kolonizáció nyomonkövetése, az adott osztályon uralkodó flóra szemmel tartása követő mintázással, ún. surveillance kultúrák révén. Ez az osztály betegeitől egyszerűen, *nem invazív* technikával nyerhető vizsgálati anyagok (pl. vizelet, orr- és torokváladék, köpet vagy trachea váladék, széklet) rendszeres, a beteg állapotától független tenyésztését jelenti. Hatékonyságáról, értelméről megoszlanak a vélemények. Az egyik nézet szerint fertőzésekre vonatkozó prediktív értéke kétes, kiértékelhetetlen adathalmazt eredményez [35], a multirezisztens izolátumok sokkoló hatása könnyen az antibiotikum túlhasználat irányába terelheti a kezelőorvost [117]. Az általánosabb felfogás szerint azonban a heti két-három alkalommal végzett vizsgálatok érzékenyen

mutatják az osztály flórájának összetételét, azonnal (még infekció kialakulása előtt) észlelhető, ha új kórokozó jelenik meg, illetve ha a rezisztenciában változás, pl. a szokásos protokollal szembeni rezisztencia jelenik meg [25, 49, 59, 101]. Ha a rendszeresen végzett tenyésztések eredményét az orvosok, a szakképzett ápolók és a mikrobiológusok részvételével tartott rendszeres közös megbeszélések alkalmával értékelik ki [117], akkor a kolonizáció és az infekció szétválasztása megtörténik. Vitathatatlan a nyomkövetés céljából vett hemokultúrák jelző szerepe a *S. aureus* sepsist követően fellépő másodlagos infekciók előrejelzésében [73].

Ezekhez szorosan hozzátartozik a higiénés szűrővizsgálatok végzése is: a körültekintő protokollok szerint a levegőből, illetve a kórtermek és kisegítő helyiségek fertőzés szemszögéből jelentős tárgyainak felületéről vett mintázással a nozokomiális kórokozók egy része felderíthető, valamint a takarítás és fertőtlenítés hatásfoka ellenőrizhető [36].

Valamennyi fentebb említett mikrobiológiai vizsgálatot és az eredmények elemzését *ugyanannak a laboratóriumnak kell végeznie*. Ennek a laboratóriumnak a diagnosztikus feladatokon túl alapvető járványügyi mikrobiológiai vizsgálatokat is el kell végezni. Az izolátumok összehasonlításával kizárhatja vagy megerősítheti azok kapcsolatát és erről késedelem nélkül értesítheti a klinikust és az epidemiológust, majd ha szükséges, megerősítő vizsgálatokra a törzseket referencia laboratóriumba továbbítja [41, 122]. Az aktív surveillance-nak az is sarkalatos pontja, hogy a laboratórium rendszeresen elemzi a tenyésztési adatokat, azokat a beküldő osztály orvosaival és szakápolóival értékeli, a jelentkező változásokról vagy feltételezhető halmozódásokról értesítést küld [41, 117].

## **Magasabb higiénés normák a klinikai gyakorlatban**

Túl az eddig említetteken és a természetszerű igényen a színvonalasabb körülmények biztosítására, szempont a higiénés normák pontos definiálása is. Meglepő módon a kórházhigiénés tisztaságnak nincsenek lefektetett határértékei. E hiány pótlására javasolták az élelmiszer-mikrobiológiai határértékek átültetését a felület megengedhető mikrobiológiai szennyezettségére. Eszerint az aerob összecsírás szám nem haladhatja meg a négyzetcentiméterenkénti 5 telepkepző egységet; indikátor organizmusok (pl. *S. aureus*, MRSA, *Clostridium difficile*, VRE vagy különféle Gram-negatív baktériumok, kiemelt jelentőségű rezisztencia fenotípusok) egyetlen sejtje sem [36].

Meg kell említsük a kiegyensúlyozott beteg – személyzet arány szükségességét is: a személyzet túlterhelésével egyenesen jár együtt a higiénés előírások figyelmen kívül hagyása [65] és a kórházi fertőzések gyakoriságának emelkedése [114].

## **Körültekintő antibiotikum alkalmazás**

A kórokozók, ezen belül is a kórházi fertőzéseket okozók antibiotikumokkal szembeni rezisztenciája súlyos probléma: nehezíti a hatékony kezelés megvalósítását, rákényszeríti az orvost a szélesspektrumú szerek azonnali alkalmazására, ezzel és a kórházban töltött idő megnyúlásával is emeli a költségeket, rontja a fertőzések kimetenetelét és a kórházból kikerülve ezek a problémák már a rendelőintézeti-háziorosi gyakorlatban is megjelentek [90, 107]. Kialakulásának elkerülése kiemelt fontosságú feladat. Egyik eszköze ennek a rezisztencia alakulásának folyamatos követése, az antibiotikum rezisztencia surveillance, hogy az egyes patogének rezisztencia képéről naprakész információkkal rendelkezünk. Ezért (sem) szabad leszűkíteni a vizsgált baktériumok körét csak az infekciót okozókra és a vizsgált antibiotikumok körét csak az adott esetben a terápia szempontjából éppen szóba jövő néhányra [78].

Az antibiotikum adásának terápiás célja a kórokozó elpusztítása az infekció helyén, epidemiológiai célja a hordozás helyén (pl. orr nyálkahártyán, a tenyér bőrén vagy az emésztő rendszerben) [106]. A *körültekintő antibiotikum alkalmazás* viszont ügyel arra is, hogy közben a rezisztens mutánsok ne szelektálódjanak ki, az adott antibiotikum, megőrizve alkalmazhatóságát, a jövőben is rendelkezésünkre állhasson. Ennek biztosítására szolgál az antibiotikum protokollok ciklikus váltogatása [11]. Közlemények sora támasztja alá, hogy az átgondoltan váltogatott kezelési gyakorlat a hatékonyságot nem csökkentve megelőzi a rezisztencia emelkedését, alacsonyabb szinten tartja a morbiditási-letalitási mutatókat [53, 62]. Egy antibiotikum felírásának időszakos szüneteltetése eredményezte változást jól példázza egy 15 ágyas intenzív osztályon, Franciaországban végzett összehasonlítás. Az osztályon a rutinszerűen alkalmazott fluoroquinolon kezeléseket egy 6 hónapos időszakban makrolid és aminoglikozid adásával váltották fel, majd visszatértek az eredeti gyakorlathoz. A három időszakban a betegszám és a diagnózisok megoszlása egymással összevethető volt. A teljes letalitás a korábbi 22%-ról a restriktív időszakban 18%-ra esett vissza és a korlátozás befejezése után is ezen a szinten maradt. A különbség a lélegeztetéssel összefüggő pneumonia esetében még markánsabb: a letalitás 35%-ról 25%-ra, közel 30%-kal csökkent, majd beállt 27%-on [7]. A magyarázat nyilvánvalóan nem a quinolon kezelés okozta magasabb letalitás,

hanem hogy a szelekció átmeneti szüneteltetése lehetővé tette a korábban kisselektált, a magasabb letalitást okozó multirezisztens kórokozók kiürülését.

Másik, központilag szabályozott felügyeleti módszer a széles hatáskörrel felruházott terápiás bizottságok felállítása, melyek kérdőívekkel, tájékoztató munkával, az antibiotikum rendelési szokások szabályozásával, a terápia és a profilaxis alapelveinek kidolgozásával, bizonyos antibiotikumok alkalmazásának külön engedélyhez kötésével, egyszóval az antibiotikum politika eszköztárával tartják kézben az antiinfektív szerek alkalmazását [76].

Míndezek a lehetőségek adminisztrációs szinten maradnak, és nem érhetik el az elvart hatékonyságot, ha nem támaszkodnak szorosán *a helyi mikrobiológiai eredményekre*: a diagnosztikus vizsgálatok eredményére az egyes betegek célzott kezelésének megállapításakor és a helyi tenyésztési eredmények elemzéseire az empirikus kezelés és az útmutatások kidolgozása terén.

Bizonyítottan eredményes, ha a megkezdett terápiát a klinikus és a mikrobiológus együtt értékeli, ha kell, módosítja. A skóciai The Royal Infirmary of Edinburgh kórház intenzív osztályán az osztály valamennyi orvosa, szakképzett ápolója, valamint az osztályt kiszolgáló két klinikai mikrobiológus részvételével tartott megbeszéléseken értékelik a kezeléseket. Míndez a surveillance kultúrák és a diagnosztikus vizsgálatok eredményének együttes kiértékelésével párosulva 75%-kal csökkentette az osztály antibiotikum kezelést igénylő betegfelvételét [117].

## **Irányítás és szervezés**

Az infékiókontroll csakis ott működhet valóban, ahol a helyi vezetés átérzi fontosságát, támogatja, sőt tevékenyen be is kapcsolódik a munkába. Ebbe a körbe tartozik az illetékes bizottságok felállítása, a működési keretek, intézkedési jogkörök megszabása, a megfelelő kérdőívek kibocsátása és támogatással a kellő súlyuk megteremtése, az antibiotikum rendelés szabályozása, a bejelentési kötelezettség betartatása, konzultációk, megbeszélések gyakorlatának meghonosítása, rendszeres belső auditok, kötelező továbbképzések. Minden feladat ellátásához a szükséges eszközöket és létszámot biztosítani elvárható (lenne). A kellő létszám hiányában a nozokomiális fertőzések száma is emelkedik [65]. Az MRSA terjedésének egyik fontos előidéző tényezője az elégtelen ápolói létszám: intenzív terápiás osztályon végzett felmérések szerint a túlmunkától fáradt nővérek mellett emelkedett a fertőzések száma [114].

A nozokomiális surveillance és infekciókontroll pénz- és eszközigenyes munka. Úgy lehet biztosítani feltételeit, ha önálló keretet különítenek el rá, a szűrő- és követő tenyésztések, tipizáló vizsgálatok, statisztikai elemzések költségei nem terhelik az érintett osztály költségeit, de nem hárulnak a mikrobiológiai laboratóriumra sem [65]. Az infekciókontroll összkórházi érdek, finanszírozni is központi költségkeretből kell tehát. Rövidtávú gondolkodás nem vezet eredményre. Az infekciókontrollra kiadott fillérek évek múlva jelentkeznek forintok megtakarításaként. De természetesen a nem elköltött pénzt nehezebb megszámlálni.

A megelőzés finanszírozása nem megoldott. Az infekciókontrollra fordított összeget is a kórház összes bevételeiből, osztályok esetén a fekvőbetegek után járó, egyedül a diagnózistól függő keretből, a HBCS-ből (*homogén betegségcsoportok*) kell(ene) kigazdálkodni. Mivel a diagnosztikus feladatokon túllépő laboratóriumi részvételnek (konzultáció, adatok elemzése, együtt gondolkodás) nincs elszámolható beavatkozása, azaz ezek végzése anyagilag nem térül meg, nyereségérdekelt laboratóriumi vállalkozás, tulajdonviszonytól függetlenül, ezekre nem vállalkozik. Ez a menedzser szemléletű kórházvezető számára is a saját mikrobiológiai laboratórium megtartása mellett kell szóljon. A sok, a mikrobiológiát sújtó szabályozás között ezt az egyet a szakma a saját javára fordíthatja. Ha egy laboratórium, mely, mert éves anyagszáma nem éri el a megállapított minimális értéket vagy vizsgálatainak összetétele elmarad a kívánatostól vagy, mert bizonyos kitüntetett vizsgálati irányt nem tud a megkívánt számban végezni létezésében fenyegetett, de aktív infekciókontrollal szolgálja ki a gyógyító osztályokat, annak bezárása nehezen indokolható azzal, hogy egy „magasabb szakmai színvonalú”, de gyakorlati szempontból kevésbé értékes szolgáltatással váltsák ki.

## **Kutatás-fejlesztés**

Az orvostudományon belül és határterületein se szeri, se száma azoknak a kutatási témáknak, amelyek siker esetén az infekciókontroll szolgálatára állíthatók. Az új, kisebb kockázati tényezőt jelentő beavatkozási technikák, fertőzésekkel szemben védettebb implantátumok, pontosabb mintavételi eljárások, bővülő laboratóriumi eszköztár (szelektív tenyésztés, előzetes identifikálást biztosító kromogén táptalajok, molekuláris biológiai eljárások, szélesebb körben végezhető tipizálási lehetőségek), vagy az újabb és hatékonyabb fertőtlenítőszeres, részletes analízist lehetővé tevő vagy automatikus figyelő szolgálatot biztosító számítógépes rendszerek mind egy-egy elemét hivatottak javítani [62].

Az antibiotikumok fejlesztése is folyik tovább. Hogy ez ne gyorsítsa fel az új szer megjelenését hamarosan követő és azt rövidesen hatástalanná tevő rezisztencia ciklusát, a gyógyszeripar és a gyakorló mikrobiológia szoros együttműködésében, a rezisztencia genetikai alapjainak figyelembe vételével folyik a jövő terápiás eszközeinek kidolgozása [64, 72, 80].

