

**A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer
sebfertőzés és centrális katéterrel összefüggő
véráramfertőzés modulok eredményei;
a széles-spektrumú béta-laktamáz termelő
Klebsiella törzsek által okozott invazív infekciók jelentősége**

PhD értekezés

Dr. Szilágyi Emese

Semmelweis Egyetem

Patológiai Doktori Iskola



- Témavezetők:** Dr. Füzi Miklós egyetemi docens
Dr. Nagy Károly egyetemi tanár
- Hivatalos bírálók:** Dr. Ongrádi József egyetemi docens
Dr. Zöllei Éva egyetemi docens
- Bíráló bizottság elnöke:** Dr. Cseh Károly egyetemi tanár, MTA doktor
- Bíráló bizottság tagjai:** Dr. Törő Klára egyetemi docens
Dr. Pásti Gabriella regionális tiszti főorvos, PhD
- Szigorlati bizottság elnöke:** Dr. Ludwig Endre egyetemi tanár
- Szigorlati bizottság tagjai:** Dr. Minárovits János osztályvezető főorvos, DSc
Dr. Ghidán Ágoston PhD

Budapest

2010

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés.....	5
2. Célkitűzések	13
3. A hazai nosocomialis surveillance eredményei és nemzetközi összehasonlítása: sebfertőzések és centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések	14
3.1. Irodalmi áttekintés	14
3.2. Módszerek	16
3.2.1. Sebfertőzés surveillance	16
3.2.2. Teljes körű véráramfertőzés surveillance	19
3.2.3. Intenzív terápiás osztályok centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés surveillance-a	20
3.3. Eredmények	22
3.3.1. Sebfertőzés surveillance	22
3.3.2. Teljes körű véráramfertőzés surveillance	34
3.3.3. Intenzív terápiás osztályok centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés surveillance-a	37
3.4. Értékelés	39
4. ESBL-termelő <i>Klebsiellae pneumoniae</i> törzsek által okozott véráramfertőzések elemzése és nosocomialis járványok jellemzése a hazai nosocomialis surveillance adatai alapján 2005 -2008 között.....	43
4.1. Irodalmi áttekintés	43
4.2. Módszerek	45
4.2.1. Epidemiológiai anyag és módszerek	45
4.2.2. Laboratóriumi módszerek.....	46
4.2.3. Statisztikai módszerek	47
4.3. Eredmények	48
4.3.1. ESBL-termelő <i>Klebsiellae pneumoniae</i> törzsek által okozott véráramfertőzések.....	48
4.3.2. ESBL-termelő <i>Klebsiellae pneumoniae</i> törzsek által okozott járványok ..	54
4.4. Értékelés	59
5. Megbeszélés	63
6. Következtetések – új eredmények.....	70
7. Összefoglalás/Summary	73
8. Mellékletek	75
9. Irodalomjegyzék	82
10. Saját publikációk jegyzéke	92
11. Köszönetnyilvánítás.....	94

Rövidítések jegyzéke

AB:	antibiotikum
AMR:	antimikrobiális rezisztencia
ASA:	American Society of Anaesthesiologists (Amerikai Aneszteziológusok Társasága)
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention (Betegségmegelőző és Járványügyi Központ)
CLSI:	Clinical and Laboratory Standards Institute
CNS:	koaguláz negatív <i>Staphylococcus</i>
CVC:	centrális vénás katéter
EARSS:	European Antimicrobial Resistance Surveillance System (Európai Antibiotikum-Rezisztencia Surveillance Rendszer)
ECDC:	European Centre for Disease Prevention and Control (Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ)
EFRIR:	Epidemiológiai Felügyeleti Rendszert támogató Informatikai Rendszer
EH:	esélyhányados
ESBL:	Extended-spectrum beta-lactamase (széles-spektrumú béta-laktamáz)
HELICS:	Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance (Európai Fertőzés-megelőzési és Nosocomialis Surveillance Program)
HUTI:	húgyúti fertőzés
IPSE:	Improving Patient Safety in Europe (Betegbiztonság javítása Európában)
ITO:	intenzív terápiás osztály
MLST:	multilocus sequence typing (multi-lókuszos szekvencia tipizálás)
KP:	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
MRK:	multirezisztens kórokozó
MRSA:	Meticillin rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i>
MT:	megbízhatósági tartomány
NBS:	Nemzeti Bakteriológiai Surveillance
NF:	nosocomialis fertőzés
NHSN:	National Healthcare Safety Network (Nemzeti Egészségügyi-ellátás Biztonsági Hálózat - USA)
NITO:	neonatalis intenzív terápiás osztály

NNIS:	National Nosocomial Infection Surveillance System (USA Nemzeti Nosocomialis Fertőzések Surveillance Rendszere)
NNSR:	Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer Magyarországon
OEK:	Országos Epidemiológiai Központ
PDR:	pandrug-resistant (pán rezisztens)
PFGE:	pulsed-field gel electrophoresis (pulzáló mezű gélelektroforézis)
PN:	pneumónia
SFA:	standardizált fertőzési arány
ST:	szekvencia típus
VÁF:	véráramfertőzés
VRE:	Vancomycin rezisztens <i>Enterococcus</i>
WHO:	World Health Organisation (Egészségügyi Világszervezet)
XDR:	extended drug-resistant (kiterjedten rezisztens)

1. Bevezetés

A nosocomialis fertőzések évtizedek óta jelentős és egyre fokozódó közegészségügyi, terápiás és gazdasági problémát jelentenek. Az esetenként súlyos morbiditással és mortalitással járó nosocomialis fertőzések következtében növekszik a kórházi bennfekvéses idő, az antibiotikum felhasználás és az ellátás költsége (1-11).

Napjainkban a betegbiztonság egyik legfontosabb témaköre a nosocomialis fertőzések csökkentése, illetve a multirezisztens kórokozók kialakulásának és terjedésének megelőzése. Mindkettő komoly kihívást jelent a modern orvostudomány számára (12,13). A kórházi betegeknél átlagosan 5-10%-os arányban alakul ki nosocomialis fertőzés, ugyanakkor ez az arány akár 25-50% is lehet az intenzív terápiás osztályokon (6,7,13-15). Az invazív diagnosztikus és terápiás technikák megjelenése és elterjedése, az egészségügyi szolgáltatásokat igénybevevő extrém korosztályok (koraszülöttek, geriátriai betegek) és az immunhiányos betegek számának növekedésének betudhatóan, a kórházban ellátott betegek egyre nagyobb számban váltak fogékonyabbakká a fertőzések iránt. A kórházi környezet kedvez a multirezisztens baktériumok kialakulásának, szelektálódásának, terjedésük állandó forrása és rezervoárja. A multirezisztens kórokozók által kiváltott fertőzések jelentősége igen nagy, tekintettel a súlyosabb kórformákra, a szűkülő terápiás lehetőségekre, a rosszabb gyógyulási esélyekre és a rendkívül költséges terápiás eljárásokra (13,16,17).

A nosocomialis surveillance-nak, mint az infekciókontroll programok alapelemének, fontos szerepe van a nosocomialis fertőzések megelőzésében, illetve a klinikai kimenetel javításában. Az utóbbi 20 évben a nosocomialis fertőzési arányokat a betegellátás minőségi indikátoraiként is számon tartják (13-15,18,19). A nosocomialis fertőzések előfordulására vonatkozó megbízható adatok standardizált aktív surveillance programok működtetése révén nyerhetők. A nosocomialis fertőzés nagyságrendje a nosocomialis pont-prevalencia vizsgálatok során ismerhető meg. A fertőzési arányok monitorozásán és nyomon követésén túl ugyanolyan fontos az infekciókat kiváltó kórokozók monitorozása is, különös tekintettel a multirezisztens kórokozókra. Az utóbbi években, az egyre nagyobb számban előforduló multirezisztens kórokozók miatt, ezen kórokozók surveillance-a és kontrollja is elengedhetetlen része lett az aktuális infekciókontroll programoknak (13,14,17).

A nosocomialis surveillance az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések monitorozása érdekében végzett, a kórházi epidemiológia tudományos evidenciáira támaszkodó folyamatos adatgyűjtés, elemzés, értékelés, visszacsatolás a klinikusok számára, valamint javaslattétel a beavatkozásra a fertőzési arányok csökkentése érdekében.

Az nosocomialis surveillance módszerét elsőként Semmelweis Ignác alkalmazta a puerperális szepszissel foglalkozó tanulmányában (20). Az anyai halálózásra vonatkozó adatok elemzéséből arra a következtetésre jutott, hogy ha a szülést megelőzően az orvosok keze a boncteremben kontaminálódott, akkor a szülő nőknél jelentősen megnőtt a puerperális szepszis kockázata. A szülésvezetés előtti klórmésszel történő kézmosás bevezetését követően a puerperális halálozás csökkent, azaz az eredmények igazolták a korábban felállított –a kontaminálódott kéz és puerperális halálozás összefüggésén alapuló– hipotézist. Ma, több mint 150 évvel Semmelweis után, a nosocomialis surveillance célja némiképpen átalakult ugyan, de az elsődleges cél változatlan maradt: a fertőzési gyakoriság csökkenése révén az egészségügyi ellátás minőségének javítása és fejlesztése, illetve ez által a betegbiztonság növelése (13).

Az eredményes, a betegellátás minőségét javító nosocomialis surveillance egyaránt támaszkodik a leíró, az analitikus és az intervenciós epidemiológiai módszerekre (21). Az esetek nyers felderítési folyamata szembesít a nosocomialis fertőzések gyakoriságával, a deskriptív epidemiológia egyéb elemeinek alkalmazásával, az egyszerű listázáson túl, lehetőség nyílik a kockázati tényezők meghatározására vonatkozó feltételezések megfogalmazására is. A folyamatos adatgyűjtés révén számszerűsíthetők a kiinduló (alap-baseline) fertőzési arányok, megfigyelhetők a hosszú távú trendek illetve az endémiák. A fertőzések gyakoriságának szignifikáns emelkedése felhívja az epidemiológus figyelmét az esetleges járvány kialakulásának gyanújára. A surveillance adatok alapján felmerülő kérdéseket az analitikus epidemiológia módszereivel lehet megválaszolni. A kockázati tényezők becsléséhez az eset-kontroll tanulmány, az eredmény megítéléséhez a kohorsz tanulmány alkalmazható. A nosocomialis fertőzések csökkentésére bevezetett intézkedéseket kontrollált vizsgálatokkal lehet értékelni, melyeknél a surveillance nyomon követi az intézkedés hatásosságát. Ilyenkor a surveillance az intervenciós epidemiológiához kapcsolódik.

Az Amerikai Egyesült Államokban működő Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) a világon elsőként, a múlt század '70-es éveiben folyamatosan vezette be a mai napig fennálló és sikeres Nosocomialis Surveillance Rendszert (National Nosocomial Infection Surveillance – NNIS), mely az idők folyamán többször átalakult illetve új elemekkel gazdagodott. A NNIS és a hozzá illeszkedő különböző tudományos kutatások eredményei alapján határozták meg az aktív fekvőbeteg-ellátó intézményekben előforduló nosocomialis fertőzések standard definícióit, az adatok gyűjtésére szolgáló standard módszereket, a hatékony fertőzés megelőzéshez szükséges struktúrákat és folyamatokat, valamint az adatok elemzési módszereit (21-23). Az összehasonlítás alapfeltétele a standardizált egységes definíciók és módszertan alkalmazása, amely az aktív prospektív surveillance tevékenység révén valósítható meg. Az aktív surveillance tevékenységet infektó-kontroll gyakorlati kivitelezésében képzett személyzet végzi, aki napi szinten jelen van a surveillance tevékenység alá vont osztályon. Résztvesz a viziteken és megfigyeli a fertőzésmegelőzés szempontjából releváns gyakorlatok helyességét. A surveillance tevékenység sikeréhez elengedhetetlen a konstruktív együttműködés az adott osztállyal, az eredmények visszacsatolása, értelmezése és a fertőzések megelőzésére szolgáló ajánlások megfogalmazása. A NNIS rendelkezik a legnagyobb nosocomialis fertőzésekre vonatkozó adatbázissal, melyeket időközönként nyilvánosságra hoz (24,25). A NNIS eredményeit viszonyítási alapként gyakorlatilag az egész világon felhasználják, és számos ország – mint például Németország, Egyesült Királyság, Belgium, Hollandia, Franciaország, Spanyolország – nosocomialis surveillance rendszere a CDC-NNIS definíciókon és módszertanon alapul (26-31).