## A MIKROBIOLÓGIAI LABORATÓRIUM SZEREPE

„Neki a bakteriológus bajai fájnak a legjobban. Egy fiatal tudós, ha ezen a téren működik, két út között választhat. Vagy kereskedő lesz belőle, vagy hivatalnok. Elhelyezkedhetik egy vegyészeti gyárban, ahol kétes értékű, de annál jobban reklámozott patentorvosságok készítését bízzák rá. Vagy valami állami hivatalba kerül, ahol öreg múmiák vezetése alatt aktákat és statisztikákat gyárthat.”

*Archibald Joseph Cronin: Réztábla a kapu alatt*

A klinikai mikrobiológia önálló szakterületté válása óta jelentős szemléleti változásokon ment keresztül. Kapcsolata a klinikummal szorosabbá vált. Jellegét nem az határozza meg, hogy klinikai anyagokat dolgoz fel mikrobiológiai módszerekkel. A **kórházi mikrobiológia** fejezi ki a klinikai mikrobiológia lényegét. Ahogy az infektológus, úgy a klinikai mikrobiológus is a társszakmák konziliáriusa, ezért csak a kórházon belül működhet megfelelő eredményességgel.

A mikrobiológiai laboratórium klasszikus feladatai a kórokozó izolálása, identifikálása és antibiotikum érzékenységének meghatározása. Ezen túl feladatának tekinti részvételét a racionális antibiotikum politika kialakításában és a nozokomiális fertőzések megelőzésében, ezáltal közvetve és közvetlenül is szolgálni kívánja a gyógyítás hatékonyabbá és gazdaságosabbá tételét. Ennek az a feltétele, hogy a klinikai minták feldolgozásával párhuzamosan, ugyanabban a laboratóriumban, ugyanazon szakembergárdával és ugyanazon módszerek igénybe vételével történjen a kórházhigiénés szűrőminták és a surveillance kultúrák feldolgozása és kiértékelése is [35, 41]. Ez a komplex vizsgálati anyag biztosítja, hogy a mikrobiológusnak folyamatosan aktuális képe legyen az általa figyelemmel kísért osztályok mikrobiológiai képéről, az ott előforduló kórokozók spektrumáról, antibiogramjáról, a környezetben perzisztáló baktériumok megoszlásáról. A laboratórium a kiadott leleten csak azokat az izolált mikroorganizmusokat tünteti fel, amelyeket a klinikus és a mikrobiológus *együttesen* az adott esetben kórokozónak tart. Ez viszont növeli a

mikrobiológiai laboratórium munkájának súlyát, és elengedhetetlenné teszi a klinikus, a mikrobiológus és a kórházhygiénikus közvetlen és állandó konzultációit, azaz az infektókontroll munkacsoport folyamatos működését.

A klinikum a mikrobiológustól megváltozott szerepkör betöltését várja el, melyben már nem passzív kiszolgálója, hanem aktív közreműködője a diagnózis megalkotásának [10, 84]. Az infektológia és a mikrobiológia szorosan összetartozó, egymást feltételező, egymás nélkül meg nem álló társterületek. Szükséges további közeledésük. Ez nem úgy képzelhető el, hogy az infektológus a betegtől elszakadva laboratóriumi tevékenységbe kezd, hanem úgy, hogy a mikrobiológus a laboratóriumi tevékenységtől el nem szakadva, annak kiegészítéseként kerül közelebb a betegekhez, a vizitek résztvevőjeként, a klinikusok állandó konzultációs partnereként részesévé válik a klinikai diagnózis megalkotásának is. Ennek egyenes következménye az, hogy csökken a felesleges vizsgálatok száma és a laboratórium nem árasztja el klinikailag irreleváns izolátumokra vonatkozó jelzésekkel a vizsgálatokat kérő osztályokat. Azonban a betegágytól távol nagyon ritka esetben határozható meg egy klinikai mintából kitenyésztett baktérium klinikai relevanciája.

A klinikai és a járványügyi mikrobiológia – különösképpen a kórházi járványok vonatkozásában – nem választható külön sem térben, sem funkciójában. Nem igényel különösebb magyarázatot az, hogy ha más laboratóriumban történik a klinikai minták feldolgozása, mint ahol a kórházhygiénés és a munkaegészségügyi szűrővizsgálatok mikrobiológiai értékelése, semmi esély nincs az eltérő forrásokból származó törzsek összehasonlítására [9, 41]. Így egy kórházi járványra már csak utólag, az adatok statisztikai elemzése, a klasszikus surveillance tevékenység során derülhet fény. Az orvosi mikrobiológia mind e két szakága ugyanazokat a vizsgáló módszereket használja. Ezek alkalmazásának közvetlen célja ugyan más, de a kórházi körülmények között kialakulhat az a hasznosítás, mely keretében a módszerek a klinikai mikrobiológus kezében járványügyi információt (is) nyújthatnak.

Számtalan nemzetközi példa igazolja ezt a megvalósult gyakorlatot. Az **Egyesült Királyság** legtöbb, a National Health Service (NHS) által működtetett kórházában működik mikrobiológiai laboratórium. Az ezekben dolgozó mikrobiológusok (részben kényszerűségből, mert a 490 mikrobiológus konzultáns mellett csupán 85 infektológus konzultáns van) bizonyos feladatok elvégzését is vállalják a fertőzések menedzselése terén [104]. A mikrobiológusok feladatai a laboratóriumi tevékenységen túl (vagy a helyett) – többek között – a klinikai kapcsolattartás (konzultációkban való részvétel, rendszeres megbeszélések a kórház többi orvosával, mikrobiológusokkal, epidemiológusokkal,

házi orvosokkal), a fertőzések kapcsán felmerülő tevékenységek intézése, az infekciókontroll megteremtése, vezetői és audit tevékenységek, oktatás-továbbképzések, kutatás-fejlesztés [96, 98].

A mikrobiológus munkaidejének nagy részét ebben a rendszerben a klinikai és infekciókontroll kapcsolattartás tölti ki. Hogy ennek ellenére a mikrobiológiai diagnosztika színvonala nem csökken, azt úgy biztosítják, hogy a laboratóriumi tevékenység (beleértve az értékelést is) egyre nagyobb hányadát a döntésképes *technikusok önálló munkavégzése* teszi ki [19].

**Dániában** az a gyakorlat, hogy ahol van a kórházban mikrobiológiai laboratórium, ott a klinikai mikrobiológusok jelen vannak az osztályokon, részt vesznek a kezelések kialakításában és az infekciókontrollban. Ennek köszönhetően érezhetően sikerült leszorítani az antibiotikum felhasználást, és ezzel együtt az antibiotikumra fordított költségeket, valamint gátat emelni a *multirezisztens* baktérium törzsek terjedése elé [69].

**Hollandiában** minden kórházban folyamatosan működő mikrobiológiai laboratórium található [99]. Ennek egyik eredménye az alacsony MRSA-gyakoriság, a HAI fertőzések kisebb gyakorisága, mint például a szomszédos Belgiumban, ahol a mikrobiológiai vizsgálatokat területileg illetékes központosított megalaboratóriumok végzik, ezáltal a folyamatos hozzáférhetőség sérül [17]. A holland állam jelentős részvállalással biztosította ennek megvalósulását. Az uralkodó nézet, hogy “...*az orvosi mikrobiológiai jelenlegi helyzetének fenntartása fontos a betegek biztonsága érdekében, a mikrobiológiai szolgáltatás kiszervezése elfogadhatatlan.*” [24]

## **AZ AKTÍV INFEKCIÓKONTROLL HOZADÉKA**

A mikrobiológiai részvételű infekciókontroll valamennyi résztvevő számára előnyöket nyújt. A *mikrobiológus* több információhoz jut a betegről, ezáltal az izolátumok közül biztosabban tudja kiválasztani a klinikailag relevánsakat. A *klinikus* az infekcióhoz jobban közelítő mikrobiológiai eredményt kap, az együtt gondolkodás a mikrobiológussal előreviszi a terápiát. A *kórházhygiénikus* könnyebben értékelhető adatokat kap, az infekciókontroll előremutatóvá válik. A *klinikai gyógyszerész* visszajelzést kap az aktuális rezisztencia adatokról. Az *igazgatás* profitálja a legtöbbet. A kórház gyógyító tevékenysége jobb lesz, csökken a halálozás és ennek nyomán a kórház ellen indított, majd elmarasztaló ítélettel záruló kártérítési perek száma is, csökken az átlagos ápolási idő, nő a kórház presztízse



szakmai körökben és ez a szabad orvosválasztáson keresztül a betegfelvételekben is megmutatkozik.

Financiálisan az előnyök nehezebben, de követhetők. Erősödik az a trend, hogy az összes gyógyszerre fordított kiadáson belül az antibiotikumok részaránya emelkedik, a skóciai Aberdeen Royal Infirmary kórház adatai szerint például 7 év alatt 7%-kal [56]. A Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórházban, ahol példaértékű infekciókontroll folyik az érintett szakmák összehangolásával, a gyógyszerkiadásokon belül az antibiotikumok részesedése 2000-től, a mikrobiológiai részvétel kezdetétől csökkenni kezdett és az aktív surveillance eredményeként tartósan alacsony szinten maradt (I. táblázat). A nozokomiális sebfertőzések aránya 2002. és 2004. között 4,26%-ról 3,5%-ra, a pneumoniák 0,9%-ról 0,58%-ra, az egyéb infekciók előfordulása 3,2%-ról 1,61%-ra csökkent\* [16].

I. táblázat

Az antibiotikum költség részaránya (%) a teljes gyógyszerköltségben*							
1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
17,7	18,6	20,0	17,8	15,9	12,0	14,1	13,4

Az igényekhez igazodva a következő években a mikrobiológia – és ezzel párhuzamosan az infekciókontroll – jelentősége fel fog értékelődni, fel kell hogy értékelődjenek. A szomorú az, hogy Magyarország az ellenkező irányba látszik haladni. A pénzügyi szemlélet egyre jobban ránehezedik a diagnosztikus és a gyógyító-megelőző ellátásra. Nem szabad megengedni, hogy ez váljon a döntővé, hanem minden területen a szakmai szempontok érvényesülését kell előmozdítani. Ez hosszabb távon nemcsak a betegek érdekeit szolgálja, a betegellátás színvonalát emeli, hanem működési, gazdasági előnyökkel is jár, emeli a versenyképességet. Az elindult folyamatnak a megfordítása a szakemberképzés, az orvos továbbképzés az egészségügyi és felsőoktatási kormányzat együttes feladata. Az *Egészségtudományi Kar* ehhez a szemléletváltáshoz messzemenőleg igazodva az *Ápolás és betegellátás* szakon belül egyre nagyobb hangsúlyt fektet a gyakorlati mikrobiológia, a klinikai tárgyak, a klinikai epidemiológia oktatására, az ilyen jellegű ismeretek elsajátítására, és ebbe a fejlődési irányba illeszkedik a *Klinikai epidemiológia szakirányú továbbképzés* indítása is.

\* A Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház adatai

# A JÁRVÁNYÜGYI MIKROBIOLÓGIA TÁRGYA ÉS ÁGAI

A járványügyi mikrobiológia az egységes orvosi mikrobiológiának az a speciális szakterülete, amelynek *közvetlen* célja a közegészségügyi-járványtani vizsgálatok segítése, kiszolgálása. Mint az orvosi mikrobiológia valamennyi részterületének, úgy ennek is közvetetten a betegek gyógyulását, a fertőző betegségek leküzdését kell szolgálnia, de erre a már lezajlott megbetegedések okainak felderítésén, a közöttük levő kapcsolatok tisztázásán, a jövőben kialakuló megbetegedések elkerülésén keresztül törekszik.

## ***Járványügyi mikrobiológiai vizsgálatok:***

- a környezet (kórterem, műtő, levegőjének, az ott található tárgyak vagy berendezések felszínének, az orvosi eszközöknek és textíliáknak) mikrobiológiai mintázása;
- az egészségügyben dolgozók baktérium-hordozásának időszakos ellenőrzése munkakörüktől függően más-más mintákat igényelően és más-más mikroorganizmusokra kiterjedően (foglalkozás-egészségügyi vizsgálatok);
- a betegek szűrése kórházi felvételüket megelőzően nozokomiális kórokozók behurcolását megelőzendő és gyógyulásukat követően a mikrobiológiai gyógyulás igazolása vagy a visszamaradó baktériumhordozás kizárása céljából;
- tartós kórházi kezelés során a betegek meghatározott mintáinak rendszeresen ismétlődő mikrobiológiai tenyésztése (követő vagy surveillance tenyésztések végzése);
- valamint a halmozottan (járványosan) előforduló baktérium izolátumok részletes jellemzése és összehasonlítása (járványügyi tipizáló vizsgálatok);
- tágabb értelemben ide sorolhatók a gyógyszerek, gyógyszerkészítmények, vérkészítmények sterilitási vizsgálatai is, mivel ezekkel is kórházi fertőzések elkerülését szolgáljuk. Járványügyi feladatkör a sterilizáló és mosó (tisztító) berendezések mikrobiológiai hatásosságának ellenőrzése is.