A NNIS az 1970-es évektől a 80-as évekig a teljes körű surveillance-ra épült, ami az egész kórházra, minden kórformára és minden kórokozó monitorozására irányult. A teljes körű surveillance azonban meglehetősen idő-, személyzet- és költségigényes. A '80-as évek második felétől kezdődően a NNIS a kórházak felé célzott surveillance-okat ajánlott. A célzott módszerek lehetővé tették a kórházak számára, hogy erőforrásaikat olyan kritikus pontokra koncentrálják, mint: a nagy rizikójú osztályok (intenzív osztály), súlyos fertőzések (véráramfertőzés), speciális kórokozók (multi-rezisztens kórokozók), speciális területek (műtéti sebfertőzések) fertőzései, invazív eszközökkel összefüggő fertőzések (véráramfertőzések, lélegeztetéssel összefüggő

pneumóniák). Mindezen előnyök mellett a célzott surveillance hátránya, hogy a nem elsődleges surveillance célpontot képező osztályokon előforduló halmozódások kevésbé kerülnek felderítésre. A NNIS 2006-ban Nemzeti Egészségügyi-ellátás Biztonsági Hálózattá (National Healthcare Safety Network NHSN) alakult át, és azóta célzott adatokat gyűjt az intenzív osztályok, illetve a perinatális intenzív osztályok eszközhasználatával összefüggő nosocomialis fertőzéseiről (véráramfertőzés, pneumónia és húgyúti fertőzés), a műtéti sebfertőzésekről, a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzésekről és a leggyakoribb nosocomialis kórokozók rezisztencia viszonyairól (25,32). A korszerű nosocomialis surveillance és a rezisztencia viszonyok monitorozásából származó eredmények megalapozzák a célzott és szükséges megelőző intézkedéseket. A surveillance tevékenység tulajdonképpen információ az akcióhoz.

Európában, a '90-es években, Európai Unió (EU) projektként alakult ki az európai Fertőzés-megelőzési és Nosocomialis Surveillance Program (Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance – HELICS), melynek a NNIS alapján, intenzív terápiás osztályok eszközhasználatával összefüggő fertőzések és sebfertőzés surveillance moduljai voltak. A program befejezését követően, 2008-ban, a nosocomialis fertőzések felügyeletét átvette az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) (17). Az európai HELICS surveillance programhoz számos európai országos nosocomialis surveillance hálózat csatlakozott és szolgáltatott adatokat, köztük Magyarország is (33-36).

A magyarországi Epidemiológiai Felügyeleti Rendszert támogató Informatikai Rendszer (EFRIR) egyik alrendszereként, 2004-ben, az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) Kórházi járványügyi osztálya kidolgozta és megalapította a Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszert (NNSR). Az NNSR elsődleges célja egy országos standardizált nosocomialis fertőzésekre vonatkozó adatbázis létrehozása, amely referencia és viszonyítási alapként szolgál a résztvevő kórházak számára. Az NNSR, a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően, a CDC NNIS által meghatározott nosocomialis fertőzések definícióit és surveillance módszertanát alkalmazza (37,38). A hazai nosocomialis surveillance rendszernek a következő moduljai vannak: sebfertőzések, intenzív terápiás osztályok és neonatális intenzív terápiás osztályok eszközhasználatával összefüggő fertőzések (centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzések, lélegeztetéssel összefüggő pneumóniák, hólyagkatéterrel összefüggő húgyúti fertőzések), egész kórházra

vonatkozó nosocomialis véráramfertőzések és multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések, valamint nosocomialis járványok. A CDC-NNIS alapú hazai sebfertőzés surveillance rendszer kompatibilis az európai HELICS sebfertőzés rendszerrel. Az NNSR 2004-ben csatlakozott a HELICS európai surveillance rendszer sebfertőzés surveillance hálózatához és több műtéti kategóriában adatokat szolgáltat. Az NNSR révén létrejött hazai nosocomialis fertőzések adatbázisa nemzetközi összehasonlításra is alkalmas (34,36,39). A nosocomialis fertőzések aránya a betegellátás egyik fontos minőségi indikátorát jelenti (13,14,17). Az összehasonlítás természetesen csak standardizált módszerek alkalmazásával és az esetösszetétel (case-mix) figyelembevételével történhet.

A nyolcvanas évek közepén egy, az Egyesült Államokban végzett infekciókontrollal foglalkozó tanulmány (Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control – SENIC) eredményei azt bizonyították, hogy azokban az aktív fekvőbeteg-ellátó intézményekben, melyekben szervezett, a nosocomialis surveillance-on alapuló infekciókontroll tevékenység folyt, a nosocomialis fertőzések aránya 5 év alatt 32%-kal csökkent. Azok a kórházak, amelyek nem rendelkeztek infekciókontroll programmal, nem értek el ilyen mérvű csökkenést (19). Az utóbbi években végzett tanulmányok szerint a nosocomialis surveillance alapú multimodális infekciókontroll intervenciók révén a nosocomialis fertőzések akár 50-70%-a is megelőzhető (40-43).

Számos európai országban végzett nosocomialis pont-prevalencia vizsgálat eredményei szerint a nosocomialis fertőzések átlagos megoszlása a következő: húgyúti fertőzések (27%), alsó légúti fertőzések, beleértve a pneumóniát (24%), műtéti sebfertőzések (17%), véráramfertőzések (10%) és egyéb fertőzések (20%), melyek gastroenterális, bőr és lágyrész, központi idegrendszeri illetve egyéb infekciók (17).

Az ECDC szakemberei a különböző európai országokban végzett nosocomialis pont-prevalencia vizsgálatok alapján becsléseket készítettek. E szerint 2007-ben az Európai Unió 27 tagállama és 498 millió lakosa körében évente hozzávetőleg 4,5 millió nosocomialis fertőzés fordult elő. A nosocomialis fertőzések által okozott éves halálozás Európában 37 000 körüli és további 110 000 haláleset összefügg a nosocomialis fertőzésekkel. Mindezek éves terhe az európai egészségügyi ellátásra 16 millió többlet-ápolási nap és 7 milliárd Euró. Az előbbi adatok nem tartalmazzák az indirekt költségeket, mint például a munkaerő- és jövedelemkiesés, illetve azokat a felbecsülhetetlen károkat, amelyeket a hosszú távú fizikai-, vagy pszichikai rehabilitáció igényelnek (17).

A nosocomialis fertőzések nagyságrendje és jelentősége miatt az ECDC egyik prioritása az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzése és az antimikrobiális rezisztencia visszaszorítása (17).

Az Egyesült Államokban a kórházi ellátással összefüggő nem várt események, beleértve a nosocomialis fertőzéseket is, évente 44 000-98 000 közötti halálesetet okoznak, és éves költségei 17 000 és 29 000 milliárd USA dollár között vannak (13,16,44). Az Egyesült Királyságban a nosocomialis fertőzések éves költsége 1 milliárd font körül lehet, és évente legalább 5 000 halálos eset fordul elő (13,45).

A jelentős bakteriális kórokozók rezisztencia viszonyainak megismerésére és nyomon követésére 1999-ben megalakult az Európai Antibiotikum Rezisztencia Surveillance Rendszer (European Antimicrobial Resistance Surveillance System – EARSS), amely 2003 óta immár 7 kórokozó (*Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) invazív (vér, liquor) törzseire vonatkozóan gyűjt országoként antibiotikum érzékenységi adatokat. Az évente közölt adatok az európai antibiotikum rezisztencia alakulásának indikátoraként szolgálnak (46). Az EARSS adatok szerint a multirezisztens kórokozók gyakorisága az európai országok többségében – így Magyarországon is – növekvő tendenciát mutat (47).

Az utóbbi években, egész Európában a széles-spektrumú béta-laktamáz-termelő (ESBL) Enterobacteriaceae – elsősorban *Escherichia coli* és *Klebsiella pneumoniae* – törzsek prevalenciájának folyamatos növekedése figyelhető meg (49-51).

Az ESBL-termelő Enterobacteriaceae törzsek – az általuk okozott fertőzések egyre gyakoribb előfordulása, a fertőzések súlyossága, a korlátozott és költséges terápiás lehetőségek valamint a fertőzések magas halálozási aránya miatt – az egyik legjelentősebb klinikai kórokozóvá váltak a kórházi környezetben (49-52). Az EARSS adatai szerint – amely 31 ország több mint 800 laboratóriumának adatait dolgozza fel – az ESBL-termelő *Escherichia coli* és *Klebsiella pneumoniae* elterjedése és megoszlása országoként különböző. Általánosan elmondható, hogy az északi országokban az ESBL izolátumok prevalenciája jelenleg is alacsony a Dél- és Kelet-európai országokhoz viszonyítva, ahol esetenként igen magas (46).

Az európai ESBL-termelő Enterobacteriaceae törzsek jelenlegi molekuláris epidemiológiájának egyik legrelevánsabb fejleménye a CTX-M-15-ös enzim felbukkanása és elterjedése a legtöbb európai országban (49). Bizonyos országokban egyes ESBL-termelő *K. pneumoniae* klónok robbanásszerű elterjedését tapasztalták, mint például Magyarországon és Görögországban (49,53). Az ESBL-termelő *K. pneumoniae* törzsek mikrobiológiai és járványügyi jelentőségét kiemeli az epidémiás klónok terjedése, a további rezisztenciát kódoló gének akvirálásának lehetősége, a gyakori és hosszan tartó gastrointestinális kolonizáció és a dekolonizációs lehetőség hiánya (52).

A kiterjedten rezisztens illetve panrezisztens Gram-negatív baktériumok megjelenése igen aggasztó jelenség, amely komoly közegészségügyi veszélyt jelent (48,50,52-54). Az elmúlt évtizedben vált ismertté, hogy az Enterobacteriaceae családba tartozó speciesek közül a *K. pneumoniae* az a kórokozó baktérium, amely az ESBL-termelésen túl, gyakran további rezisztenciák akvirálásával kiterjedten rezisztenssé (extended drug-resistant – XDR) vagy akár minden antibiotikumra rezisztenssé (pandrug-resistant – PDR) válhat (54). Az EARSS 2007-es adatai szerint, az Enterobacteriaceae törzsek közül Európában – görögországi ITO-kon – a *K. pneumoniae* speciesnek van a legmagasabb 3. generációs cephalosporin rezisztenciája (elsősorban ESBL-termelő) amely 63%, illetve carbapenem rezisztenciája, amely 46% (46).

Magyarországon a Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (NBS) 2001-ben indult az OEK szervezésében. Az NBS nyomon követi a klinikai szempontból jelentős kórokozókat, a bakteriális-rezisztencia viszonyokat és adatokat szolgáltat az EARSS számára is. Az NBS 2003 óta rendelkezik adatokkal az ESBL-termelő *K. pneumoniae* előfordulásáról az invazív (hemokultúra, liquor) minták, a fekvőbeteg-ellátó rendszer, valamint a járóbeteg-ellátás mintáira vonatkozóan. Magyarországon az ESBL-termelő *K. pneumoniae* 65-75%-át teszi ki az ESBL-termelő Enterobacteriaceae törzseknek. Az NNSR multirezisztens kórokozók által okozott fertőzés moduljának eredményei és a NBS adatai szerint, hazánkban a multirezisztens kórokozók közül a meticillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) mellett a 3. generációs cephalosporinokkal szemben rezisztens, ESBL-termelő *K. pneumoniae* a legjelentősebb és leggyakoribb nosocomialis kórokozó (55,56). Az ESBL-termelő *K. pneumoniae* törzsek előfordulási gyakorisága, az általuk okozott sporadikus nosocomialis fertőzések illetve járványok száma drámai módon emelkedett az elmúlt 5 évben. Az invazív mintákban (vér és liquor) az

ESBL-termelő *K. pneumoniae* törzsek aránya az összes *K. pneumoniae* izolátum közül 2003-ban 10% volt. Ez az arány 2008-ban 34%-ra emelkedett. A fekvőbeteg-ellátó intézmények összes mintájára vonatkozóan az ESBL-termelő *K. pneumoniae* aránya az összes *K. pneumoniae* izolátumból 5%-ról 25%-ra emelkedett 2003 és 2008 között, míg a járóbeteg-ellátásban levett mintákra vonatkozóan ugyanebben az időszakban ez az arány 2,5%-ról 5%-ra emelkedett (55,56).

Az ESBL-termelő *K. pneumoniae* törzseknél – hazánkban is – egyre gyakrabban megjelenő kapcsolt rezisztenciák (fluoroquinolonokra, aminoglikozidokra és sulfonamidokra) tovább szűkítik és nehezítik a terápiás lehetőséget, így a carbapenemek jelentik az utolsó, még választható fontosabb antibiotikum csoportot (55,56). A carbapenem rezisztens *K. pneumoniae* törzsek megjelenése és elterjedése számos országban igen nagy aggodalomra ad okot, mert a potenciálisan még alkalmazható antibiotikumok a polymyxin és esetleg a tygecyclin lehetnek (46,48,57). Éppen ezért rendkívül fontos, hogy minél alaposabban megismerjük az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP) által okozott invazív fertőzések rizikótényezőit, ezáltal hatékony infekciókontroll politikát folytathassunk a fertőzések megelőzése érdekében. A hazai ESBL-KP okozta véráramfertőzések rizikótényezőit és kimenetelét – összehasonlítva a nem ESBL-KP okozta véráramfertőzésekkel – éppen az említett klinikai és járványügyi jelentősége miatt vizsgáltuk.

A dolgozat első része a hazai nosocomialis surveillance rendszer eredményeit mutatja be nemzetközi összehasonlításban, a sebfertőzések és a centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések tekintetében. A második rész, a kiemelt járványügyi jelentőségű ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* által okozott véráramfertőzések elemzésével, illetve az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsek által okozott járványok jellemzésével foglalkozik.

2. Célkitűzések

- A hazai sebfertőzés surveillance leggyakoribb műtéti típusokra vonatkozó adatainak elemzése 2004-2008 között; az országos sebfertőzési arányok összehasonlítása a CDC NNIS és a HELICS sebfertőzés surveillance eredményeivel 2004 és 2006 között.
- A hazai intenzív terápiás osztályos centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések adatainak elemzése 2005-2008 között, illetve a hazai kórházakra jellemző infekciókontroll struktúrák és gyakorlatok összehasonlítása az európai HELICS adatokkal.
- Az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsek által okozott véráramfertőzések rizikótényezőinek és kimenetelének vizsgálata 2005 és 2008 között.
- Az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsek által okozott nosocomialis járványok epidemiológiai jellemzése 2005 és 2008 között.

3. A hazai nosocomialis surveillance eredményei és nemzetközi összehasonlítása: sebfertőzések és centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések

3.1. Irodalmi áttekintés

A sebfertőzés a leggyakoribb fertőzés a manuális osztályokon, és a különböző országokban végzett pont-prevalencia vizsgálatok szerint 11-26%-át teszi ki az összes nosocomialis fertőzésnek (58-64). A sebfertőzés kialakulásának valószínűsége 2-5% lehet az extraabdominális tiszta műtéti környezetben végzett műtétek esetében, és elérheti a 20%-ot a kontaminált intraabdominális műtétek esetében. A sebfertőzés kialakulásának kockázatát növeli a beteg súlyos általános állapota, a szennyezett műtéti környezet, valamint az elhúzódó műtéti idő. Ugyanakkor bizonyítékok állnak rendelkezésre a kockázatok csökkentésére és a sebfertőzések megelőzésére vonatkozóan, melyek alkalmazása jelentősen visszaszoríthatja a sebfertőzések incidenciáját (65). A műtéti sebfertőzések következményei a hosszabb kórházi bennfekvés, az esetleges újrafelvétel, a magasabb antibiotikum felhasználás, a megemelkedett kórházi költségek, illetve a magasabb mortalitás (1-4,11,12). A sebfertőzéses beteg ellátása átlagosan kétszer annyiba kerül, mint a szövődménymentesen gyógyuló operált betegé (66). A betegösszetétel és a műtéti típus szerint korrigált sebfertőzési arányok fontos minőségügyi indikátorok (16,17).

A HELICS Project részeként hazánkban először 1994 és 1996 között szerveztek aktív prospektív sebfertőzés surveillance programot, melynek eredményeiről Gulácsi és mtsai számoltak be 2000-ben (67). Böröcz és Kende a nosocomialis surveillance-ot az infékciónkontroll iránytűjének nevezték, amely nélkül korszerű infékciónkontroll nem végezhető, és megfogalmazták az országos és helyi nosocomialis surveillance fejlesztésének szükségességét (68).

Magyarországon járványügyi és minőségügyi igény volt egy standardizált, országos és folyamatos surveillance rendszer kialakítása. A hazai folyamatos sebfertőzés surveillance program, a Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer részeként 2004-ben az OEK Kórházi járványügyi osztályon került kialakításra, és a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a CDC-NNIS definícióit és módszertanát alkalmazza (21-23,37-39). Ugyanabban az évben az NNSR 4 műtéti típusal csatlakozott az Európai HELICS sebfertőzés surveillance hálózatához, és azóta évente adatokat szolgáltat (17,34).

A centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés számít az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb fertőzésnek az intenzív terápiás osztályokon, mely jelentős morbiditást, mortalitást, többletápolási napot és magas ellátási költségeket okoz (5-7,8-10). A centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés eseti kezelési költsége az USA-ban 4 000 és 28 000 USA dollár közötti értékre becsülik (69). A centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés, vagyis primer véráramfertőzés a CDC-NNIS definíció szerint az a mikrobiológiai vizsgálattal igazolt szepszis, ahol a véráramfertőzésnek nincs egyéb felismert oka, mint a centrális érkatéter jelenléte (22). Ettől eltérően a HELICS véráramfertőzés definíciója magába foglalja a szekunder véráramfertőzéseket is, ahol a véráramfertőzés egy egyéb infekció szövődményeként alakul ki (33,35). A fertőzés kiinduló pontja szerint a szekunder véráramfertőzés eredete lehet sebfertőzés, pneumónia, húgyúti fertőzés, gastrointestinális infekció, bőr- és lágyrész fertőzés vagy egyéb fertőzés. A véráramfertőzések nagyságrendjének pontos megismeréséhez fontos mindkét definíció figyelembe vétele (35). A katéterrel összefüggő véráramfertőzés monitorozása elsősorban az intenzív terápiás osztályokon történik. Bár a katéterrel összefüggő véráramfertőzések a leggyakrabban az intenzív terápiás osztályokon fordulnak elő, figyelemre méltó a manuális illetve belgyógyászati osztályokon történő előfordulásuk is (69). Zingg és mtsai 2009-ben megjelent eredményei szerint a belgyógyászati osztályokon a centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzések aránya alacsonyabb az ITO-n mért arányoknál, viszont a hasi sebészeti osztályokon a centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés aránya magasabb az intenzív terápiás osztályon mért aránynál (69). A szekunder szepszisek az összes véráramfertőzés jelentős, mintegy 30-40%-át teszi ki, így monitorozásuk indokolt (35,70).

Ennek alapján a magyarországi Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer 2004-ben kialakított moduljai között szerepel a teljes körű, egész kórházra kiterjedő véráramfertőzés surveillance, melyben a HELICS definíció szerint az esetek azonosítása minden véráramfertőzés irányában történik. Az intenzív terápiás osztályos eszközhasználattal összefüggő fertőzés surveillance-ban (centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés, lélegeztetéssel összefüggő pneumónia, hólyag katéterrel összefüggő húgyúti fertőzés) az esetek azonosítása a CDC-NNIS definíció szerint történik, és a primer véráramfertőzéseket monitorozza (21,22,37,38). Az intenzív terápiás osztályok centrális érkatéterrel összefüggő primer véráramfertőzések incidenciája fontos minőségi indikátornak számít (16,17).

Az NNSR teljes körű véráramfertőzés surveillance révén megismerjük a primer és szekunder véráramfertőzések megoszlását, demográfiai jellemzőit, a szepszisek kórokozóit, rizikótényezőit, illetve halálozási arányait.

Az NNSR sebfertőzés és intenzív terápiás osztályok eszközhasználattal összefüggő fertőzések moduljainak fő célja a hazai standardizált adatbázis létrehozása, az országos aggregált fertőzési arányok meghatározása, mely külső viszonyítási alap (benchmark) a résztvevő kórházak számára. További fontos cél az országos adatokból származó információk felhasználása a megelőzésben és közreműködés az országos infekciókontroll stratégia kialakításában.

Hasznos tapasztalatot jelent az európai HELICS programban való részvétel és adataink nemzetközi összehasonlítása. Kórházi szinten, a surveillance tevékenység végzése során azonosíthatók a helytelen gyakorlatok és mérhető a bizonyítékokon alapuló megelőző ajánlások betartása. A nosocomialis surveillance révén keletkező információk megalapozhatják a helyi infekciókontroll stratégiát. A surveillance tevékenység folytatása révén nyomon követhetők az időbeni változások, és mérhető az intervenció hatékonysága.

3.2. Módszerek

3.2.1. Sebfertőzés surveillance

Az NNSR a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a CDC NNIS nosocomialis fertőzések definícióit és surveillance módszertanát alkalmazza a sebfertőzés surveillance moduljában (21,22,37,38). A sebfertőzés surveillance adatlapját és a választható műtéti kategóriák listáját az 1.A és 1.B számú mellékletek tartalmazzák. A műtéti típusok és a rizikó-index besorolás megfelelnek a CDC NNIS által ajánlottakkal és mintegy 38 műtéti típus választható (23). A CDC NNIS definícióknak megfelelően a sebfertőzések a műtétet követően egy hónapon belül alakulhatnak ki (kivételek a protézis beültetések, ahol a fertőzés egy éven belül alakulhat ki) és az infekció helyének függvényében a következő csoportosításban kerülnek rögzítésre: felületes (bőr és bőr alatti szöveteket érint), mély (izmot és fasciát érint) és szervi/üregi (a műtét közvetlen helyén alakul ki). Az NNSR egy elektronikus jelentési rendszer. A kórházak részvétele önkéntes és anonim. A minimálisan követelt surveillance időszak 6 hónap.

Minőségi adatgyűjtés érdekében a jelentkező kórházak epidemiológus orvosai, felügyelői és epidemiológiai szakápolói számára az OEK szervezett képzéseket biztosít úgy a definíciók és módszertan, mint a software alkalmazását illetően. A jelentkező kórházak számára a program térítésmentesen hozzáférhető, és az adatok rögzítése a kórházakban történik. A betegek nyomon követése a kórházi bennfekvési idejük alatt történik. Az adatlapok kitöltését követően az adatok rögzítésre és egyben elküldésre kerülnek az OEK Kórházi járványügyi osztályára, ahol megtörténik az országos adatok elemzése, értékelése és rendszeres visszacsatolása a résztvevő kórházak számára (55,56). A helyi surveillance tevékenységet végző infekciókontroll szakembereknek a definíciók alapos ismeretén túl, a sebfertőzések azonosításához és felderítéséhez aktívan jelen kell lenniük a surveillance-ra kiválasztott osztályon. Naponta részt vesznek a viziteken, a választott műtéti kategóriában operált betegek teljes dokumentációját áttekintik, és szoros kapcsolatot tartanak az adott osztályon dolgozókkal. A sebfertőzés surveillance-ra vonatkozó egyéni adatlap számos információt tartalmaz, amely szükséges a sebfertőzési arányok nemzetközi NNIS rizikó-index szerinti besorolására és összehasonlítására. A NNIS rizikó-indexnek három összetevője van, és az alábbiak szerint 1-1 ponttal nő a kockázat, amennyiben: 1) a műtéti környezet szennyezett vagy fertőzött; 2) ha a beteg ASA (American Society of Anesthesiologists) stádiuma 3 vagy annál több; 3) ha a műtét időtartama meghaladja az adott műtéti típus átlagos idejének 75%-os percentiliséit. Ennek megfelelően minden műtéti beavatkozáshoz tartozik egy adott rizikó-index, melynek értéke 0 és 3 között változhat (23). Amennyiben a beavatkozás laparoszóppal történt, 4 műtéti típusnál módosítandó a rizikó-index értéke, tekintettel a kisebb kockázatra. A laparoszópos epe- és vastagbélműtétek esetében egy pontot le kell vonni, a vakbél- és gyomorműtétek esetében a laparoszópos beavatkozás csak abban az esetben bizonyult rizikócsökkentőnek, ha az eredeti rizikó-index 0 volt (24). A surveillance időszakában, a választott műtéti kategóriára vonatkozóan, minden operált beteg esetében a következő adatok rögzítendőek: a beteg kora, neme, a felvételi-, a műtéti- és a kibocsátási dátum, az ASA stádium, a műtéti környezet, a műtét időtartama, sürgős vagy elektív-e a műtét, laparoszópos-e vagy nem, történt-e implantátum beültetés, esetleges reoperáció illetve halálozás. Amennyiben sebfertőzés alakul ki, akkor a következő adatok rögzítendőek: a fertőzés dátuma, típusa (felületes/mély/szervi) és az izolált kórokozó.