A járványügyi mikrobiológia zömmel ugyanazokat a táptalajokat és vizsgáló eljárásokat alkalmazza, mint a klinikai mikrobiológia. Különbséget a minta jelenti. Kizárólag ez a terület alkalmazza azonban az összehasonlító mikrobiológiai eljárásokat, azaz a járványügyi tipizálást [9, 10].

## Infekciókontroll

„A legjobb eszmék is csak úgy érnek valamit, ha a tettek órájában nem feledkeznek meg róluk. A ki hazáját és nemzetét híven szereti, az elkövet mindent, hogy a nép egészsége javuljon; hogy betegségből és halálból annyi, amennyi a természet törvényei szerint lehetséges az országban elháríttassék.”

*Fodor József: Egészségtan a középiskolák felső osztályai számára, valamint magánhasználatra*

Az infekciókontroll tehát a kórházi (az egészségügyi ellátással összefüggő) infekciók számának csökkentését célzó tevékenységek gyűjtőfogalma. Beleértjük a hagyományos kórházhygiénés munkát, a racionális antibiotikum politikát és a kórházi eredetű fertőzések figyelő rendszerét, mely a nozokomiális fertőzések adatainak gyűjtését, rendszerezését, analízisét és azok visszajelzését tartalmazza. Az infekciókontroll csapatmunka, a kialakításában résztvevő szakterületeket az **1. ábra** szemlélteti. Központi szereplője az epidemiológiai szakápoló (közegészségügyi-járványügyi ellenőr, nozokomiális nővér), akinek



**1. ábra** Az infekciókontrollban résztvevő szakterületek és képviselőik

feladatai közé tartozik a kórlapok elemzése, a feltételezhetőleg kórházi eredetű fertőzések felismerése, a szűrővizsgálatokra szánt minták vétele is.

Sok, az egészségügy többi szereplője számára nem népszerű feladat ellátásával jár együtt ez a

feladat, hasonlóképpen a közösségi – a mindennapi élet során fellépő – járványokkal kapcsolatos járványügyi, sok tekintetében hivatalnoki munkához.

Az infekciókontroll munkacsoportot vezető szakember (az angol megnevezés szerint *infection control practitioner*) elrendeli az ellenőrző vizsgálatokat és a surveillance lépésein keresztül azonosíthatja a járványba tartozó további eseteket. A hagyományos kórházhygiéne feladata a higiénés előírások és az aszepszis betartásának ellenőrzése, s ezt segítik elő a környezetmikrobiológiai vizsgálatok is.

„A hónap végén a fertőzött betegek állapota kivétel nélkül javult. Sikerült lokalizálnia a ragályt. Ha végiggondolta, hogy milyen gondosan járt el, és milyen erélyesen intézkedett – ügyelt a vízforralásra, a dezinfekcióra, a betegek elszigetelésére, karbolba áztatott lepedőt akasztatott minden ház ajtajára, rengeteg mészklórt rendelt Mrs. Page számlájára, és személyesen ellenőrizte, hogy bele is öntsék Glydar Place csatornaárkaiba –, ha mindezt átgondolta, ujjongva felkiáltott:  
– Istenem, csináltam valamit! Nem hiába vagyok itt! ”  
*Archibald Joseph Cronin: Réztábla a kapu alatt*

A különböző típusú infekciókkal kapcsolatban a mikrobiológiai laboratóriumra a megelőzés terén hárul kulcsszerep. A nozokomiális fertőzések veszélyének leginkább kitett osztályokon az új betegek felvételekor célzott bakteriológiai szűrővizsgálatokon lenne kívánatos átesnie, és ennek negatív eredményéig elkülönített, egyágyas kórterembe kerülnie. Amennyiben a tenyésztés eredménye negatív, ennek ismeretében – másnap – közös kórterembe kerülhet. Ha a beteg MRSA-hordozónak bizonyul, klórhexidin vagy triclosan alkalmazása mellett lokális mupirocin vagy 7-10 napos szisztémás rifampicin-, szulfamethoxazol/trimethoprim- vagy fluoroquinolon-kezelést követően, negatív tenyésztési eredmény birtokában kerülhet közös kórterembe [13, 47, 87]. Angliában a megelőző intézkedések költségei nem érik el az esetlegesen fellépő MRSA-járvány felszámolási költségeinek az egyhatodát [83]. Magyarországi számítások szerint egyetlen MRSA infekció kezelési költségéből, akkori árakon 600 ezer Ft-ból fedezhető egy 60 ágyas sebészeti osztály egész éves kézfertőtlenítő- és gumikesztyű szükséglete [47].

Aktuális elemzések azt mutatták, hogy a szűrés-megelőzés költségei eltörpülnek az MRSA járvány okozta többletkiadások (a mosatás, élelmezés, gyógyszerre, ápolásra fordított költségek emelkedése) mellett. A győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Belgyógyászati Osztályán lezajlott megbetegedés sorozat költségelemzése szerint az összes költség 1,7 M Ft volt, míg a betegek szűrővizsgálata 17.600 Ft-ba került [68].

## Mikrobiológiai megalapozottságú infekciókontroll

“A kialakult betegséget kezelni olyan, mintha az ember akkor kezdene kutató építeni, amikor már megszemjázott.”  
Kínai közmondás

A szekunder és a terciér típusú járványok esetében nem pusztán a járványtörzs azonosítása, hanem forrásának felderítése, a terjedési lánc követése sem oldható meg mikrobiológiai vizsgálatok nélkül. Ez a szűrővizsgálatok mellett a törzsek több részletre kiterjedő jellemzését és az összes adat egybevetését igényli.

A mikrobiológiai eredmények elemzése a betegekből vett minták (klinikai minták), a kórházhygiénés szűrőminták (a kórtermi környezet tárgyaitól és a levegőtől), és a surveillance kultúrák (a beteg állapotától függetlenül, előre megszabott rend szerint vett ismétlődő tenyésztési anyagok) eredményeinek kiértékelését jelenti. Ez a komplex vizsgálati anyag biztosítja, hogy folyamatosan aktuális képünk legyen a figyelemmel kísért osztályok mikrobiológiai képéről, az ott előforduló kórokozók spektrumáról, antibiogramjáról, a környezetben perzisztáló baktériumok megoszlásáról. Az ezekben jelentkező bármilyen változást azonnal észleli a mikrobiológus, és jelzi a helyénvaló intézkedés meghozatalára illetékes személyeknek. Ilyen jelzések lehetnek pl. valamely új kórokozó megjelenése az osztály beteganyagában, új rezisztencia típus előfordulása a korábban megfigyelttel mellett, azonosnak tűnő baktériumok különböző betegek mintáiban, azonosnak tűnő baktériumok a betegek anyagaiban és a környezet vagy a személyzet szűrőmintáiban, valamint az előre meghatározott, fokozott veszélyességi körbe tartozó patogének (pl. A-csoportú *Streptococcus*, methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*, vancomycin-rezisztens *Enterococcus*, *Salmonella*, *Shigella*, széles-spektrumú betalaktamáz termelő Gram-negatív baktériumok, multirezisztens törzsek, stb.) megjelenése. Mindez nagyobb figyelmet kell kapjon a fokozott fertőzésveszélyt jelentő osztályok (pl. újszülött-koraszülött osztályok, intenzív terápiás osztályok, égett betegeket ápoló részlegek, sugárterápiás osztály, hematológiai osztályok, krónikus ápolási osztály, stb.) esetében.

Az epidemiológiailag összetartozó izolátumok egy közös szülő törzsből kiindulva, annak elterjedését követően, *klón* képében jelennek meg. Az infekciókontroll megvalósulása az egyes betegek klinikai mintáiból, ill. a kórházhygiénés szűrővizsgálatok során izolált baktériumok közötti összefüggés tisztázásával segíthető. Ennek eszköze a különböző eredetű izolátumok lehetőség szerinti legrészletesebb jellemzése.

## Járványügyi jellemző módszerek

A hagyományos járványügyi szerveződésben az erre specializálódott laboratóriumok az ÁNTSZ hálózatban és az Országos Epidemiológiai Központban (voltak) találhatóak. A jellemzés célja az *összehasonlíthatóság megteremtése*, hogy az egymással azonos törzsek a tőlük különbözők köréből kiválaszthatók legyenek, klinikai vagy járványügyi fontosságuk megállapítása céljából.

A jellemzés azoknak a tulajdonságoknak a meghatározásán alapul, amelyek a speciesen belül különbözőek lehetnek. Az egyes jellegzetességek (markerek) járványügyi felhasználhatóságát klónon belüli stabilitásuk és speciesen belüli diverzitásuk határozza meg [74, 77]. Az egyes módszerek alkalmazhatósága a tipizálhatóságból, a felbontóképesség fokából, a reprodukálhatóságból, és az epidemiológiai illeszkedésből adódik.

A *tipizálhatóság* az adott speciesen belül az adott módszerrel jellemezhető törzsek számát jelenti. Minél kevesebb a „nem tipizálható” eredmény, a módszer annál alkalmazhatóbb.

Egy módszer *érzékenységet* a felbontóképessége adja meg, hogy adott rendszertani kategórián belül hány típust képes elkülöníteni. Azok a megbízható módszerek, amelyek legalább 95 %-os valószínűséggel megkülönböztetik egymástól az egymással nem megegyező törzseket. A legtöbb fenotípusos jelleghez kapcsolódó vizsgálómódszer alacsony felbontóképességű, korlátozott számú bélyeg (antigének, fágreceptorok, antibiotikum-rezisztencia bélyegek, biokémiai szubsztrátok) csoportosításával relatíve kevés kategóriát állít fel egy adott speciesen belül. Így epidemiológiailag össze nem függő izolátumok között nem feltétlenül jelez különbséget. Ezek információs értéke korlátozott. Önállóan nem, csak más járulékos módszerek egyidejű alkalmazásával kiegészítve használhatók járványügyi célra.

A vizsgált jelleg *stabilitása* azt mutatja, hogy megléte mennyire állandó az adott speciesben *in vitro* és *in vivo*. Jelentős részben ez szabja meg a *reprodukálhatóságot*, hogy ismételt vizsgálatok milyen mértékben adnak az előzővel megegyező eredményt. Alacsony reprodukálhatóságú vizsgálatból hibás következtetések születnek, azonos törzseket egymástól különbözőnek, különbözőket egyformáknak mutathat.

A módszer *pontossága* az előzőekből adódik: mennyire tükrözi a járvány valós képét, a járványügyi szempontból összetartozó törzseket egyezőnek, az egymással nem összefüggőket különbözőnek határozza meg, vagyis az eredményekből helytálló járványügyi következtetések vonhatók le.

Egyetlen metodika sincs, amely minden mikroorganizmus vizsgálatára egyaránt megfelelő lenne. Speciesenként kell kiválasztani a legmegfelelőbb eljárást vagy eljárások kombinációját, figyelembe véve a laboratórium lehetőségeit is.

### ***Hagyományos eljárások***

A hagyományos járványügyi vizsgáló módszerek a fenotípusban megjelenő jellegzetességek észlelésén és csoportosításán alapulnak. Nagy sorozatban végezhető, zömükben alkalmasak nem kórházi járványok felderítésére, de a vizsgálható speciestek spektruma, a módszerek esetenkénti alacsony érzékenysége és reprodukálhatósága behatárolja nozokomiális fertőzések során izolált kórokozók vizsgálatát. Rugalmasabb, az eseményekhez közelebb álló és gyors válaszadásra szorított kórházi mikrobiológiai laboratóriumokban az alkalmazott eljárások kiválasztásánál további figyelembe veendő szempont a módszer munkaigényessége, beilleszthetősége a rutin laboratórium munkarendjébe és a vizsgálat költsége. Az infekciókontroll terén elsősorban azon vizsgálatokra kell támaszkodni, amelyeket a laboratórium diagnosztikai alapfeladatainak ellátására is alkalmaz.

Napi rutinfeladat a baktérium vagy gomba izolátumok biokémiai vagy szerológiai eszközökkel történő azonosítása és antibiotikum/antimikotikum rezisztenciájának meghatározása. Ezek a módszerek az egyes izolátumok összehasonlítására is alkalmas eredményeket adnak.

A ***baktériumok azonosítása*** (identifikálása) nagyrészt biokémiai próbák segítségével történik. Mivel ezek között számos olyan akad, amelyek adott speciesen belül pozitív vagy negatív eredményt egyaránt adhatnak, a törzs által mutatott biokémiai profil biotípust is jelent, mely alapján az egyes izolátumok összehasonlíthatók. ***Biotípus meghatározásra*** egységes sémák nem állnak rendelkezésre, az alkalmazó laboratórium döntésétől függ, mely kereskedelmi tesztet választja vagy milyen szubsztrátokból állítja össze saját biotipizálási egységcsomagjait [9, 79]. A biotipizálás előnye, hogy az identifikálással párhuzamosan, külön vizsgálat beállítása nélkül végzik, a tipizálhatóság teljes, gyakorlatilag minden izolátum esetében értékelhető eredményt ad. Speciesen belül a lehetséges biotípusok száma viszont korlátozott, ezért a biotípus-meghatározás érzékenysége alacsony. Reprodukálhatósága erősen függ a laboratóriumi módszerek standardizálásától: az egyes biokémiai próbák eredménye változhat a tenyészet korától, csíraszámától, a baktérium szaporítására használt táptalajtól, stb. [74].

Az egyes izolátumok összehasonlítására alkalmas **antibiotikum rezisztenciájuk** is. Az optimális terápia megvalósításának laboratóriumi feltétele a pontos és korszerű antibiogram. Ennek alapja a nemzetközi szabványok szerinti, rendszeresen ellenőrzött, a helyi igényeket, terápiás szokásokat maximálisan figyelembe vevő érzékenységi vizsgálatok végzése [30, 31, 121]. Az optimális terápia individuális adagoláson kell alapuljon. Megvalósítását kvantitatív érzékenységi vizsgálatokkal (a legkisebb gátló és a legkisebb baktericid koncentrációk meghatározása: MIC, MBC) könnyítheti meg a mikrobiológiai laboratórium. Az antibiotikum-rezisztencia profil azoknak a szereknek a felsorolása, amelyekre az adott törzs rezisztens. Ez egy adott pillanatban jól jellemzi a vizsgált törzset. A gátlási zónaátmérők megadása több információt nyújt, mint az érzékenységi kategóriák (É, M, R) közlése [67, 120]. Azonos rezisztencia-profilú törzsek között különbség mutatkozhat a rezisztencia fokában, azaz a MIC értékekben is. A terápiás célú antibiotikum sorok mellett jól alkalmazhatók a járványügyi jellemzésre korszerűtlen, a terápiás gyakorlatból teljesen vagy jórészt már kiszorult antibiotikumok (pl. novobiocin, neomycin, streptomycin, kanamycin, chloramphenicol) is, melyekkel kiegészítve a rutin antibiogram felbontóképessége növelhető. Figyelembe véve a rokon antibiotikumok közötti keresztrezisztencia viszonyokat, valamint a kapcsolatos előforduló ko-rezisztencia tényét is, a speciesen belül az antibiogram szerinti típusok (rezisztotípusok) száma korlátozott. Klinikai izolátumok között ugyan elég ritkán, de előfordulhat minden antibiotikumra érzékeny kórokozó, ezek elkülönítésében nem nyújt segítséget. Reprodukálhatósága a módszertani előírások pontos megtartása esetén megfelelő, különösen az előírt csíraszám befolyásolja jelentősen a kapott eredményt. Fokozottan igaz ez a kereskedelmi forgalomban kapható MIC-meghatározó vagy az érzékenységet a „breakpoint”-hoz viszonyító kitek és az automatizált rendszerek paneljei esetében. Egy törzs rezisztencia determinánsok elvesztésével vagy megszerzésével időközben megváltoztathatja antibiotikum profilját, ezért retrospektív felmérésekre az antibiotikum rezisztencia, mint epidemiológiai bélyeg figyelése nem alkalmas [9, 74].

A **szerotipizálás** a bakteriális sejt felszín vagy a csillók antigén tulajdonságú komponensei és ezekre specifikus antiszérumok közötti immunológiai reakciók kimutatása útján történik. Nagyobb számú specifikus antigént hordozó speciesek esetében (elsősorban az *Enterobacteriaceae* családba tartozó speciesek, valamint *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, streptococcusok) az identifikáláson túlmenően, speciesen belüli csoportok meghatározására is szóba jöhet. A *Streptococcus agalactiae* szerotípusai különböző klinikai képekhez kapcsolódnak. A species 9 tokantigénje és a c protein antigén által meghatározott szerotípusai közül az I, II és III típus a leggyakoribb. Az



újszülöttkori korai kialakulású fertőzésekben a három szerotípus azonos arányban fordul elő, az újszülöttkori meningitis 90%-át viszont a III szerotípus, a felnőttkori meningitist a II szerotípusú törzsek okozzák [14]. A szerotípus meghatározás epidemiológiai követésre, a tünetmentes hordozás valószínűsítésében és a feltételezett kórokozó szerep megerősítésében játszhat szerepet.

Hasonló összefüggést mutatnak a *P. aeruginosa* szerocsoportjai is a klinikai előfordulással: az O:11 szerocsoportú törzseket a nozokomiális fertőzések kialakításával összefüggőnek tartják, esetleg O:4 és O:6 szerocsoportú törzsekkel társfertőzésekben. Kórházi járványt okozó törzsek között más szerocsoport csak elvétve fordul elő [46].

Nagyszámú nemzetközi molekuláris epidemiológiai vizsgálatok, valamint hazai adatok szerint a *S. pneumoniae* penicillin-rezisztenciája leggyakrabban a 6, 9, 14, 19, 23 szerocsoportokon belül fordul elő [23, 42].

Az epidemiológiai tipizáló módszerek között az első eredményesen használt és világszerte elterjedt módszer a bakteriofágok felhasználásán alapul A **fágtipizálás** során egy baktériumfajon vagy szerotípuson belül az összefüggőnek gondolt törzseket meghatározott baktériumfajban szaporodó vírusok, ún. *fágok* válogatott sorozata iránt mutatott érzékenységük alapján jellemezhetjük. A típusfágok a tipizálandó baktériumtörzsek sejtjeit megfertőzik, bennük elszaporodnak és azokat feloldják. Az értékelés egyik lehetősége, amikor az oldást eredményező fágokat soroljuk fel, fágképet (oldási képet) adunk meg (pl. *P. aeruginosa*, koaguláz-negatív staphylococcusok). Az oldási képek csoportosításával egyes baktériumokat (pl. *Salmonella* Typhi, *S. Paratyphi* B, *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. panama*, *E. coli*, *Klebsiella/Enterobacter*, *Shigella flexneri*, *S. sonnei*) fágtípusokba sorolnak. Az ún. fágtípusok állandóak, ez teszi lehetővé járványügyi vizsgálatok céljára való alkalmazásukat. A típusfágok szerológiai csoportosításával fágcsoportok alakíthatók ki, mint pl. *S. aureus* esetében, ahol attól függően, milyen csoportú fágokkal ad oldást a törzs, I., II., III., IV., V(vegyes), kevert és NT (nem tipizálható) fágcsoportú lehet; azonos fágcsoportú törzsek között a fágkép alapján lehet különbséget tenni. A fágtipizálás elve, hogy a fertőző forrásból (beteg, kórházi dolgozó, bacillus-gazda, ételminta, ivóvíz, stb.) kitenyészett fágtípusa megegyezik-e a többi fertőzött beteg különböző váladékaiból kitenyészett törzs fágtípusával [9, 74].

A fágtipizálást kiegészítve, vagy önállóan használhatjuk a **bakteriocin tipizálást**. A bakteriocinokat plazmidok kódolják, bizonyos baktériumok termelik. Elnevezésük ennek alapján történik: az *E. coli* bakteriocinjé a colicin, a *P. aeruginosa* által termelt a species korábbi neve (*Pseudomonas pyocianus*) alapján pyocin [9, 74].

## ***Molekuláris epidemiológia***

A tipizáló módszerek másik nagy csoportját a molekuláris biológiai módszerek, a baktériumok fehérje- és zsírsav-komponenseinek vizsgálata jelentik. A molekuláris biológiai módszerek munkaigényesek, műszerezettséget igényelnek, sorozatvizsgálatokra, tehát nagyszámú, nem kórházi (közösségi) járványok során tömegesen izolált kórokozók rutinszerű vizsgálatára nem is alkalmasak. A fellépő járvány esetleges súlyos kimenetele, a késedelem nagy kockázata viszont indokolja, hogy azonnali választást biztosító, jó reprodukálhatóságú, nagy felbontóképességű és epidemiológiai szempontból pontos vizsgálatokon alapuljon a járványügyi döntés.

A klasszikus molekuláris biológiai módszerek fehérje- és zsírsav-komponensek vizsgálatát jelentik. Ezek a sejt összproteinjének vagy külső membrán proteinjeinek (OMP) ***poliakrilamid gél elektroforézise (PAGE)***. Habár ezeket az eljárásokat sok species esetén általánosan használják a törzsek jellemzésére és felbontóképességük meglehetősen nagy, alacsony reprodukálhatóságot eredményez, hogy a bakteriális proteinek kialakulása erősen függ a tenyésztés (inkubálási hőmérséklet, a táptalaj ion- és tápanyagösszetétele) körülményeitől [74]. A protein elektroforézis jól alkalmazhatónak bizonyult idegentest-fertőzéssel összefüggő *S. epidermidis* törzsek azonosításában [103, 115]. Gram-negatív baktériumok heterogenitási vizsgálatának jól alkalmazható egyszerű módszere a lipopoliszacharid (LPS) PAGE [74].

A ***multilókuszos enzim elektroforézis (MEE)*** az enzimfehérjék különböző allélek által meghatározott izoenzimjeinek keményítő-gélben mutatott eltérő elektroforetikus mozgékonyágát mutatja ki [9, 105]. Széles körben alkalmazott, jó reproducibilitású eljárás, de differenciáló képessége nem bizonyult elégségesnek [100].

A baktériumsejt zsírsav- és metilészter-tartalmának gázkromatográfiás analízise szintén használható a speciesen belüli finomabb felosztásra, bár a táptalajtól, tenyésztési körülményektől való erőteljes függése miatt reprodukálhatósága változó [9, 118].

A ***nukleinsav alapú technikák*** minden mikroorganizmusra alkalmazható módszerek, felbontóképességük igen nagy, és az epidemiológiai feltételezésekhez illeszkedő jól reprodukálható eredményt adnak. Szokás ezeket egyöntetűen genetikai módszerként is emlegetni. Habár ezek a vizsgálatok általában a genetikai örökítőanyag, a DNS vizsgálatán alapulnak, nem mindegyikük ad információt a mikroorganizmus genetikai összetételéről. Minden baktérium és gomba speciesre alkalmazható módszerek, felbontóképességük igen nagy, és az epidemiológiai feltételezésekhez illeszkedő jól reprodukálható eredményt adnak.

A baktérium genetikai állománya az *ún.* kromoszómákon és az emellett megjelenő változatos méretű és számú kisebb DNS molekulákon, az önálló replikációs egységként létező plazmidokon helyezkedik el. A baktériumtörzs által hordozott plazmidok számának és nagyságának meghatározása a DNS preparátum **agaróz-gél elektroforézisével** történik. A **plazmid-profil** jellemző egy törzsrre, más módszerekkel kombinálva alkalmas az összehasonlítás alapjául. Munkaigényes, reprodukálhatósága speciesenként változó. Hátránya a kis differenciáló képesség: specieseken belül általában kevés fajta plazmid-profil fordul elő. Vannak kórházi járványügyi szempontból jelentős speciesek, amelyekben ritka a plazmid hordozás (pl. MRSA, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*), illetve a DNS preparátum készítése ütközik nehézségekbe (mint az MRSA esetében), ezért nem jellemezhetők ilyen módon. Plazmidok elvesztésével vagy újak megszerzésével a plazmid-profil időben megváltozhat, ezért az antibiogramhoz hasonlóan a plazmid-profil nyújtotta segítségre is csak rövid távon támaszkodhat a klinikai epidemiológus szakember [9, 10, 58, 74].

A plazmidok kimutatásának további hátránya, hogy két egymástól különböző, teljesen eltérő tulajdonságokat meghatározó plazmid mérete azonos lehet, így egymástól különböző törzsek plazmid-profil szempontjából egyformának tűnhetnek. Ha a plazmid DNS-t vagy a baktérium teljes DNS-ét elektroforézis előtt **restrikciós endonukleázokkal**, a DNS molekulát specifikus helyeken hasító enzimekkel emésztjük, az egyes törzsekre teljes mértékben jellemző, nagy felbontóképességű egyedi mintázatot, *ún.* ujjlenyomatot kapunk [9, 57]. Valamennyi törzs tipizálható. Minden enzimnek mások a hasítási helyei, a restrikciós enzimek cseréjével változtatható a módszer érzékenysége. Még érzékenyebbé válik a módszer, ha az elektroforézist periodikusan változó erőterben végzik, így a **pulzáltatott mezejű elektroforézis** („pulsed field electrophoresis” – **PFGE**) során a közel azonos fragmentumok is elkülönülnek egymástól, a megjelenő sávok száma és ezzel a differenciáló lehetőség nő [9, 48].