Az NNSR első két évének 6 műtéti típusára (epeműtét, császármetszés, vastagbél-műtét, sérvműtét, emlőműtét és csípőprotézis műtét) vonatkozó NNIS rizikó-index szerint rétegzett sebfertőzési adatait standardizált fertőzési arány alkalmazásával hasonlítottuk össze az USA CDC NNIS által közölt adatokkal. A vizsgálatba azok a műtéti kategóriák kerültek bevonásra, amelyekben több mint 500 műtétet végeztek.

Az európai HELICS sebfertőzés surveillance 7 műtéti kategóriában gyűjt adatokat: epeműtét, császármetszés, vastagbélműtét, csípőprotézis, térdprotézis, laminectomia és coronaria bypass műtét. 2004-től a következő 4 műtéti kategóriában szolgáltatunk adatokat az európai sebfertőzés surveillance hálózatba: epeműtét, császármetszés, vastagbélműtét és csípőprotézis műtét. A HELICS surveillance rendszer évente visszacsatolja az eredményeket a résztvevő országoknak, és meghatározza az európai medián értéket (50%-os percentilis), valamint a 10%, 25%, 75% és 90%-os percentiliseket. Az említett 4 műtéti kategóriában a 2004-2006 közötti hazai sebfertőzési kumulatív incidenciák kerültek összehasonlításra az európai medián illetve 25% és 75%-os percentilisekkel.

A legnagyobb beavatkozási számmal rendelkező műtéti típusokban meghatároztuk a hazai éves sebfertőzési kumulatív incidenciákat és trendeket 2004 és 2008 között. A leggyakrabban választott műtétek a következők voltak: epeműtét, császármetszés, vastagbélműtét, sérvműtét, emlőműtét, vakbélműtét, csípőprotézis és térdprotézis műtét. A kumulatív incidencia vagy sebfertőzési arány (egy bizonyos műtéti típusban), a sebfertőzések száma 100 végzett műtétre vonatkozóan. Amennyiben legalább 10 osztály vesz részt egy műtéti típus surveillance-ában, meghatározhatók a medián és a percentilis értékek. A medián a sorba rendezett adatok (kórházi sebfertőzési arány) közepén található számérték. A percentilisek meghatározzák, hogy az adatok hány százaléka kisebb az összes adathból. A medián azonos az 50%-os percentilissel, az alsó és felső kvartilisek (negyed) pedig a 25%-os illetve a 75%-os percentilisek. A nosocomialis fertőzés (helyi vagy országos) arányának külső összehasonlításában (országos, nemzetközi) a 25%-os és 75%-os percentilis közötti elhelyezkedés jó surveillance tevékenységre utal és elfogadható fertőzési aránynak tekintendő, melyben az eltérés az esetösszetételből adódó különbségekkel magyarázható (22,23). A 25%-os illetve 10%-os percentilis alatti értékek alacsonynak illetve kiugróan alacsonynak számítanak, és szóba jön a surveillance tevékenység minőségének felülvizsgálata, esetleg külső

validációs vizsgálat végzése. A 75%-os illetve 90%-os percentilis fölötti értékek magasnak illetve kiugróan magasnak számítanak és helytelen infekciókontroll gyakorlatra utalnak. A magas illetve kiugróan magas fertőzési arányok esetében törekedni kell az infekciókontroll hiányosságainak azonosítására, és javaslatokat kell tenni a hiányosságok kiküszöbölésére.

Az adatok statisztikai elemzése a SAS 9.1. programcsomag segítségével történt. Elsőként gyakorisági táblázatokat készítettünk a vizsgált változókra a választott műtéti kategóriák szerint. Meghatározásra került a sebfertőzési átlag, medián, 25% és 75%-os percentilis arány, illetve az átlagos és medián műtéti bennfekvéses idő műtéti kategóriák szerint. Khi-négyzet próba és a Fisher-teszt segítségével hasonlítottuk össze a sebfertőzések megoszlását a különböző rizikócsoportokban a műtéti kategóriák szerint, továbbá a kumulatív incidenciák éves trendjét. A hazai sebfertőzési arányok összehasonlítása a nemzetközi NNIS hasonló értékeivel a standardizált fertőzési arányok elemzésével történt. A standardizált fertőzési arányok (SFA) kiszámításához a megfigyelt fertőzések számát elosztottuk a várt fertőzési számokkal. A SFA egy adott műtéti típus relatív kockázatát mutatja. Szignifikáns eredménynek a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

3.2.2. Teljes körű véráramfertőzés surveillance

Az NNSR teljes körű véráramfertőzés (VÁF) surveillance modulja a CDC-NNIS centrális katéterrel összefüggő, azaz primer véráramfertőzés definícióján túl alkalmazza a HELICS Európai surveillance hálózat által javasolt szekunder véráramfertőzés definícióját is. A szekunder szepszis egy primer infekció szövődményeként alakul ki és nem függ össze a centrális katéterrel (22,23,33,35). A HELICS definíció szerint a szekunder szepszisek eredete a következő lehet: pneumónia és alsó légúti fertőzés, sebfertőzés, tápcsatorna fertőzés, húgyúti fertőzés, bőr- és lágyrész fertőzés illetve egyéb. A HELICS primer véráramfertőzés definíciója megegyezik a CDC-NNIS katéterrel összefüggő véráramfertőzés definíciójával és minden esetben laboratóriumi vizsgálattal igazolt szepsziseket monitoroz (34). Magyarországon a kórházaknak minden nosocomialis véráramfertőzést jelenteniük kell az elektronikus egyéni véráramfertőzés adatlapon. Az adatlap a következő információkat tartalmazza: a beteg kora, neme, a felvétel-, a kibocsátás-, valamint a fertőzés kezdetének időpontjai, a

hemokultúra dátuma, az izolált kórokozó és rezisztenciája, primer vagy szekunder-e a VÁF. A szekunder VÁF esetén a primér fertőzés megnevezése (a VÁF eredete). A beteg állapota a kibocsátás idején, halálozás esetén a fertőzés összefüggése a halálozással, kísérőbetegségek jelenléte (szív-érrendszer, légzőszervi, vese, máj, központi idegrendszeri, malignitás, diabates), invazív eszközök, beavatkozások, terápiás eljárások a véráramfertőzés előtt (centrális vénás katéter, gépi lélegeztetés, húgyúti katéter, dialízis, műtét, parenterális táplálás, immunszuppresszív terápia, antibiotikum alkalmazás, intenzív terápiás ellátás); részletek a véráramfertőzés során alkalmazott antibiotikum terápiával kapcsolatban (kiválasztás, terápia kezdete, időtartama), és egyéb releváns információk (egyéb nosocomialis fertőzés jelenléte a véráramfertőzéssel egyidőben, történt-e kórházi ellátás az elmúlt évben). Elemeztük a 2005-2008 között az NNSR véráramfertőzés surveillance moduljába jelentett szepszisek primer illetve szekunder véráramfertőzések közötti megoszlást, a szekunder véráramfertőzések eredetét, a kórokozók megoszlását és a véráramfertőzések letalitását.

Az adatlapon szereplő rizikótényezők többtényezős elemzése az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* és a nem ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsek okozta véráramfertőzések esetében történt meg, melyet a 4. fejezet tartalmaz.

3.2.3. Intenzív terápiás osztályok centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés surveillance-a

Az NNSR intenzív terápiás osztályokon (ITO) történő centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés surveillance moduljában az esetek azonosítása a CDC definíción alapul és a primer, centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések arányait monitorozza (21,22,37,38). Az ITO-n előforduló minden pozitív haemokultúra eredmény esetében megvizsgálandó, hogy teljesülnek-e a centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés kritériumai. Az aktív surveillance-ban való minimális részvétel 6 hónap. A fertőzések azonosítására a surveillance tevékenységet végző infektókontroll nővér és orvos felhasználja a beteg teljes dokumentációját és résztvesz az osztályos viziteken. A standardizált surveillance tevékenység során naponta rögzítendő az intenzív osztályon fekvő betegek száma, valamint a centrális érkatéterrel rendelkező ápoltak száma. A naponta rögzített ITO-n fekvő centrális katéteres betegek számának összegéből a hónap végén illetve a surveillance időszak végén képződik a centrális katéteres napok száma.

Az ITO-n fekvő betegek naponta rögzített számának összegéből a hónap végén illetve a surveillance tevékenység végén képződik az ápolási napok száma. Meghatározásra kerül az osztály (ITO) centrális katéteres használati aránya, amely a centrális katéteres napok száma 100 ápolási naphoz viszonyítva. A centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés arány a véráramfertőzések száma 1000 centrális katéteres naphoz viszonyítva. A katéterhasználati arány és a katéterrel összefüggő véráramfertőzés arány a surveillance időszak végén számítandó ki. Az azonosított véráramfertőzésről nem töltendő ki külön adatlap, csak számszerűen és dátum szerint rögzítendő a havi összesítő adatlapon. Az ITO-n történő eszközhasználattal összefüggő fertőzések surveillance-á során minden hónap végén kitöltésre kerül a havi összesítő elektronikus adatlap, mely a naponta rögzített adatok összegéből keletkezik. Az adatlap tartalmazza az ápolási napok, az invazív eszközös napok (centrális vénás katéter, lélegeztetés, húgyúti katéter), valamint az adott hónapban azonosított nosocomialis fertőzések számát: centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés, lélegeztetéssel összefüggő pneumónia és hólyagkatéterrel összefüggő húgyúti fertőzés (2.A és 2.B számú mellékletek). Az ITO surveillance-ban résztvevő osztályok katéterrel összefüggő VÁF arányaiból meghatározásra kerültek a centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések éves országos medián értékei 2005 és 2008 között.

A HELICS project, mint az országos surveillance hálózatok európai hálózata, 2003-ban kezdeményezett egy, az intenzív terápiás osztályokra vonatkozó infékciónkontroll struktúrára és gyakorlatokra illetve centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzési arányok vizsgálatára irányuló tanulmányt, amelyben deskriptív adatokkal Magyarország is résztvett. 2004-ben a résztvevő országokkal egyeztetett, egységes kérdőív került kiküldésre az országos nosocomialis surveillance központok számára, ahol megtörtént a kérdőívek lefordítása és a kórházak felhívása a részvételre. A kérdőívben a következő általános jellegű kérdések szerepeltek: a résztvevő kórházak ágyszáma, a kórház jellege (egyetemi vagy nem), az ITO jellege (központi, belgyógyászati, sebészeti, trauma, idegsebészet, szívsebészet, koronária, gyermekgyógyászati), az ITO ágyszáma, az egyágyas kórtermek aránya, medián bennfekvéses idő, a lélegeztetett betegek aránya, a nővér/beteg arány a nappali, valamint az éjszakai műszakban. Az infékciónkontroll gyakorlattal kapcsolatos kérdések a következők voltak: 1000 ITO ápolási napra jutó hemokultúrák száma, maximális steril izoláció alkalmazása a

centrális katéter szúrása közben, valamint a centrális katéterrel összefüggő fertőzések megelőzésére vonatkozó írott protokollok jelenléte az osztályon. A kérdőívben szereplő adatokból meghatározásra kerültek a résztvevő országok átlagos vagy medián értékei illetve az európai átlagok vagy medián értékek. Egy- és többtényezős statisztikai elemzéssel vizsgálatra került a véráramfertőzések arányának összefüggése az infekciókontroll struktúrával és gyakorlattal. Az összes résztvevő ITO adataiból meghatározásra került a centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés európai medián értéke. Fisher-teszt alkalmazásával összehasonlítottuk a hazai éves medián centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések értékeit az európai medián értékkel. Szignifikáns eredménynek a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

3.3. Eredmények

3.3.1. Sebfertőzés surveillance

Az NNSR első két évében 41 kórház 82 manuális osztálya csatlakozott a sebfertőzés surveillance-hoz, 11 műtéti típus került kiválasztásra és mintegy 15812 műtétet és 360 sebfertőzést rögzítettek. Az összes végzett műtétre vonatkozóan a sebfertőzési arány 2,27% volt. Az adatszolgáltatók között szerepelt mind a négy egyetemi klinika, valamint megyei és városi kórházak. A választott műtéti kategóriák, a beavatkozásokként végzett műtétek száma, a betegek korára, nemére, ASA stádiumára vonatkozó adatok, a műtéti környezet és az átlagos műtéti idő 75%-os percentiliséit meghaladó műtétek száma az *1. számú táblázatban* láthatók. A műtéti kódok jelölése a CDC-NNIS szerint történt: epeműtét-CHOL, vastagbélműtét-COLO, császármetszés-CSEC, sérvműtét-HER, csípőprotézis-HPRO és emlőműtét-MAST. A sebfertőzések száma és aránya valamint a 95%-os megbízhatósági tartomány a *2. számú táblázatban* látható. A kétéves átlagos sebfertőzési arányok (kumulatív incidenciák) és a 95%-os megbízhatósági tartományok a következők voltak: epeműtét: 1,52 (1,05-1,99); vastagbélműtét: 6,30 (4,82-7,77); császármetszés: 1,31 (0,99-1,63); sérvműtét: 2,09 (1,60-2,59); csípőprotézis: 2,91 (2,19-3,63), emlőműtét: 1,55 (0,71-2,38). Az összes epeműtét 83,3%-át, a vastagbélműtétek 3,1%-át végezték laparoszkóppal. A hazai sebfertőzési arányok összehasonlítása a NNIS hasonló értékeivel a standardizált fertőzési arányok elemzésével történt. A hazai NNIS rizikó-index szerint rétegzett sebfertőzési arányok összehasonlítása az USA NNIS értékeivel, illetve a standardizált

sebfertőzési arányok (SFA) a 3. számú táblázatban láthatók. A hazai NNIS rizikó-index szerint rétegzett sebfertőzési adatok, összehasonlítva az USA NNIS sebfertőzési adataival, a következő standardizált fertőzési arányokat mutatták: epeműtét: 1,86; vastagbélműtét: 0,86; császármetszés: 0,44; sérvműtét: 1,53; csípőprotézis: 2,32; emlőműtét: 0,80. A 6 beavatkozási csoport közül, 3 műtéti típusnál a magyarországi fertőzési arányok (COLO, CSEC, és MAST) alacsonyabbnak bizonyultak a vártnál. A többi 3 műtéti típus során (CHOL, HER és HPRO) a sebfertőzési arányok magasabbak voltak a vártnál. A fertőzési arányok között nem voltak szignifikáns különbségek, kivéve a csípőprotézis műtéteket, ahol a hazai arányok szignifikánsan magasabbak voltak. Műtéti típusonként elemeztük a statisztikai különbséget a NNIS rizikó-index szerint rétegzett sebfertőzési arányok között. A magasabb NNIS rizikó-indexbe tartozó műtétek sebfertőzési arányai szignifikánsan magasabbak voltak a következő műtéti típusoknál: epeműtét, sérvműtét, csípőprotézis és emlőműtét. A vastagbélműtétek során a nagyobb NNIS rizikó-indexbe tartozó műtéteknél magasabb volt a sebfertőzési arány, de a különbség nem volt szignifikáns. Császármetszéseknél nem volt összefüggés a NNIS rizikó-index besorolás és a sebfertőzések arányai között. Az említett 6 műtéti típusra vonatkozóan kiszámításra kerültek az átlagos és medián posztoperatív bennfekvési idők, úgy az adott beavatkozásban végzett összes műtéti számra, mint külön azon műtétekre, ahol nem volt sebfertőzés, illetve ahol volt sebfertőzés (4. számú táblázat). Egyértelműen látható, hogy a sebfertőzések esetében jelentősen nő a bennfekvési idő. Vastagbél-, császármetszés- és maszpektómia műtétek esetén a sebfertőzések során a medián posztoperatív bennfekvési idő duplája az összes műtétre vonatkozó medián bennfekvési időnek. Epeműtéteknél négyszerese, a sérvműtéteknél háromszorosa, a csípőprotézis műtéteknél másfélszerese a sebfertőzések utáni posztoperatív bennfekvési idő medián értéke az adott műtéti típus összes műtéteire vonatkozó medián bennfekvési időnek.

1. táblázat. Az NNSR első két évében (2004. november – 2006. október) 6 műtéti típusban végzett műtétek száma, betegek életkora, nemek szerinti és NNIS rizikó-index komponenseinek megoszlása

Műtéti típus kódja	Végzett műtétek száma	Betegek kora (évek)	Betegek nemek szerinti megoszlása %	Betegek száma és %-a, akiknél ASA ≥ 3	Betegek száma és % ahol a műtéti seb kontaminált vagy fertőzött	Betegek száma és %-a, ahol a műtéti idő >75 percentilis (NNIS)
		Medián	Férfi			
CHOL	2627	57,0	26,7	852 (32,4)	254 (8,5)	112 (4,3)
COLO	1048	68,0	51,1	710 (67,7)	697 (66,5)	152 (14,5)
CSEC	4963	29,0	0,0	125 (2,5)	51 (1,0)	638 (12,9)
HER	3203	58,0	71,4	1125 (35,1)	58 (1,8)	83 (2,6)
HPRO	2096	69,0	36,3	612 (29,2)	11 (0,5)	399 (19,1)
MAST	840	56,0	1,9	344 (40,9)	12 (1,4)	1 (0,1)

NNSR: Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer Magyarországon;

NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance System (USA Nemzeti Nosocomialis Fertőzések Surveillance Rendszere);

CHOL: epeműtét; **COLO:** vastagbélműtét; **CSEC:** császármetszés; **HER:** sérvműtét; **HPRO:** csípőprotézis; **MAST:** emlőműtét

2. táblázat. Az NNSR első két évében végzett műtétek száma, sebfertőzések száma és aránya illetve a 95%-os megbízhatósági tartományok

Műtét kódja	Műtétek száma	Fertőzések száma	Átlagos sebfertőzési arány	95%-os megbízhatósági tartomány
CHOL	2627	40	1,52	1,05-1,99
COLO	1048	66	6,30	4,82-7,77
CSEC	4963	65	1,31	0,99-1,63
HER	3203	67	2,09	1,60-2,59
HPRO	2096	61	2,91	2,19-3,63
MAST	840	13	1,55	0,71-2,38
ÖSSZES	15812	360	2,27	1,51-3,87

NNSR: Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer Magyarországon;

CHOL: epeműtét; **COLO:** vastagbélműtét; **CSEC:** császármetszés; **HER:** sérvműtét; **HPRO:** csípőprotézis; **MAST:** emlőműtét

3. táblázat. A NNIS rizikó-index szerint rétegzett hazai sebfertőzési arányok (megfigyelt fertőzési arányok) és standardizált fertőzési arányok

Műtéti kód	NNIS rizikó-index	Fertőzések	Műtött betegek	Megfigyelt fertőzési arány (%)	Várt fertőzések száma	Standardizált fertőzési arány	Megfigyelt NNIS fertőzési arány (%)
		száma					
CHOL	-1	4	1484	0,27	6,56		0,45
	0	14	721	1,94	4,90		0,68
	1	12	331	3,63	5,89		1,78
	2/3	10	117	8,55	4,11		3,51
	Összes	40	2627	1,52	21,46	1,86	
COLO	-1/0	4	75	5,33	2,99		3,98
	1	17	409	4,16	23,15		5,66
	2	36	471	7,64	40,22		8,54
	3	9	93	9,68	10,46		11,25
	Összes	66	1048	6,30	76,82	0,86	
CSEC	0	57	4174	1,37	113,12		2,71
	1	8	764	1,05	31,63		4,14
	2/3	0	25	0,00	1,88		7,53
	Összes	65	4963	1,31	146,63	0,44	
HER	0	24	2026	1,18	16,41		0,81
	1	31	1084	2,86	23,20		2,14
	2/3	12	93	12,90	4,21		4,53
	Összes	67	3203	2,09	43,82	1,53	
HPRO	0	28	1277	2,19	10,98		0,86
	1	21	618	3,40	10,20		1,65
	2/3	12	201	5,97	5,07		2,52
	Összes	61	2096	2,91	26,25	2,32	
MAST	0	5	489	1,02	8,51		1,74
	1	7	344	2,03	7,57		2,20
	2/3	1	7	14,29	0,24		3,42
	Összes	13	840	1,55	16,32	0,80	

NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance System (USA Nemzeti Nosocomialis Fertőzések Surveillance Rendszere);

CHOL: epeműtét; COLO: vastagbélműtét; CSEC: császármetszés; HER: sérvműtét;

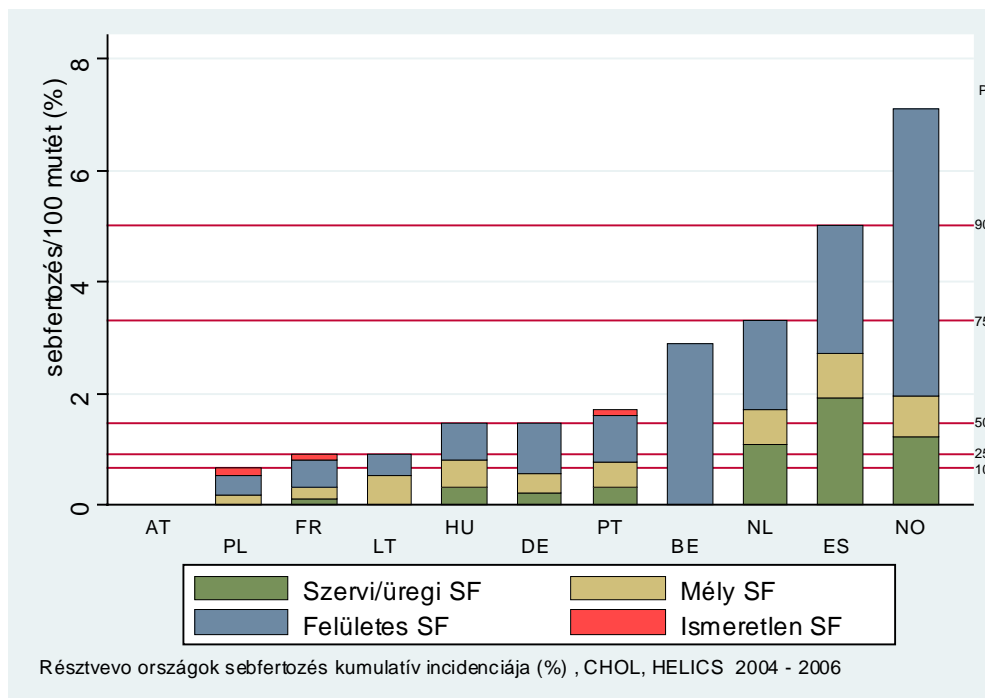
HPRO: csípőprotézis; MAST: emlőműtét

4. táblázat. A medián és az átlagos ápolási napok száma az összes műtét illetve a sebfertőzésekre vonatkozóan