A restrikciós endonukleázokkal emésztett DNS elektroforézise után a **Southern blot** módszerben a DNS fragmentumokat egyes szálúra denaturálják és nitrocellulóz vagy nejlon membrán felszínére kötik. Ezt követően valamely meghatározott jellemző DNS régióval homológ, radioaktívan vagy színreakciót adóan jelzett egyes szálú DNS fragmentummal (DNS próbával) hibridizálják. Az, hogy milyen méretű fragmentumok hibridizálnak a próbával, különbözhet a vizsgált törzsek között [123].

Az érzékenységet az alkalmazott DNS próba határozza meg. Egyaránt használatosak génpróbaként virulencia gének vagy anyagcsere tulajdonságokat meghatározó gének

specifikus szakaszai [9, 75, 123], valamint a bakteriális genom random fragmentációjával nyert szakaszok [110].

A **ribotipizálás** olyan hibridizációs eljárás, mely során restriktív endonukleázzal emésztett kromoszomális DNS vizsgálatokkor riboszomális RNS-t használnak próbaként [109]. A legtöbb speciesben a rRNS szintézisét több, a genom eltérő helyein lokalizálódó operon határozza meg. A ribotípus profil általában 10-15 hibridizációt mutató sávból áll, ezek száma és mérete törzsre jellemző tulajdonság. Minden baktérium species tartalmaz riboszóma géneket, így a tipizálhatóság teljes körű. A ribotipizálás előnye az egyéb hibridizációs eljárásokkal szemben, hogy a rRNS génei nagyfokú konzervatív, az evolúció során változatlan szekvenciákat tartalmaznak, így ugyanazzal a próbával bármilyen speciesbe tartozó izolátum ribotípusa meghatározható. Habár az eljárás munkaigényes, már rendelkezésre állnak automatizált rendszerek is.

A **polimeráz láncreakció (PCR)** az orvosi diagnosztikában rohamosan tért nyerő eljárás. Kiválasztott DNS szakaszoknak specifikus rövid kezdő oligonukleotid (primer) hozzáadásával megindított mesterséges megsokszorozása, amplifikálása többszörös replikációs ciklus végrehajtásával. A módszer automatizálható, a jelentősebb mikroorganizmusok tenyésztést megelőző közvetlen, a vizsgálati anyagból történő kimutatására kereskedelmi forgalomban kapható kitek állnak már rendelkezésre. Tetszés szerint választható meg a primer, a reakciókörülmények és az amplifikációs ciklusok száma, ezáltal bármilyen gén (pl. antibiotikum rezisztencia gén) kimutatható a kórokozó izolálása nélkül vagy azt megelőzően. Epidemiológiai alkalmazását az biztosítja, hogy kellően megválasztott rendszerben az amplifikált DNS a törzsek azonosító jele.

A plazmid-profilhoz hasonlóan a PCR technika is kombinálható a restriktív emésztéssel. Az **AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism)** alkalmazásban a PCR amplifikáció után detektált fragmentek mérete és száma közötti eltérés differenciál az egyes törzsek között [108]. A gyakorlatban virulencia faktorok [55] vagy szerkezeti fehérjék [102] géneit amplifikálják, majd egy sok ponton hasító enzimmal emésztik. A kapott preparátumok elektroforézisét összehasonlítva egyező mintázat a törzsek azonos klónba tartozását jelenti, különböző profil viszont egyértelműen kizárja azt. A módszer korlátja, hogy species- vagy gén-specifikus oligonukleotid primert igényel.

A 16S és 23S rRNS génei közötti régiók változó számú transzfer-RNS gént és különböző hosszúságú, a riboszóma szerkezetéről információt nem hordozó indifferens DNS szakaszokat tartalmaznak. A PCR ribotipizálás ezeknek az intergenerikus szakaszoknak a heterogenitását vizsgálja a 16S és a 23S riboszomális génekre specifikus primerek

használatával [70]. Restriktációs emésztéssel kombinálva növelhető a fragmentek száma, ezáltal az érzékenység.

A legtöbb baktérium species többszörösen ismétlődő (repetitív) DNS szekvenciákat tartalmaz genomjában. A repetitív PCR primerek ezekre az ismétlődő elemekre specifikusak. A különböző repetitív elemek közötti távolság mérése jól felhasználható a törzsek klonális összefüggéseinek bizonyítására [108, 113].

A láncreakció könnyen kvantitatívvá tehető, azaz a a DNS-szakaszok mennyiségét is képes mérni. Az alkotórészeket fluoreszcens festékkel jelölik, így a szintetizálódó DNS-ről származó fluoreszcencia erőssége alapján folyamatosan mérhetjük a ciklusonként képződött DNS mennyiségét. Ezt az alkalmazást *valós idejű PCR*-módszernek (real-time PCR, rtPCR) nevezzük [17].

A tetszés szerinti szekvenciák detektálása, a **RAPD**, a *random fragmentációt követő DNS amplifikáció* (randomly amplified polymorphic DNA) a legáltalánosabban elterjedt molekuláris biológiai tipizáló módszer. Egyetlen tetszőleges oligonukleotid primert használnak, mely a genom különféle pontjain a vele homológ szakaszokhoz kapcsolódva gerjeszti az amplifikációt. A láncreakció végeztével a termék gélelektroforetikus képe törzsre jellemző, minden idegen DNS-től különböző, teljesen egyedi profilt ad. Mivel a reakció aspecifikus, ennél a módszernél a legmesszebbmenőkig ügyelni kell a kontamináció elkerülésére [9, 20, 21].

A legtökéletesebb jellemzést a DNS bázissorrendjének, szekvenciájának meghatározása biztosítja [22, 88]. Az ALFA (*Automated Laser Fluorescence Analyser*) technika 2,5 másodpercenkénti leolvasással elemzi a fluoreszcens indikátorral jelzett DNS termékek összetételét, ezáltal automatikusan végzi a szekvencia megállapítását [57]. Habár az automata szekvenátorok már elérhetők, ez az eljárás még jó ideig megmarad a kutató laboratóriumok szintjén, nem számíthatunk a diagnosztikába való betörésére.

Vannak törekvések a legnagyobb variációs lehetőséget biztosító, jól reprodukálható molekuláris biológiai eljárások (PFGE, AFLP, RAPD) automatizált végzésére és értékelésére [57]. Ebbe a körbe tartozik a hibridizációval történő szekvencia meghatározás módszere, a DNS chip vagy biochip is. Egymástól csak egy-egy bázisban különböző rövid, 12-25 tagú oligonukleotidok sorozatát számítógép-vezérelte eljárással szilikon- vagy üveglapocskák pontosan meghatározott pozícióira rögzítik. Hibridizáció során ehhez adják a jelzéssel ellátott, denaturált vizsgálandó DNS készítményt. A számítógéppel történő kiértékelés lehetőséget nyújt a vizsgált objektum bázisszekvenciájának részletes megismerésére, de ugyanígy az

egyres törzsek azonosságának vagy különbözőségének gyors, pontos és olcsó meghatározására [22, 45].

Mindezen módszerek alkalmazása biztosíthatja, hogy a mikrobiológiai laboratórium bekapcsolódjon az infekciók megelőzésének, a kórházi járványok felgöngyölítésének gyakorlatába, hatékonyan segítve annak megvalósítását. *A klinikai mikrobiológiai laboratórium nem mondhat le a molekuláris biológiai diagnosztika, ezen keresztül a molekuláris epidemiológiai eljárások bevezetéséről.* Ezeknek helyük van az általános profilú kórházi mikrobiológiai laboratóriumban [10].

### **A kórházon belüli infekciókontroll centrum felépítése**

Az infekciókontroll alapját a részletes mikrobiológiai vizsgálatok jelentik. Ezek köre magába foglalja a felvételt megelőző szűrővizsgálatokat, az ápolás tartama alatt megszabott rendszerességgel történő követő (surveillance) tenyészeteket, a klinikai mintákból végzett tenyésztéseknek az előbbiekkal történő összevetését, valamint az izolátumok összehasonlítását.

Az Infekciókontroll Centrum modelljének kidolgozását az vezérelte, hogy e tevékenységeket összehangoljuk segítve az adott területen működő infektológusok és epidemiológusok munkáját, megteremtjük valamennyi kórházi fertőzést okozó mikroorganizmus felderítő rendszerét, és a helyben gyorsan elvégezhető járványügyi vizsgálatok megalapozását egy érzékeny jelentőrendszer kidolgozásán keresztül [18].

### **Járványügyi mikrobiológiai felderítés.**

Az Országos Epidemiológiai Központ Kórházi Járványügyi Osztálya irányításával működtetetta NNSR keretében jelenti kell a legsúlyosabb fertőzéseket okozó multirezisztens – több antibiotikum-csoporttal szemben egyidejűleg ellenálló – baktériumtörzsek előfordulását is. Ezek a jelenleg érvényes rendelkezések [27] értelmében a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), a vancomycinre mérsékelten érzékeny, illetőleg heterorezisztens *Staphylococcus aureus* (VISA/hVISA), a vancomycin-rezisztens *Enterococcus* (VRE), a multirezisztens (carbapenem-rezisztens) *Enterobacter* (MENB), a multirezisztens (szélesspektrumú bétalaktamázt termelő) *Escherichia coli* (MECO), a multirezisztens (szélesspektrumú bétalaktamázt termelő) *Klebsiella* (MKLE), a multirezisztens (carbapenem-rezisztens) *Acinetobacter* (MACI), a multirezisztens

*Pseudomonas aeruginosa* (MPAE), a multirezisztens (szulfonamid/trimetoprim-rezisztens) *Stenotrophomonas maltophilia* (MSTM), valamint a toxintermelő *Clostridium difficile* (CDAD). Figyelésük és jelentésük a *célzott surveillance* körébe tartozik.

### **Nozokomiális napló**

A jelentésre kötelezett kórokozók kimutatása klinikai vizsgálati anyagokból történik. HAI okozója azonban nem csupán a tíz megjelölt mikroorganizmus-csoport lehet. A mikrobiológiai surveillance ki kell terjedjen valamennyi fertőzést kiváltó mikroorganizmusra. Az NNSR éves jelentése külön ki is emeli, hogy valamennyi bejelentett HAI felderítésére mikrobiológiai vizsgálatokkal került sor [2]. Azonban a mikrobiológiai laboratóriumok száma csökken, egyre általánosabb, hogy szerződés alapján külső intézmény látja el a diagnosztikát. A 20/2009. miniszteri rendelet kimondja, hogy *amennyiben a fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató a mikrobiológiai laborhátteret közreműködő által biztosítja, úgy a közreműködő egészségügyi szolgáltató végzi az éves infekciókontroll program terv szerint előírtakat* [1]. Ezeknek a tevékenységeknek a legnagyobb része azonban nem kódolható az érvényben levő laboratóriumi beavatkozások kódrendszere alapján, így finanszírozása a szokásos módon nem oldható meg. Az nem várható el egy külső – a szolgáltatást nyereség ellenében végző – intézménytől vagy vállalkozástól, ami egy belső, a kórház által működtetett (és az összkórházi érdekek szem előtt tartásával okosan finanszírozott) mikrobiológiai laboratórium számára természetes: nevezetesen hogy *akár ráfizetéssel is elvégezzen olyan tevékenységeket*, amik révén az anyaintézmény más területeken (ápolási költség, gyógyszerkiadás, fertőtlenítőszer, élelmezés, mosoda, munkabér, kártérítés) lényegesen nagyobb megtakarításokat érhet el, nem utolsó sorban *betegek életét, egészségét mentheti meg*. Ezért az infekciókontroll elvégzését az egészségügyi intézmények saját hatáskörben, saját költségvetésük terhére kell biztosítsák.

Az infekciókontroll centrum modelljében központi helyet foglal el egy *Nozokomiális Napló vezetése*. Ebben a mikrobiológiai laboratórium munkatársai rögzítik az esetleg nozokomiális jelentőséggel bíró izolátum (az OEK által megjelölt 10 típus, valamint bármilyen, a pillanatnyi megítélés szerint kórházi eredetű kórokozó előfordulását, a minta típusát, az izolálás idejét, az identifikálás módszerét, antibiotikum érzékenységét és egyéb elvégzett vizsgálatok eredményét, és ezeket az adatokat bármikor a helyi Kórházi Járványügyi Osztály munkatársai részére átadják. Valamennyi, a Naplóban rögzített, vagy más szempontból további járványügyi vizsgálatra érdemesnek ítélt törzset 2 évig megőrzi és azokat a Kórházi Járványügyi Osztály javaslatára vagy *saját megítélésükre*, a további

vizsgálatokra kijelölt referencia laboratóriumba továbbítják, illetőleg saját lehetőségeiket kihasználva azokat helyben tipizálják.