Műtét kódja	Műtétek száma	Összes műtét		Sebfertőzés	Műtétek száma	Medián	Átlag
		Medián	Átlagos			ápolási nap	
		ápolási nap					
CHOL	2621	4,0	6,0	Nem	2581	4,0	6,1
				Igen	40	16,0	16,9
COLO	1042	12,0	14,1	Nem	976	12,0	13,5
				Igen	66	21,0	22,5
CSEC	4938	7,0	10,7	Nem	4873	7,0	10,6
				Igen	65	14,0	18,4
HER	3189	4,0	5,7	Nem	3123	4,0	5,3
				Igen	66	12,0	23,1
HPRO	2086	11,0	12,5	Nem	2026	11,0	12,2
				Igen	60	17,0	22,5
MAST	838	6,0	7,1	Nem	825	6,0	7,0
				Igen	13	13,0	12,5

CHOL: epeműtét; **COLO:** vastagbélműtét; **CSEC:** császármetszés; **HER:** sérvműtét; **HPRO:** csípőprotézis; **MAST:** emlőműtét

A HELICS európai sebfertőzés surveillance rendszernek az NNSR 2004-től kezdődően a következő műtéti típusokban szolgáltat adatokat: epeműtét (CHOL), vastagbélműtét (COLO), császármetszés (CSEC) és csípőprotézis műtét (HPRO). Az említett műtéti kategóriákban a 2004-2006 közötti országos sebfertőzési kumulatív incidenciák, a résztvevő országok és a sebfertőzési típusok az 1-4. számú ábrákon láthatók. Az ábrák az ECDC nosocomialis surveillance vezetőjének, Carl Suetensnek a személyes közlései. A magyarországi epeműtétek sebfertőzés kumulatív incidenciája 2004-2006 között 1,5% volt, amely megegyezik az európai 50%-os percentilissel. A vastagbélműtétek magyarországi sebfertőzés kumulatív incidenciája 6,8% volt, amely alacsonyabb a 8,6%-os európai mediánnál, de magasabb a 25%-os percentilisnél, amely 5,2%. Császármetszéseknél a magyarországi sebfertőzés kumulatív incidenciája 1,6%-os volt, míg az európai 50%-os percentilis 1,9%, a 25%-os percentilis pedig 1,3%. A csípőprotézis műtétek magyarországi sebfertőzés kumulatív incidenciája 3,2%-os volt, ami megegyezik az európai átlag 75%-os percentilisével és magasnak bizonyult. A csípőprotézis műtétek európai mediánja 2%, a 25%-os percentilis pedig 1,4% volt a vizsgált időszakban.



**1. ábra. Az epeműtéteket követő sebfertőzések kumulatív incidenciája a HELICS rendszerben résztvevő országok körében (2004-2006)
Forrás: ECDC**

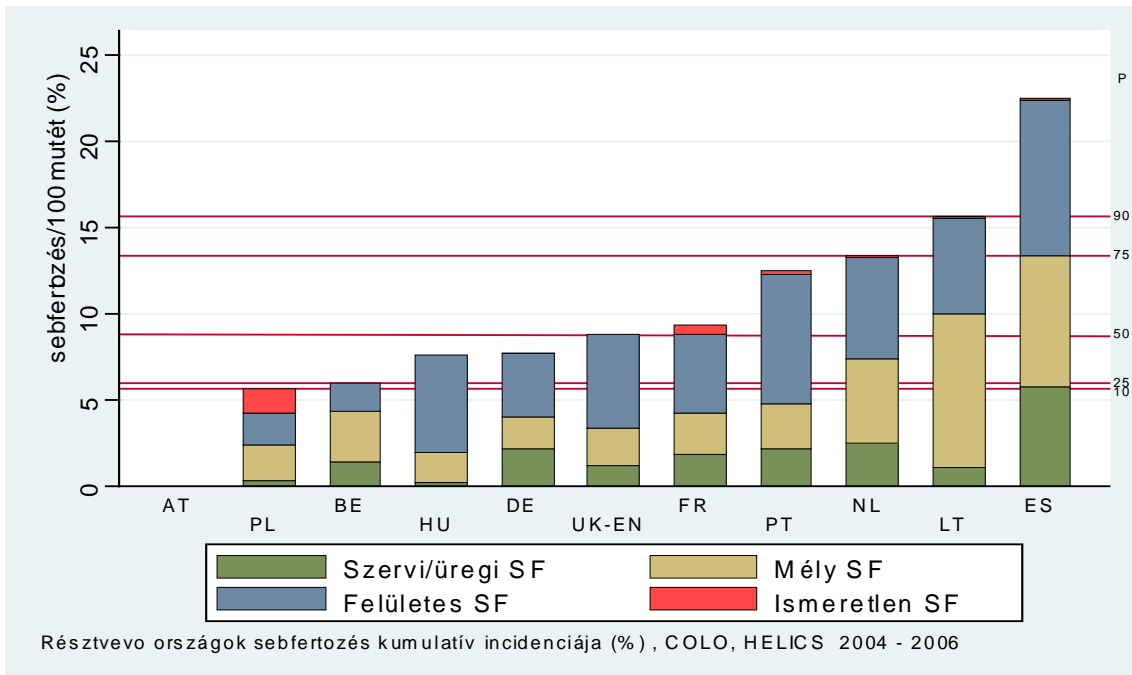
Alkalmazott rövidítések: HELICS: Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance (Európai Fertőzés-megelőzési és Nosocomialis Surveillance Program) ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control (Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ)

Kumulatív incidencia (sebfertőzés aránya): sebfertőzések száma/100 végzett műtét

SF: sebfertőzés, CHOL: epeműtét

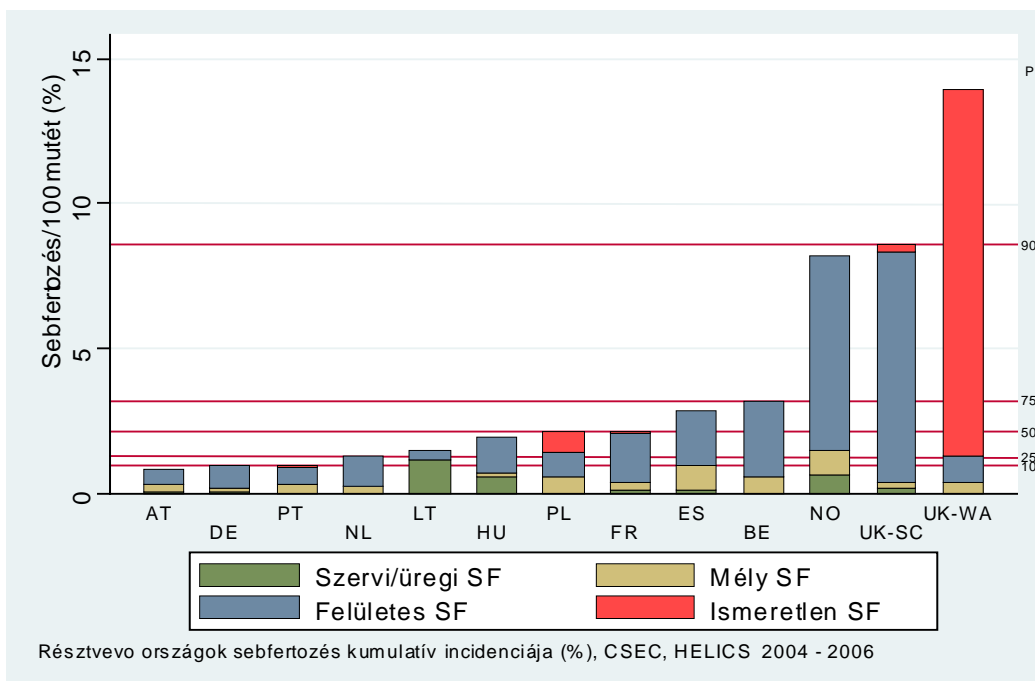
Országok kódjai:

AT: Ausztria,	BE: Belgium,	DE: Németország,	ES: Spanyolország,
FI: Finnország,	FR: Franciaország,	HU: Magyarország,	LT: Litvánia,
NL: Hollandia,	NO: Norvégia,	PL: Lengyelország,	PT: Portugália,
UK-EN: Anglia,	UK-NI: Észak Írország,	UN-SC: Skócia,	UN-WA: Wales



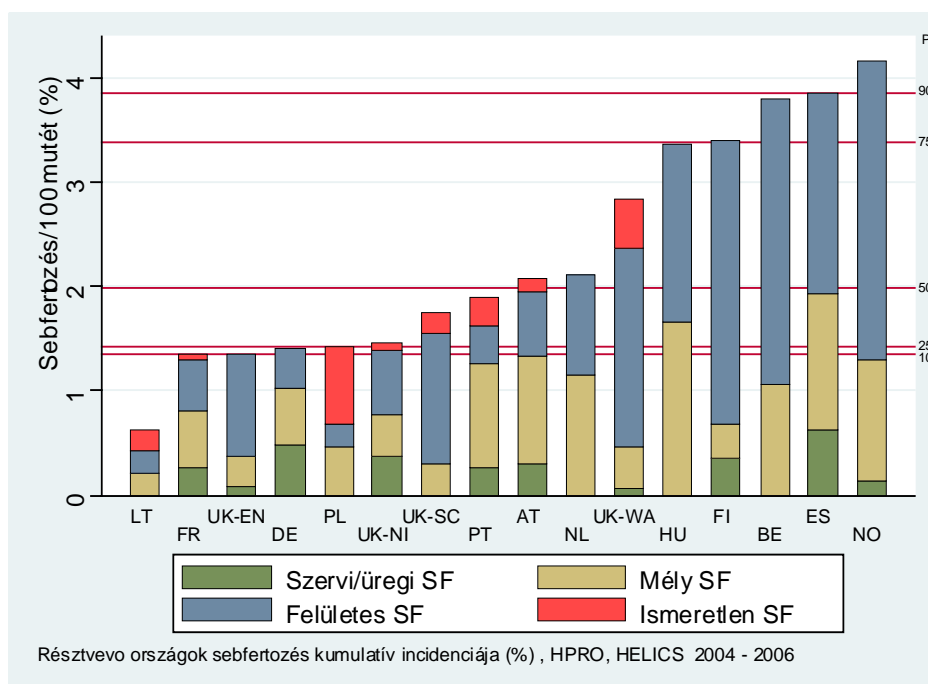
2. ábra. A vastagbélműtéteket követő sebfertőzések kumulatív incidenciája a HELICS rendszerben résztvevő országok körében (2004-2006)
Forrás: ECDC

COLO: vastagbélműtét



3. ábra. A császármetszéseket követő sebfertőzések kumulatív incidenciája a HELICS rendszerben résztvevő országok körében (2004-2006)
Forrás: ECDC

CSEC: császármetszés



4. ábra. A csípőprotézis műtéteket követő sebfertőzések kumulatív incidenciája a HELICS rendszerben résztvevő országok körében (2004-2006)
Forrás: ECDC

HPRO: csípőprotézis műtét

Az NNSR sebfertőzés moduljában – 2004 novemberében történő magalakulásától 2008 december végéig – mintegy 40 239 műtét került rögzítésre, 21 műtéti típus került kiválasztásra, 68 kórház szolgáltatott adatokat és 915 sebfertőzést regisztráltak. A teljes sebfertőzési arány 2,27%-os volt. A leggyakrabban és a legtöbb kórház által választott műtéti típusok a következők voltak: epeműtét (8 834), vastagbélműtét (1 433), császármetszés (12 335), sérvműtét (4 997), csípőprotézis műtét (3 756), emlőműtét (1 212), térdprotézis műtét (470) és vakbélműtét (968). A teljes időszakban a 8 leggyakoribb műtéti típusora vonatkozó összes műtéti szám, a részvevő osztályok száma, a kumulatív incidenciák és a 95%-os megbízhatósági tartományok az 5. táblázatban láthatók. A sebfertőzési kumulatív incidenciák és 95%-os megbízhatósági tartományok műtétenként a következők voltak: epeműtét: 1,21 (0,78-2,31); császármetszés: 1,45 (1,01-2,98); csípőprotézis: 2,47 (1,31-3,45); sérvműtét: 1,90 (1,11-2,92); vastagbélműtét: 8,65 (4,01-9,11); emlőműtét: 2,06 (0,89-2,78), térdprotézis műtét: 2,12 (0,96-4,87); vakbélműtét: 4,75 (3,08-7,02). A sebfertőzések éves incidenciája műtéti kategóriánként az 5. számú ábrán láthatók (a 2004. év 2 havi adatait