### **Módszerek**

A mikrobiológiai diagnosztika háromfokozatú. Az első a klinikai minta feldolgozása és a lehetséges kórokozók izolálása. A második fok ezek identifikálása és antibiotikum érzékenységének meghatározása, ami a lelet kiadásával lezárul. Ennek során olyan módszereket használnak (biokémiai szubsztrát-hasznosítás, antigén-szerkezet meghatározása, érzékenység), amik révén a törzsek egymással már össze is hasonlíthatók, azaz alapvető járványügyi következtetések levonására alkalmasak. Azonos fenotípus (ESBL-termelés, MRSA, VRE, stb.) nem elegendő a törzsek azonosságának, ezáltal járványos előfordulásuknak bizonyítására, azok (pl. ESBL esetében) különböző speciestekbe is tartozhatnak. Ezért minden gyógyító intézmény érdeke, hogy ne szorítkozzon pusztán a szűrővizsgálatok elvégzésére; fenotípus halmozódás mellett is enyhítheti az esemény következményeit a járvány kizárásával, az izolátumok tipizálásával.

A harmadik fokozat tehát a speciális járványügyi cézzattal végzett, gyakran műszerigényes vizsgálatok köre, az izolátumok részletes jellemzése.

### **Szűrővizsgálatok**

A multirezisztens kórokozók (MRK) klinikai mintákban előfordulása mellett bizonyos kiemelt súlyú patogének szűrővizsgálata is az elsőrendű mikrobiológiai tevékenységek körébe tartozik. Ezek közül elengedhetetlen feladat az MRSA és az ESBL termelő Gram-negatív törzsek minél gyorsabb és megbízható jelzése.

**Mintavétel:** ESBL termelő törzs kimutatása székletmintából vagy csecsemők végbéltörléséből történik. A *S. aureus*-hordozás (MRSA/VISA szűrővizsgálat) céljából orrnyalkahártya, emellett hónalj, végbéltörlés, dolgozói szűrés esetén tenyérminta küldése szükséges [3]. Vancomycin-rezisztens *Enterococcus* (VRE) és *Clostridium difficile* toxin kimutatás végbéltörlésből és/vagy székletmintából történhet. Az egyéb, az OEK Kórházi Járvány osztálya által jelentésre kötelezett kórokozók klinikai vizsgálati anyagokból mutathatók ki [3, 4].



## ***MRSA kimutatás***

### **Tenyésztés**

MRSA szűrővizsgálat céljára kromogén agar lemezeket használunk a gyártó előírásai szerint. Ezek általában cefoxitint tartalmaznak a methicillin rezisztens törzsek érzékenységi határértékének megfelelő koncentrációban, a *S. aureus* jellemző szubsztrátjaként mannitolt, és az ennek fermentációja során képződő sav jelzésére sav-bázis indikátort. Növekedést csak a methicillin-rezisztens *Staphylococcus* törzsek mutatnak, az MRSA mályvaszínű, a koagulázt nem termelő speciestek fehér telepeket képeznek.

A rutin feldolgozás során véres agaron kitenyésztett MRSA gyanús telepek azonosítását, verifikálását minden esetben a clumping faktor, a protein A, valamint a *S. aureus* kapszuláris poliszacharidjának egyidejű kimutatásán alapuló latex agglutinációval, és a CLSI útmutatása alapján 6 mg/l oxacillin-screen lemezen [30] vagy az MRSA törzsek sejtfalában a megváltozott szerkezetű PBP2a jelenlétét detektáló diagnosztikus készlet segítségével végezzük [17].

### ***Valósídejű polimeráz láncreakció (rtPCR)***

Klinikai mintákból vagy szűrővizsgálati céllal az MRSA-specifikus rtPCR kimutatás zárt automata rendszerben történhet. A vizsgálat ideje 53-75 perc, letelte után a kiértékelt eredmény megjelenik a rendszert irányító számítógép képernyőjén.

A vizsgálatot magas költségei miatt általános szűrővizsgálatként nem lehet végezni. Indikációi a hazai és nemzetközi ajánlásokhoz igazodva:

- MRSA hordozás felderítését szolgáló szűrővizsgálat válogatott magas rizikójú betegcsoportban, intenzív osztályra történő felvételt megelőzően;
- korábban MRSA fertőzőtként ismert beteg ismételt felvétele;
- gépi lélegeztetett betegekben kialakult pneumonia;
- *S. aureus* bacteriaemia, katéterezéssel összefüggő sepsis, műbillentyű endocarditis;
- feltételezhetően *S. aureus* okozta lágyrész infekció nem csökkent immunitású betegben;
- MRSA endémia talaján fellépő infekciók;
- minden egyéb, infektológus által javasolt eset [5, 17, 61, 71].

### ***ESBL-termelő törzsek***

A fokozott veszélyeztettségű osztályokon (pl. újszülött osztályok, perinatális intenzív centrumok) az ESBL-termelő Gram-negatív baktériumtörzsek által okozott fertőzések

megelőzésére a felvételt megelőző szűrővizsgálatok és az ápolás folyamán végzett követő tenyészetek szolgálnak.

### **Feldolgozás:**

ESBL-termelő törzs kimutatására a 2 mg/L cefotaxim-tartalmú Mueller-Hinton agart, vagy a primokultúra lemezeire (véres és eozin-metilénkék agar) a leoltás vonalába helyezett cefpodoxim korongot használjuk; jelzésértékű az izolátumok ceftazidim- és/vagy cefotaxim-rezisztenciája is [91].

**ESBL kimutatás.** Verifikálásra az antibiotikumok korongok közötti szinergizmus vizsgálatát javasoljuk: a vizsgálandó törzssel beoltott Mueller-Hinton agar közepére amoxicillin/klavulánsav korongot, és ettől 20 mm távolságra ceftazidim, cefotaxim, cefepim és aztreonam korongokat helyezünk (módosított kettős korong-diffúziós test); a cefalosporin korongok körül kialakuló gátlási zóna torzulása (kinyílása) a klavulánsav-tartalmú korong irányában, vagy a két korong között lencse alakú gátlási mező megjelenése ESBL-termelésre utal.

Az alternatívaként használható szelektív differenciáló kromogén táptalaj, valamint az ESBL kimutatásra szolgáló E-test csíkok álpozitív eredményt adhatnak [38]. ESBL enzim típusmeghatározására referencia laboratóriumban, molekuláris biológiai módszerekkel van lehetőség.

### **Járványügyi mikrobiológiai vizsgálatok**

Halmozódás esetén az izolátumok azonossága, illetőleg a közöttük felmerülő összefüggések csakis járványügyi mikrobiológiai vizsgálatokkal tisztázhatók [9, 10, 16, 125]. Másként szólva: a klinikai mikrobiológia (a leletkiadással lezáruló diagnosztikus munka) és a járványügyi mikrobiológia (a beteg környezetéből vett, a szűrővizsgálatok során nyert minták tenyésztése, a bármilyen forrásból származó törzsek tipizálása) összekapcsolódik és kiegészül az adatok elemzésével, a megfigyelések azonnali továbbításával, *elsőbbiséget adva ennek minden más feladattal szemben.*

## **Az összehasonlító vizsgálatok**

*Az összehasonlító vizsgálatok elvégzése nélkül járvány nem igazolható.* A tipizálások átfutási ideje járványügyi laboratóriumban vizsgálati fajtától függően 2-3 hét is lehet, ennyit egy járvány megerősítése vagy kizárása nem várhat. A járványügyi érdekből végzett vizsgálat ugyan térítésmentes, de ezt a minősítést az illetékes tisztifőorvos adja. Döntéséig, vagy elutasítása esetén a költségeket a vizsgálatokat kérő intézménynek kell fedeznie. A járványügyi tipizálást végző laboratóriumok száma annyira lecsökkent, hogy a nagyobb mikrobiológiai laboratóriumoknak maguknak is célszerű berendezkedniük ezekre a vizsgálatokra, ha még időben hozzá akarnak jutni az elvárt eredményekhez.

## **Identifikálás**

A baktérium izolátumok identifikálását automata, félautomata rendszerrel vagy manuális kiértékelésű tesztlapokon végezhetjük. Az egyes biokémiai próbák eredménye számsort (biotípus) eredményez, mely azonos speciesen belül törzsenként változhat. Így előzetes összehasonlításra alkalmas, kiegészülve az antibiotikum érzékenység eredményével, a rezisztenciát mutató antibiotikumok felsorolásából álló antibiogrammal [10].

## **Molekuláris biológiai jellemzés**

A legbiztosabb elkülönítést az izolátumokból nyert nukleinsav minták molekuláris elemzése szolgáltatja. Ezek az eljárások rendszerint munka- és eszközigényesek, csak nagyobb (regionális vagy egyetemi) központokban érhetőek el, ezért az eredmény csak hosszabb átfutási időt követően áll rendelkezésre. A DNS chip eljárást viszont a kisebb klinikai mikrobiológiai laboratóriumok kiszolgálására fejlesztették ki, bárhol megteremthetők működtetésének a feltételei. A DNS molekulában található, törzsre jellemző ismétlődő (repetitív) szekvenciák kimutatását és összehasonlítását végzi RAPD (Randomly Amplified Polymorphic DNA) technikával. Az automatizált rendszerrel az eredmény mindössze 4 órán belül rendelkezésre áll [20, 21]. Teljesen zárt rendszerű készleteket használ, különleges laboratóriumi felkészültséget nem igényel. Egyidejűleg 12 törzs vizsgálható, az eredményeket központi adatbázis rögzíti, azok bármikor összehasonlíthatók egymással vagy más laboratóriumokban izolált törzsekkel. Kórházi eredetű MRSA és *Pseudomonas aeruginosa* törzsek mellett bármely species epidemiológiai elemzésére is alkalmas.

## Mikrobiológiai lelet

A lelet a mikrobiológiai eredmény közlésére szolgál nyomtatott vagy *on line* formában. Elsősorban a vizsgálatot kért orvoscsoporttal közli a kimutatott mikroorganizmus nevét, antibiotikum érzékenységét, szöveges eredményeket és a vizsgálat értékelését befolyásoló megjegyzéseket. A teljes formátumú lelet mellett naponta tömörített összefoglaló lista is készül, ami az aznap befejezett vizsgálatok lényeges információelemeit sűríti. Ezt megkapja az illetékes Kórházi Járványügyi Osztály, ezáltal első kézből értesülhet a fertőzésekkel kapcsolatos aktuális helyzetképről.

Ugyanilyen formában rögzítik a laboratóriumok a szűrővizsgálatok eredményét is az adatnyilvántartó rendszerben. Ha a vizsgálat **pozitív** volt, vagy ha klinikai mintából bármelyik, az OEK által jelenteni előírt MKR kórokozó tenyésztett ki, a szöveges eredmények menüből a következőkben felsorolt pozitív eredmények közül a megfelelő(ke)t az eredményhez csatolják:

(A mintában MRSA volt kimutatható) / (A mintában VRE volt kimutatható) / (A mintában MENB volt kimutatható) / (A mintában MKLE volt kimutatható) / (A mintában MACI volt kimutatható) / (A mintában MPAE volt kimutatható) / (A mintában MSTM volt kimutatható) / (A mintában hVISA/VISA volt kimutatható) / (A mintában ESBL-termelő baktérium volt kimutatható) / (A mintában CDAD-termelő baktérium volt kimutatható)

Amennyiben a szűrővizsgálat, vagy a tenyésztést kérő klinikus kérésében megjelölt célzott vizsgálat (pl. ESBL-szűrés, MRSA-szűrés, stb.) *negatív* volt, az értelemszerű negatív eredményt veszik fel az eredménylistára: (A mintában MRSA NEM volt kimutatható), stb.

Ezzel biztosítható az, hogy a Kórházi Járványügyi Osztály az eredmények napi összesítéséből értesüljön az izolálásról, illetve a szűrővizsgálatok eredményéről. A zárójeles eredmény azt jelzi a klinikusoknak, hogy *nem diagnosztikus eredményt* közlünk, ezért nincs szükség a számukra érthetetlen, de a protokollokban így szereplő rövidítések (MACI, MSTM, stb.) megmagyarázására [18].

## **Adatelemzés**

A tenyésztések elemzése szintén a mikrobiológiai tevékenység része. Az **epidemiológiai keresőprogramokat** a helyi sajátosságokhoz alkalmazottan, a klinikai epidemiológia elvárásai szerint alakítjuk ki. A keresés lehetséges szempontjai a beteg adatai, a vizsgálati anyag jellemzői (típus, elhelyezkedés), a mintavétel módja és ideje, az izolált mikroorganizmus rendszertani neve, a vizsgálati eredmények, az antibiotikum érzékenység, a rezisztencia fenotípusok, a rezisztencia profilok, a beküldők, az infekciók (amennyiben a beküldők közölték), a kórházi tartózkodás jellemzői. Mindezeket a szempontokat az aktuális surveillance célkitűzései szerint szabadon kombinálva alkalmazzuk [15].

### ***Az adatok tisztítása***

Minden statisztikával szemben alapkövetelmény, hogy a kimutatás hűen tükrözze a valóságot. Minél több mikrobiológiai tenyésztés történik egy fertőző betegről, annál többször (több mintából, többször ismétlődően) izolálják gyógyulásáig ugyanazt a mikroorganizmust, amelyik az ő fertőzését okozza. Ha ezek az izolátumok valamennyien szerepelnek a kimutatásokban (azaz ugyanaz a baktérium-törzs többször), akkor a hosszabb ideig zajló fertőzésben szenvedő beteg mintái torzítják a baktériumok vagy az antibiotikum rezisztencia gyakoriságát.

Ezért szükséges „tisztított” adatokat elemezni. Az adatok tisztításának alaplehetősége az, hogy egy betegről csak egy azonos speciesbe tartozó baktériumot vesznek számításba. Ezt általában függetlenül előfordulásuktól, az izolálás idejétől és antibiotikum érzékenységüktől választják ki a számítógépes programok. Vagyis csak két szempontot: a beteg azonosítóját és a baktérium speciesnevét veszik figyelembe. Ezzel szintén torzulhat a statisztika, elvesznek belőle az ugyanazon beteget fertőző ugyanabba a speciesbe tartozó második kórokozók, és a kezelés közben megváltozott rezisztencia hatása is [15].

A leválogatás igénye szerint választjuk ki, mely tényezők szerint tisztítsuk a statisztikát. Amennyiben egy kórokozó előfordulása vagy a rezisztencia alakulásának globális figyelése a keresendő, akkor a mikroorganizmust választjuk. Ha speciestől függetlenül egy rezisztencia jelleg (pl. ESBL-termelés) előfordulásának gyakoriságát keressük, akkor a rezisztencia fenotípust választjuk a tisztítás alapjául. Ha a kimutatás az egy bizonyos mintából (pl. hemokultúra) vagy egy fertőzés-típusra jellemző mintatípusból (pl. alsólégúti minták) előforduló baktériumok, vagy azok érzékenységének vizsgálatára irányul, a minta típusát emeljük ki. Értelemszerű, hogy ha beteg alapján megy a tisztítás, akkor, ha nozokomiális

halmozódás alakult ki valahol, az azt okozó törzs több betegben többször fordul elő, ugyanúgy torzítva az arányokat, mintha egy beteg több izolátumát is számításba vennénk. Ennek kiküszöbölésére választhatjuk a beküldőnkénti tisztítási lehetőséget is. A cél az, hogy egy törzs csak egyszer kerüljön számításba, ennek biztosítását a kérdésfeltevéstől függően választjuk meg.

## **Statisztikai feldolgozás**

A tenyésztési eredmények feldolgozásával kapott eredmények [15, 125] érzékenyen mutatták az egyes beküldők vizsgálatkérési gyakoriságát, az izolált kórokozók előfordulását, gyakoriságuk különbségeit az osztályok beteganyaga, vagy az egyes vizsgálati anyag-típusok szerint. A baktériumok antibiotikum érzékenységének adatai összehasonlíthatók a különböző források szerint. Ugyanaz a species más érzékenységet mutat a különböző profilú intézmények mintáiban. A rezisztencia időbeli alakulása összevetve a gyógyszerfelhasználási adatokkal igazolja azt, ha egy antibiotikum-csoport fokozott alkalmazását a vele szembeni rezisztencia emelkedése követi [15].

## HIVATKOZÁSOK

- [1] 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről. Magyar Közlöny 2009/82 (VI. 18.)
- [2] A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer eredményei. <http://oek.hu/oek.web?to=1698&nid=841&pid=1&lang=hun>
- [3] A „Johan Béla” Országos Epidemiológiai Központ Módszertani Levele a methicillin/oxacillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) fertőzések megelőzésére. *Epinfo*, 2001, 8 (5. különszám), 1-20.
- [4] A hVISA/VISA azonosítása esetén szükséges teendőkről és a kórokozó terjedésének megelőzését célzó infekciókontroll intézkedésekről. *Epinfo* 2008, 15, 173-176.
- [5] Az országos tisztifőorvos állásfoglalása a methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsek által okozott, egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről és terjedésük megakadályozásáról. *Epinfo*, 2005, 12, (5), 41-45.
- [6] Astagneau P, Fleury L, Leroy S és mtsai: Cost of antimicrobial treatment for nosocomial infections based on a French prevalence study. *J. Hosp. Infect.*, 1999, 42, 303-312.
- [7] Aubert G, Carricajo A, Vautrin A-C és mtsai: Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J. Hosp. Infect.*, 2005, 59, 83-89.
- [8] Axon RN, Engemann JJ, Butcher J és mtsai: Control of nosocomial acquisition of vancomycin-resistant *Enterococcus* through active surveillance of hemodialysis patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2004, 25, 436-438.
- [9] Barcs I: Összehasonlító mikrobiológiai vizsgálatok a klinikai és a járványügyi mikrobiológiában. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 1996, 3, 142-146.
- [10] Barcs I: Hogyan segítheti a klinikai mikrobiológiai laboratórium az infekció kontrollt? *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 1998, 5, 172-179.
- [11] Barcs I: Váltott antibiotikum protokoll: eszköz a rezisztencia terjedésével szemben. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 2000, 7, 10-16.
- [12] Barcs I: Rezisztencia problémák – probléma baktériumok. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 2001, 8, 68-74.
- [13] Barcs I: Alternatív lehetőségek a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* terápiájában. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 1998, 5, 142-148.
- [14] Barcs I: A meningococcus járványügyi mikrobiológiai vizsgálatának lehetőségei. *Infektol. Klin. Mikrobiol.* 2000, 7, 60-63.
- [15] Barcs I: A mikrobiológiai eredmények elemzése – Az infekciókontroll és az antibiotikum politika segítésére. *Mikrobiológiai füzetek 5.* SE ETK, Budapest, 2009. [http://www.sote.hu/download/inst208/mikrobiologiai\\_adatelemzes.pdf](http://www.sote.hu/download/inst208/mikrobiologiai_adatelemzes.pdf)
- [16] Barcs I, Nagy K: Aktív infekciókontroll – a megelőzéshez nyújtott támasz. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 2005, 12, 132-139.
- [17] Barcs I, Nagy T, Nagy K: A methicillinre rezisztens *Staphylococcus aureus* kimutatásának mikrobiológiai lehetőségei és gyakorlata a Semmelweis Egyetemen. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 2008, 15, 12-18.
- [18] Barcs I, Kovács A, Antmann K, Domján Gy: Mikrobiológiai értéktöbblet az infekciókontroll-centrum kialakításához. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 464-469.

- [19] Bhattacharya S: Laboratory microbiology to clinical microbiology: Are we ready for a transition? *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 2009, 27, 97-99.
- [20] Becker A, Almási I, Székelyi K és mtsai: Methicillinre rezisztens *Staphylococcus aureus* járvány felderítése a törzsek molekuláris biológiai jellemzésével. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 2008, 15, 164-170.
- [21] Becker A, Barcs I: Nosocomialis surveillance rendszerbe épített DNS biochip. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 2009, 16, 35-42.
- [22] van Belkum A: Whole genome-sequencing and DNA-chips: implications for medical-microbiological epidemiologists. In: IMBEM IV, Fourth International Meeting on Bacterial Epidemiological Markers, Elsinore, Denmark 10-13 September 1997, Proceedings., 5. old.
- [23] Bogaert D, Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, de Groot R, Beratis NG, Hermans PWM: Molecular epidemiology of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* among children in Greece. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 4361-4366.
- [24] Bonten MJ: Medical microbiology laboratories in Dutch hospitals: essential for safe patient care. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152, 2650-2652.
- [25] Boyce JM, Havill NL, Kohan C és mtsai: Do infection control measures work for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2004, 25, 391-394.
- [26] Böröcz K: Releváns adatok a fertőzésekről. *Kórház*, 2005, 11, 40-41.
- [27] Böröcz K, Szilágyi E, Kende É: Tájékoztató a nosocomialis surveillance során alkalmazandó módszerekről. II. rész. Az EFRIR keretében működő nemzeti nosocomialis surveillance rendszer standardizált módszerei. *EPINFO*, 2006, 13 (4. különszám), 1-56.
- [28] van den Broek PJ: National guidelines for infection control in the Netherlands. *J. Hosp. Infect.*, 1999, 43(Suppl), S297-S299.
- [29] Chief Medical Officer: Winning ways: working together to reduce healthcare associated infection in England. London: Department of Health, 2003.
- [30] Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth Informational Supplement. M100-S17, CLSI, Wayne PA, 2007.
- [31] Courvalin P: Interpretative reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). *Clin. Microbiol. Infect.*, 1996, 2 (Suppl. 1), S26-S34.
- [32] Couzigou C, Lamory J, Salmon-Ceron D és mtsai: Short peripheral venous catheters: effect of evidence-based guidelines on insertion, maintenance and outcomes in a university hospital. *J. Hosp. Infect.*, 2005, 59, 197-204.
- [33] Coyle VM, McMullan R, Morris TCM. és mtsai: Catheter-related bloodstream infection in adult haematology patients: catheter removal practice and outcome. *J. Hosp. Infect.*, 2004, 57, 325-331.
- [34] Crump JA, Collignon PJ: Intravascular catheter-associated infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000, 19, 1-8.
- [35] Czirók É: A surveillance kultúrák értéke csontvelő-transzplantáció átesett betegeknél. *Infekt. Klin. Mikrobiol.*, 1998, 5, S3.
- [36] Dancer SJ: How do we assess hospital cleaning? A proposal for microbiological standards for surface hygiene in hospitals. *J. Hosp. Infect.*, 2004, 56, 10-15.
- [37] Dobbins BM, Kite P, Catton JA és mtsai: In situ endoluminal brushing: a safe technique for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection. *J. Hosp. Infect.*, 2004, 58, 233-237.
- [38] EARSS Newsletter, 9. szám, May 2008, [www.earss.rivml.nl](http://www.earss.rivml.nl)



- [39] von Eiff C, Heilmann C, Peters G: New aspects in the molecular basis of polymer-associated infections due to staphylococci. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, *18*, 843-846.
- [40] Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M és mtsai: The second national prevalence survey of infection in hospitals – overview of the results. *J. Hosp. Infect.*, 1996, *32*, 175-190.
- [41] Emori TG, Gaynes RF: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1993, *6*, 428-442.
- [42] Enright MC, Fenoll A, Griffiths D, Spratt BG: The three major Spanish clones of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* are the most common clones recovered in recent cases of meningitis in Spain. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, *37*, 3210-3216.
- [43] Eveillard M, Martin Y, Hidri N és mtsai: Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration, and transmission to households. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2004, *25*, 114-120.
- [44] Fabry J, Carlet J: Guidelines for infection control: the French situation. *J. Hosp. Infect.*, 1999, *43(Suppl)*, S309-S312.
- [45] Falus A, Váradi A, Raskó I: Az orvosi genetikai diagnosztika új eszköze, a DNS-chip. *Orv. Hetil.*, 1998, *139*, 957-960.
- [46] Farmer JJ, III., Weinstein RA, Zierdt ZH, Brokopp CD: Hospital outbreaks caused by *Pseudomonas aeruginosa*: importance of serogroup O11. *J. Clin. Microbiol.*, 1982, *16*, 266-270.
- [47] Filetóth Zs: A ráfordítás/haszon számítások jelentősége a nosocomiális fertőzések praeventiós stratégiájában, különös tekintettel a methicillin resistens *Staphylococcus aureus* fertőzésekre. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 1994, *1*, 138-142.
- [48] Fodor E, Bácskay T, Nagy Á Nagy E: Pulzálatott mezejú gélelektroforézis alkalmazása a humán patogén candidák kariotipizálásában. *Klin. Kísér. Lab. Med.*, 1997, *24*, 179-188.
- [49] Garau J: Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? *Int. J. Infect. Dis.*, 2003, *7*, S5-S12.
- [50] Gardner AMN, Stamp M, Bowgen JA, Moore B: The infection control sister. A new member of the control of the infection team in general hospitals. *Lancet* 1962, *2*, 710-711.
- [51] Gastmeier P, Bräuer H, Hauer T és mtsai: How many nosocomial infections are missed if identification is restricted to patients with either microbiology reports or antibiotic administration. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1999, *20*, 124-127.
- [52] Gastmeier P, Daschner F, Rüdén H: Guidelines for infection prevention and control in Germany: evidence- or expert-based? *J. Hosp. Infect.*, 1999, *43(Suppl)*, S301-S305.
- [53] Gerding DN: Antimicrobial cycling: lessons learned from the aminoglycoside experience. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2000, *21 (Suppl.)*, S12-S17.
- [54] Girou E, Chai SHT, Oppein F és mtsai: Misuse of gloves: the foundation for poor compliance with hand hygiene and potential for microbial transmission? *J. Hosp. Infect.*, 2004, *57*, 162-169.
- [55] Goh S-H, Byrne SK, Zhang JL, Chow AW: Molecular typing of *Staphylococcus aureus* on the basis of coagulase gene polymorphisms. *J. Clin. Microbiol.*, 1992, *30*, 1642-1645.
- [56] Gould IM, Jappy B.: Trends in hospital antibiotic prescribing after introduction of an antibiotic policy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, *38*, 895-904.
- [57] Grundmann H: Automated typing methods – Black box technology? Abstracts presented at the 4th International Conference of the Hospital Infection Society 13-17 September 1998. *J. Hosp. Infect.*, 1998, *40 (Suppl. A)*, H4E.
- [58] Grundmann H, Schneider C, Hartung D, és mtsai.: Discriminatory power of three DNA-based typing techniques fo *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, *33*, 528-534.