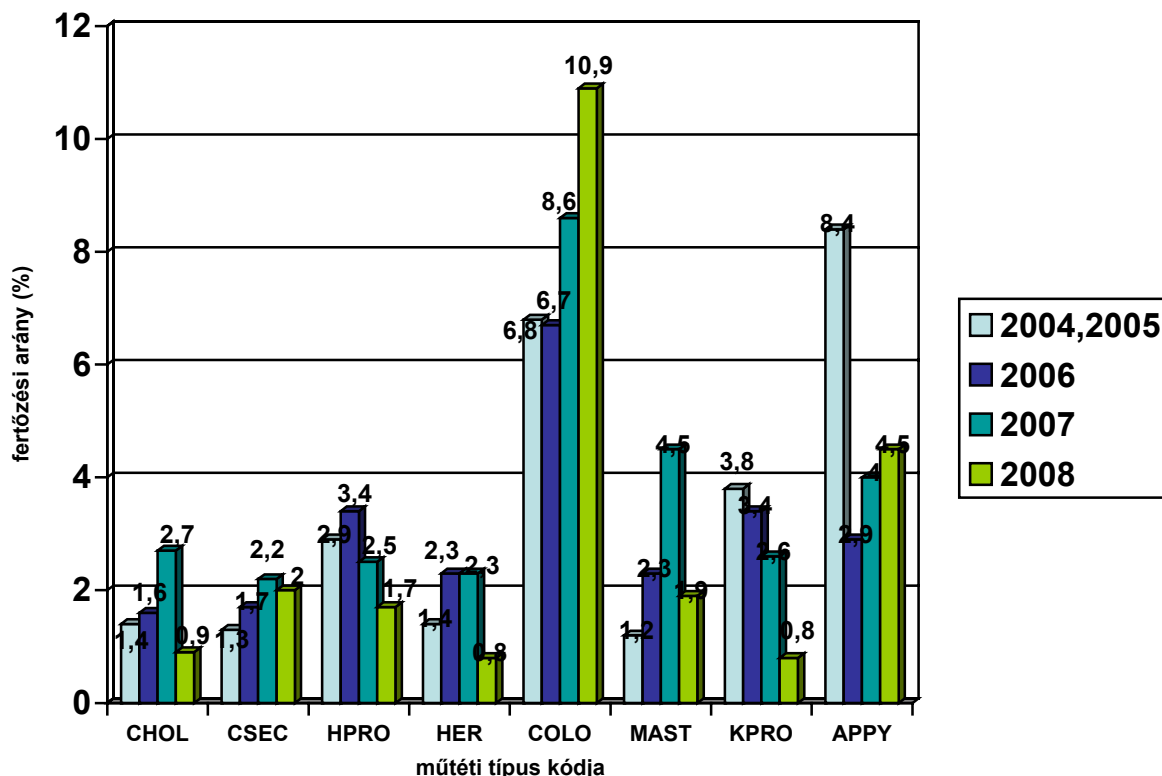
a 2005. évi adatokkal aggregáltuk). Csípőprotézis és térdprotézis műtéteknél szignifikáns volt a sebfertőzések arányainak csökkenése 2008-ban a 2005. évi arányokhoz viszonyítva, míg a többi műtéti típusra vonatkozóan a sebfertőzési arány évente változó volt, és nem mutatott egyértelmű trendet. A sebfertőzések típusának megoszlása (felületes, mély, szervi/üregi), műtéti kategóriánként a 6. ábrán látható. Súlyos, szervi sebfertőzés a következő arányokban alakult ki: császármetszéseket követően (30,6%), epeműtétek után (11,2%), vakbélműtétet követően (6,4%) és vastagbél műtétek után (4,0%). Csípőprotézis- és térdprotézis műtétet követően nem fordult elő szervi sebfertőzés, csak felületes illetve mély bemetszési sebfertőzéseket azonosítottak. Az adatbázisban szereplő összes műtét során (40 239) 915 sebfertőzést rögzítettek, melyből 468 eset mikrobiológiailag is dokumentált volt (51,0%).

A kórokozók megoszlása a 7. számú ábrán látható. A leggyakrabban izolált kórokozók a következők voltak: *Staphylococcus aureus* (36%), *Escherichia coli* (13%), *Enterococcus* spp (9%), *Enterobacter* spp. (7%), *Klebsiella* spp. (6%), *Streptococcus* spp. (5%), koaguláz negatív *Staphylococcus aureus* – CNS (5%), *Acinetobacter* spp. (4%), *Pseudomonas* spp. (4%), *Proteus* spp. (4%). Azon műtéti kategóriákban, ahol legalább 10 osztály vett részt a surveillance-ban, lehetőség volt medián, 25% és 75%-os percentilis meghatározására (6. táblázat). A medián, a 25%-os és 75%-os percentilisek a következők voltak: epeműtét: 1,5 (0,3-3,7); vastagbélműtét: 8,7 (4,5-14,1); császármetszés: 1,4 (1,2-4,3), sérvműtét: 1,9 (0,6-3,0); csípőprotézis: 2,4 (1,2-5,9).

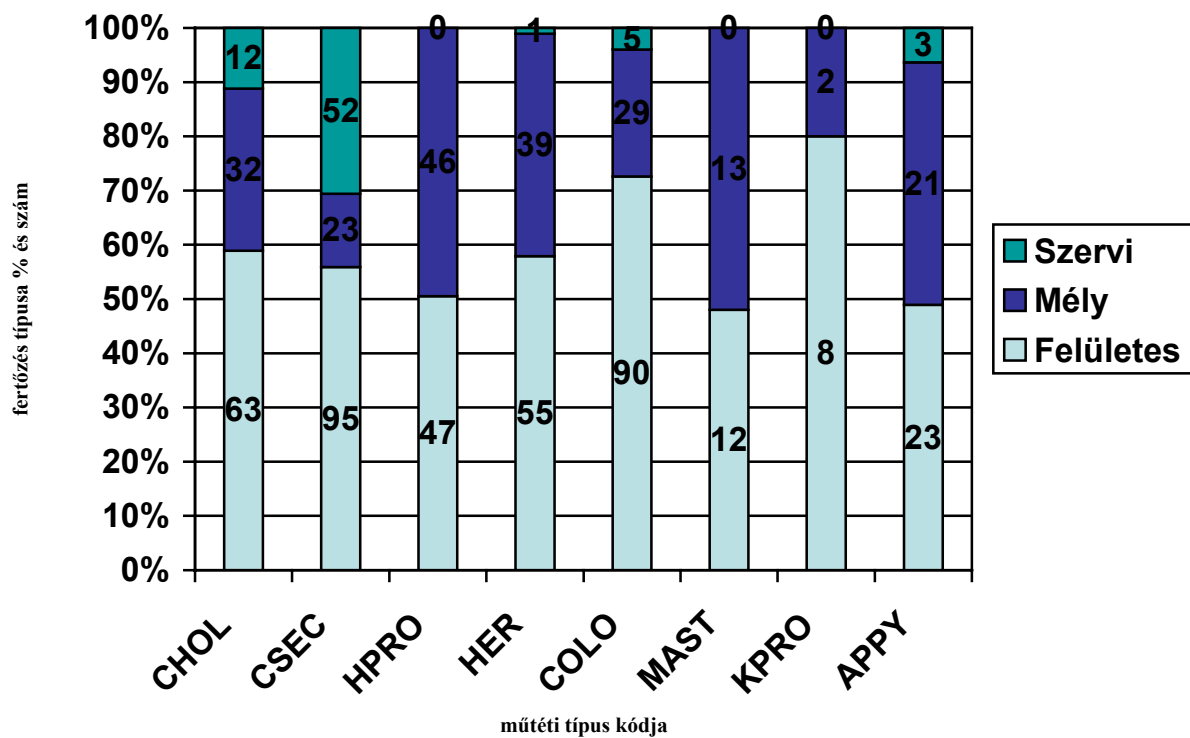
5. táblázat. 2004. november és 2008. december között végzett műtétek száma, résztvevő osztályok száma, sebfertőzések száma, sebfertőzés kumulatív incidencia és megbízhatósági tartományok

Műtéti kód	Végzett műtétek	Résztvevő osztályok	Sebfertőzések	Sebfertőzés kumulatív incidencia	95 % megbízhatósági tartomány
	száma				
CHOL	8834	25	107	1,21	0,78-2,31
CSEC	12335	26	180	1,45	1,01-2,98
HPRO	3756	13	93	2,47	1,31-3,45
HER	4997	19	95	1,90	1,11-2,92
COLO	1433	14	124	8,65	4,01-9,11
MAST	1212	8	25	2,06	0,89-2,78
KPRO	470	9	10	2,12	0,96-4,87
APPY	968	9	46	4,75	3,08-7,02
ÖSSZES	26500	59	680	2,60	2,12-3,89

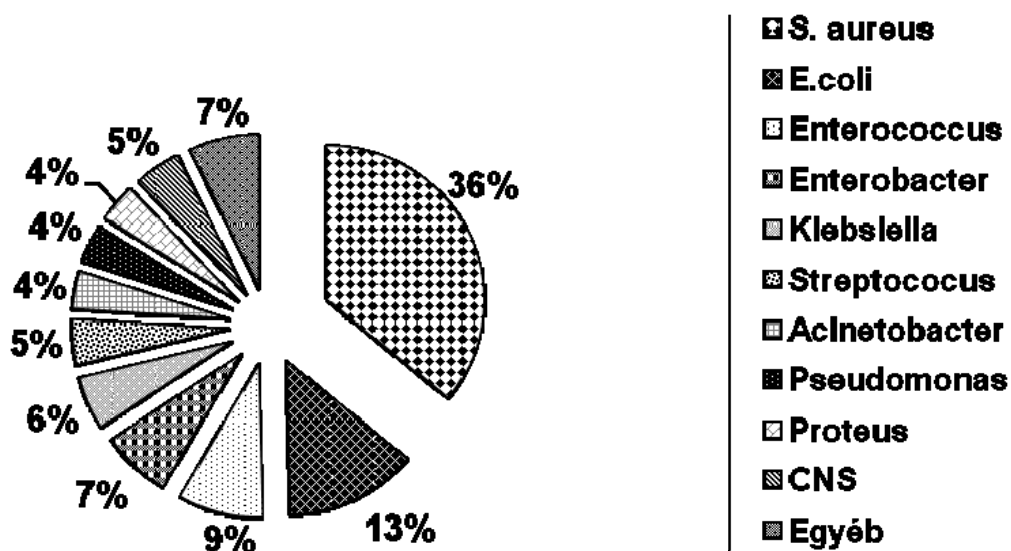
CHOL: epeműtét; CSEC: császármetszés; HPRO: csípőprotézis; HER: sérvműtét; COLO: vastagbélműtét; MAST: emlőműtét; KPRO: térdprotézis; APPY: vakbélműtét



5. ábra. A sebfertőzések éves arányai 2004-2008 között



6. ábra. A sebfertőzések típusának megoszlása a műtéti kategória szerint



7. ábra. A sebfertőzésekben izolált kórokozók megoszlása

S. aureus: *Staphylococcus aureus*; *E. coli*: *Escherichia coli*; CNS: Koaguláz negatív *Staphylococcus*

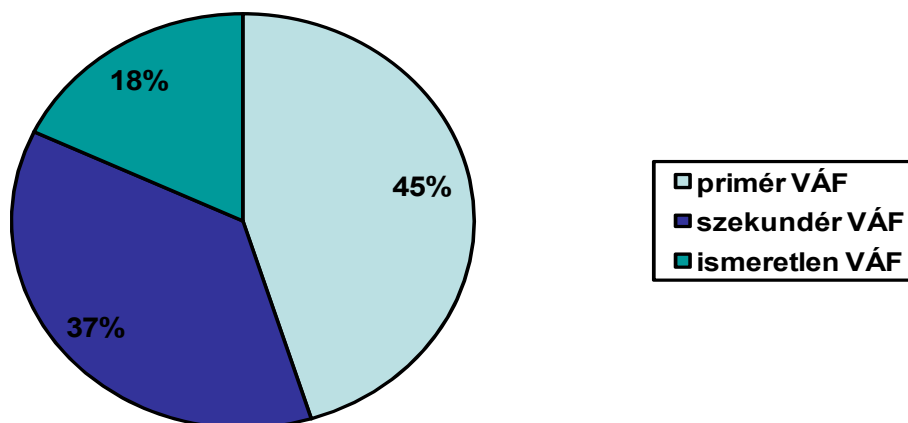
6. táblázat. Aggregált sebfertőzési adatok 2004-2008: medián, 25%-os és 75%-os percentilisek