- [59] Hachem R, Graviss L, Hanna H és mtsai: Impact of surveillance for vancomycin-resistant enterococci on controlling a bloodstream outbreak among patients with hematologic malignancy. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2004, *25*, 391-394.
- [60] Hajjar J: Healthcare associated infection control in France: 2005-2008 national program. *J. Hosp. Infect.*, *70 (Suppl. 1)*, 17-21.
- [61] Henderson DK: Managing methicillin-resistant staphylococci: a paradigm for preventing nosocomial transmission of resistant organisms. *Am. J. Med.*, 2006, *119(Suppl. 1)*, S45-S52.
- [62] Hyatt JM, Schentag JJ: Potential role of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and computerized databases in controlling bacterial resistance. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2000, *21 (Suppl.)*, S18-S21.
- [63] Jass J, Lappin-Scott HM: The efficacy of antibiotics enhanced by electrical currents against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, *38*, 987-1000.
- [64] John JF, Rice LB: The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2000, *21(Suppl)*, S22-S31.
- [65] Kampf G: The six golden rules to improve compliance in hand hygiene. *J. Hosp. Infect.*, 2004, *56*, S3-S5.
- [66] Kaoutar B, Joly C, L'Hériteau F és mtsai: Nosocomial infections and hospital mortality: a multicentre epidemiological study. *J. Hosp. Infect.*, 2004, *58*, 268-275.
- [67] Kemme JA, Sloos JH és mtsai.: Rapid screening of strain identity by the use of automated antibiogram reading combined with cluster analysis. In: IMBEM IV, Fourth International Meeting on Bacterial Epidemiological Markers, Elsinore, Denmark 10-13 September 1997, Proceedings., 61. old.
- [68] Knausz M, Kapronczai G, Rozgonyi F: A methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*-szűrés költséghatékonysági vizsgálata és gyakorlati jelentősége. *Orv. Hetil.*, 2010, *151*, 893-898.
- [69] Kolmos HJ: Interaction between the microbiology laboratory and clinician: what the microbiologist can provide. *J. Hosp. Infect.*, 1999, *43(Suppl 1)*, S285-S291.
- [70] Kostman JR, Alden MB, Mair M és mtsai: A universal approach to bacterial molecular epidemiology by polymerase chain reaction ribotyping. *J. Infect. Dis.*, 1995, *171*, 204-208.
- [71] Körlevél az MRSA szűrővizsgálatokról. SE Orvosi Mikrobiológiai Intézet, 2008. [http://mikrobiologia.sote.hu/downloads/labor/korlevel\\_MRSA.pdf](http://mikrobiologia.sote.hu/downloads/labor/korlevel_MRSA.pdf)
- [72] Lavin BS: Antibiotic cycling and marketing into the 21<sup>st</sup> century: a perspective from the pharmaceutical industry. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2000, *21(Suppl)*, S32-S35.
- [73] Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E és mtsai: Positive surveillance blood culture is a predictive factor for secondary metastatic infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J. Infect.*, 2004, *48*, 245-252.
- [74] LiPuma JL: Molecular tools for epidemiologic study of infectious diseases. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998, *17*, 667-675.
- [75] Loutit JS, Tompkins LS: Restriction enzyme and Southern hybridization analyses of *Pseudomonas aeruginosa* strains from patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.*, 1991, *29*, 2897-2900.
- [76] Ludwig E: Farmakoökonómia – alulnézetből. *Infektol. Klin. Mikrobiol* 2000, *7*, 119-124.
- [77] Maslow JN, Mulligan ME, Arbeit RD: Molecular epidemiology: application of contemporary techniques to the typing of microorganisms. *Clin. Infect. Dis.*, 1993, *17*, 153-162.
- [78] McGeer A: News in antimicrobial resistance: documenting the progress of pathogens. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2004, *25*, 97-98.

- [79] McGowan JE, Jr.: New laboratory techniques for hospital infection control. *Am. J. Med.*, 1991, *91 (Suppl. 3B)*, 245S-261S.
- [80] McGowan JE: Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2000, *21(Suppl)*, S36-S43.
- [81] McGinley KJ, Larson EL, Leyden JJ és mtsai: Composition and density of microflora in the subungual space of the hand. *J. Clin. Microbiol.*, 1988, *26*, 950-953.
- [82] McHugh CG, Riley LW: Risk factors and costs associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2004, *25*, 425-430.
- [83] Mehtar S: The continuing problem of „hospital staphylococci”: Why? *J. Chemother.*, 1994, *6 (Suppl. 4)*, 25.
- [84] Mehtar S: Minimal level of clinical microbiology required for good infection control. Abstracts presented at the 4th International Conference of the Hospital Infection Society 13-17 September 1998. *J. Hosp. Infect.*, 1998, *40 (Suppl. A)*, C3A.
- [85] Montebugnoli L, Chersoni S, Prati C, Dolci G: A between-patient disinfection method to control water line contamination and biofilm inside dental units. *J. Hosp. Infect.*, 2004, *56*, 297-304.
- [86] Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH és mtsai: A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2000, *21*, 80-85.
- [87] Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS és mtsai: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am. J. Med.*, 1993, *94*, 313-328.
- [88] Musser JM, Kapur V, Peters JE és mtsai: Real-time molecular epidemiologic analysis of an outbreak of *Streptococcus pyogenes* invasive disease in US Air Force trainees. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1994, *118*, 128-133.
- [89] National Audit Office. The management and control of hospital acquired infection in acute NHS trusts in England. London: The Stationery Office; 2000.
- [90] Nguyen DM, Mascola L, Bancroft E: Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, *11*, 526-532.
- [91] Országos Epidemiológiai Központ Bakteriológiai Főosztály: Mikrobiológiai körlevél. Az Európai Antibiotikum Rezisztencia Surveillance (EARSS) által javasolt protokoll az *E. coli* és *Klebsiella* törzsek szélesspektrumú  $\beta$ -laktamáz termelésének kimutatására. 2003. április. III/1. 10. oldal.
- [92] Pajkos A, Vickery K, Cossart Y: Is biofilm accumulation on endoscope tubing a contributor to the failure of cleaning and decontamination? *J. Hosp. Infect.*, 2004, *58*, 224-229.
- [93] Palmer SR: Outbreak investigation: The need for „quick and clean” epidemiology. *Int. J. Epidemiol.*, 1995, *24*, S34-S38.
- [94] Papia G, Louie M, Tralla A és mtsai.: Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999, *20*, 473-477.
- [95] Pellowe C, Pratt R, Loveday H és mtsai: The epic project: updating the evidence base for national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. A report with recommendations. *J. Hosp. Infect.*, 2004, *58*, 373-374.
- [96] Read RC, Cornaglia G, Kahlmeter G: Professional challenges and opportunities in clinical microbiology and infectious diseases in Europe. *Lancet Infect Dis*, 2011, *11*, 408-415.

- [97] Reid G: Biofilms in infectious disease and on medical devices. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 1999, *11*, 223-226.
- [98] The Royal College of Pathologist, Association of Medical Microbiologists: Specimen job description: Consultant medical microbiologist. April 2005
- [99] Ruef C: Prevalence of nosocomial infections – Who knows the true rates? *Infection*, 1997, *25*, 203-205.
- [100] Sader HS, Hollis RJ, Pfaller MA: The use of molecular techniques in the epidemiology and control of infectious diseases. *Clin. Lab. Med.*, 1995, *15*, 407-431.
- [101] van Saene HKF, Damjanovic V, Murray AE, de la Cal MA: How to classify infections in intensive care units - the carrier state, a criterion whose time has come? *J. Hosp. Infect.*, 1996, *33*, 1-12.
- [102] Sayada C, Denamur E, Orfilia J és mtsai: Rapid genotyping of the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein by the polymerase chain reaction. *FEMS Microbiol. Lett.*, 1991, *83*, 73-78. -
- [103] Schumacher-Perdreau F, Jansen B, Peters G, Pulverer G: Typing of coagulase-negative staphylococci isolated from foreign body infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1988, *7*, 270-273.
- [104] Scott GM: Clinical microbiology - the UK model. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, *6*, 402-404.
- [105] Selander RK, Caugant DA, Ochman H és mtsai: Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1986, *51*, 873-884.
- [106] Song J-H: Introduction: the goals of antimicrobial therapy. *Int. J. Infect. Dis.*, 2003, *7*, S1-S4.
- [107] Spencer RC, Perry C: Winning ways. *J. Hosp. Infect.*, 2004, *58*, 245-246.
- [108] Struelens MJ: New typing methods. In: *IMBEM IV, Fourth International Meeting on Bacterial Epidemiological Markers*, Elsinore, Denmark 10-13 September 1997, *Proceedings.*, 10. old.
- [109] Stull TL, LiPuma JJ, Edlind TD: A broad-spectrum probe for molecular epidemiology of bacteria: ribosomal RNA. *J. Infect. Dis.*, 1988, *157*, 280-286.
- [110] Tompkins LS, Troup N, Labigne-Roussel A, Cohen ML: Cloned, random chromosomal sequences as probes to identify *Salmonella* species. *J. Infect. Dis.*, 1986, *154*, 156-162.
- [111] Tvedt C, Bukholm G: Alcohol-based hand disinfection: a more robust hand-hygiene method in an intensive care unit. *J. Hosp. Infect.*, 2005, *59*, 229-234.
- [112] Valenti MW, Chiarello LA: Overview of hospital infection control and nosocomial infections. In: Reese, R. E., Douglas, R. G., Jr. (szerk): *A practical approach to infectious diseases*. Little, Brown and Co., Boston - Toronto, 1986, 545-558.
- [113] Versalovic J, Koeth T, Lupski JR: Distribution of repetitive DNA sequences in eubacteria and application to fingerprinting of bacterial genomes. *Nucleic Acid Res.*, 1991, *19*, 6823-6831.
- [114] Vicca AF: Nursing staff workload as a determinant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread in an adult intensive therapy unit. *J. Hosp. Infect.*, 1999, *43*, 109-113.
- [115] Walcher-Salesse S, Monzon-Moreno Aubert S, El Sohl N: An epidemiological assessment of coagulase-negative staphylococci from an intensive care unit. *J. Med. Microbiol.*, 1992, *36*, 321.
- [116] Wall S: Epidemiology for prevention. *Int. J. Epidemiol.*, 1995, *24*, 655-664.
- [117] Warren MM, Gibb AP, Walsh TS: Antibiotic prescription practice in an intensive care unit using twice-weekly collection of screening specimens: a prospective audit in a large UK teaching hospital. *J. Hosp. Infect.*, 2005, *59*, 90-95.

- [118] Welch DF: Applications of cellular fatty acid analysis. Clin. Microbiol. Rev., 1991, 4, 422-438.
- [119] Weiss RA, McMichael AJ: Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases Nature Medicine, 2004, 10, S70 - S76
- [120] Williams JD: Prospects for standardization of methods and guidelines for disc susceptibility testing. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1990, 9, 496-501.
- [121] Williams JD: BSAC guidelines on sensitivity testing. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 31, 1001.
- [122] Wilson MP, Spence, RC: Laboratory role in the management of hospital acquired infections. J. Hosp. Infect., 1999, 42, 1-6.
- [123] Wilton J, Jung K, Vedin I és mtsai.: Comparative evaluation of a new molecular method for typing *Staphylococcus epidermidis*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1992, 11, 515-521.
- [124] Wong ES: The epidemiology of contact transmission: Beyond Semmelweis. Inf. Cont. Hosp. Epidemiol., 2000, 21, 77-79.
- [125] Mikrobiológia és infékcióntróll. A Semmelweis Egyetem Kórházhiéiénés Osztály honlapja. [http://www.sote.hu/intezetek/info/?inst\\_id=208&page\\_id=53](http://www.sote.hu/intezetek/info/?inst_id=208&page_id=53)