Műtéti típus	25%-os percentilis 2005-2008	50%-os percentilis 2005-2008	75%-os percentilis 2005-2008
CHOL	0,3	1,5	3,7
COLO	4,5	8,7	14,1
CSEC	1,2	1,4	4,3
HER	0,6	1,9	3,0
HPRO	1,2	2,4	5,9

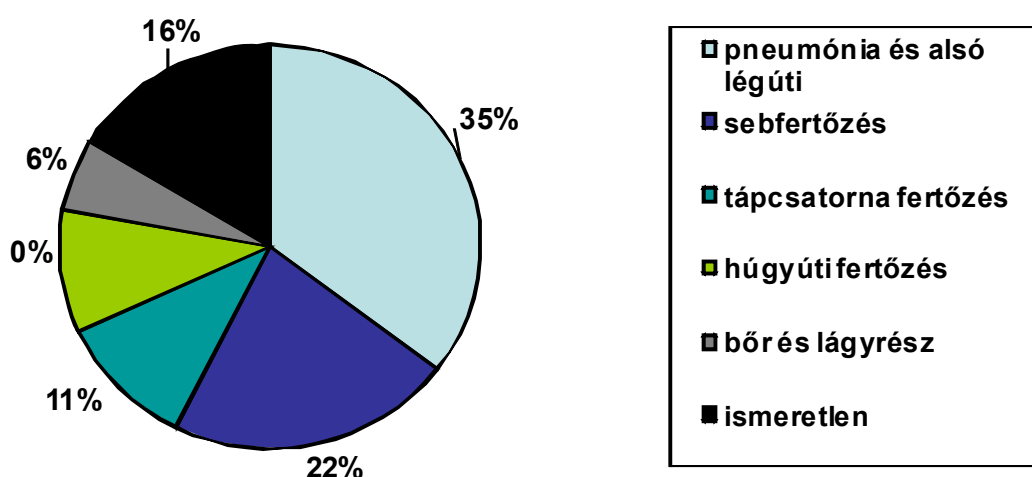
A 25%-os és 75%-os tartományba tartozó sebfertőzési arányok elvileg elfogadható értékek és összefüggésben vannak/lehetnek az esetösszetétellel. A kiugróan alacsony fertőzési arányok felhívják a figyelmet a surveillance intenzitásának növelésére, a kiugróan magas sebfertőzési arányok pedig infekciókontroll hiányosságokra utalnak.

3.3.2. Teljes körű véráramfertőzés surveillance

2005. január eleje és 2008. december vége közötti időszakban 3 651 nosocomialis véráramfertőzés került rögzítésre az NNSR adatbázisában. Ebből 1651 (45%) volt centrális katéterrel összefüggő primer véráramfertőzés, 1346 (37%) szekunder véráramfertőzés és 654 (18,%) esetben a véráramfertőzés eredete ismeretlen maradt (8. ábra). A szekunder véráramfertőzések eredetének megoszlása a következő volt: pneumónia és alsó légúti fertőzés 476 (35%), sebfertőzés 296 (22%), emésztőrendszer-fertőzés 145 (11%), húgyúti fertőzés 131 (10%), bőr- és lágyrész fertőzés 78 (6%) illetve a fertőzés kiinduló pontja ismeretlen maradt 219 (16%) esetben (9. ábra).

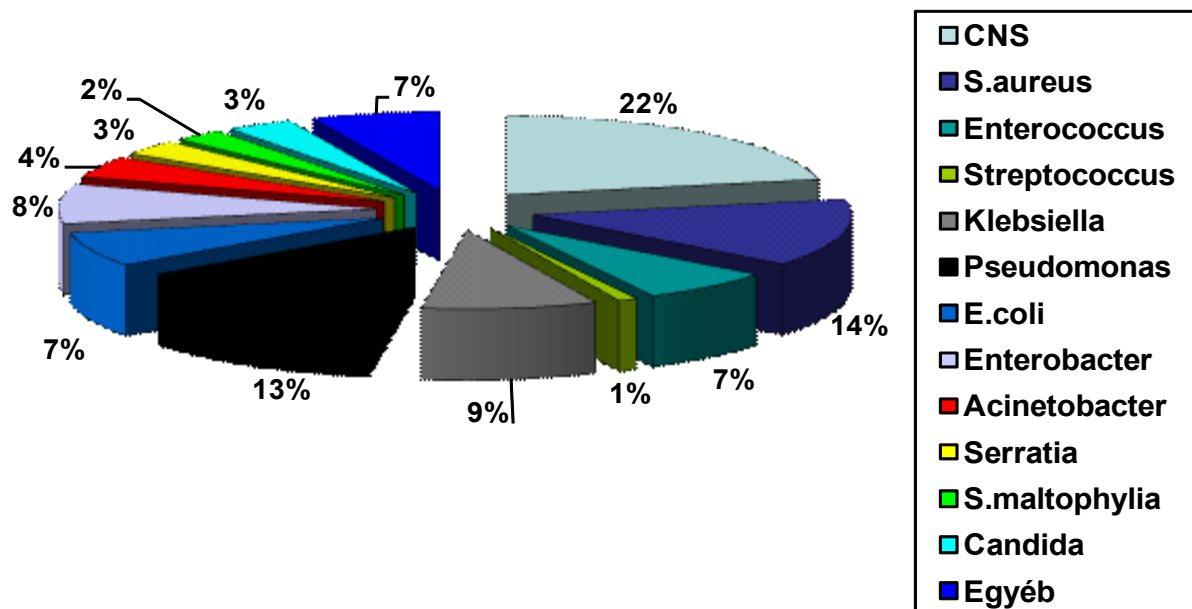


8. ábra. 2005-2008 közötti véráramfertőzések (VÁF) megoszlása (3 651)



9. ábra. Szekunder véráramfertőzések primer fertőzés szerinti megoszlása (1 346)

A véráramfertőzésekből izolált kórokozók megoszlása a 10. számú ábrán látható. A leggyakoribb Gram-pozitív kórokozók a következők voltak: coagulase negatív staphylococcus (22%), *Staphylococcus aureus* (14%) és *Enterococcus* (7%). A leggyakoribb Gram-negatív kórokozók a következők voltak: *Pseudomonas aeruginosa* (13%), a *Klebsiella pneumoniae* (9%), *Enterobacter* spp. 8%, *Escherichia coli* (7%) és *Acinetobacter* spp. (4%). A *Candida* spp. 3%-ban okozott véráramfertőzést. A véráramfertőzések túlnyomó többségét (86%) a következő osztályokon azonosították: intenzív terápiás osztály (37,8%), belgyógyászati osztályok (20%), manuális osztályok (17%), haemato-onkológiai osztályok (10%) és perinatális intenzív centrumok (4,5%). A véráramfertőzések nyers halálozási aránya a vizsgált időszakban 28,3% volt.



10. ábra. A véráramfertőzések kórokozójának megoszlása (3 651)

CNS: Koaguláz negatív *Staphylococcus*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*;

E. coli: *Escherichia coli*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*

3.3.3. Intenzív terápiás osztályok centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés surveillance-a

Az intenzív terápiás osztályok (ITO) eszközhasználattal összefüggő fertőzések surveillance-ában 2005 és 2008 között 39, 26, 30 illetve 34 intenzív terápiás osztály vett részt, melyek többsége központi ITO (68%) volt. Ezért a központi ITO-k surveillance adataiból jött létre a hazai referencia adatbázis, amely alkalmas nemzetközi összehasonlításra. A centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés országos medián értéke 2005-ben 5,0/1000 centrális katéteres nap volt. A hazai éves mediánérték az évek folyamán folyamatosan csökkenő trendet mutatott: 2006-ban 4,5/1000 katéteres nap, 2007-ben 4,3/1000 katéteres nap és 2008-ban 2,7/1000 centrális katéteres nap volt. A 2008. évi érték 45%-kal, szignifikánsan alacsonyabb volt a 2005. évi értékhez viszonyítva. A 2008-as hazai arány szignifikánsan magasabb az európai medián értéknél, melyet a 2003. évi értékek alapján állapítottak a HELICS tanulmányban. A HELICS tanulmányba csak deskriptív adatokat tudtunk szolgáltatni, mert 2003-ban még nem rendelkezünk hazai adatokkal a centrális érkatéterekkel összefüggő véráramfertőzésekre vonatkozóan (az NNSR 2004 novemberében kezdődött). A medián európai katéterrel összefüggő véráramfertőzési arány 1,5/1000 centrális katéteres nap, az országos szórás 0,9-3,3/1000 centrális katéteres nap volt. A magyarországi medián centrális katéteres használati arány 2005-2008 között 55,5 centrális katéteres nap/100 ápolási nap volt. Az európai medián érték: 68,8 centrális katéteres nap/100 ápolási nap.

A HELICS intenzív terápiás osztályokon végzett tanulmányban 10 ország vett részt deskriptív adatokkal és 5 ország pedig fertőzési arányokkal is. A magyarországi ITO-k jellemzői az európai átlagok összehasonlításában és a szórások a 7. táblázatban láthatók. Magyarország 72 ITO-val vett részt, így Németország, Franciaország és Belgium mellett a legnagyobb adatszolgáltató volt. A résztvevő ITO-k mérete különböző volt, az európai medián ágyszám 10 volt, a magyarországi medián ágyszám 8, a szórás 6-12 volt. Az ITO-n a lélegeztetett betegek aránya fontos indikátor az adott osztály beteganyagára vonatkozóan és jelzi az ott ápolott betegek magas fertőzési kockázatát. A résztvevő ITO-k lélegeztetési aránya igen nagy különbségeket mutatott, 28-79% között volt a szórás, míg az európai átlag 45%, a magyarországi átlag pedig 34%-os volt. Az Európai medián ITO-n történő ápolási nap 5 volt, Magyarországon 6 nap, a szórás 2-7 nap volt. Az egyágyas kórtermek aránya – amely az ITO izolációs

lehetőségeit tükrözi – Európában átlagosan 33%-os, Magyarországon 20%, a szórás 5-100% között van. A nővér/beteg arány európai átlaga 0,5 volt nappal és 0,4 az éjszakai műszakban, Magyarországon ez az arány 0,5 illetve 0,3; mely eredmények elmaradnak az ITO-n javasolt nővér/beteg aránytól, amely szerint egy betegre 1 ápoló szükséges. Az ITO-n történő 1000 ápolási napra Magyarországon medián 56 hemokultúrát végeznek, az európai medián 82 hemokultúra/1000 ITO ápolási nap, a szórás pedig 16 és 164 között van. A szűrés közben alkalmazott maximális steril izolációnak (maszk, sapka, steril köpeny, steril kesztyű, nagyméretű izolációs textil a szűrés helye körül) bizonyítottan szerepe van a centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzések megelőzésében. A magyarországi ITO-kon 61%-ban alkalmazzák helyesen a maximális steril izolációt, az európai átlag 91%. A helyi írott infékciónkontroll protokoll a centrális katéterek szűrésével és ápolásával kapcsolatban a magyarországi ITO-kon 86%-ban megtalálható, az európai átlag 98%.

A többtényezős elemzés nem mutatott szignifikáns összefüggést az infékciónkontroll gyakorlatok és katéterrel összefüggő véráramfertőzési arányok között, viszont szignifikáns kockázatot jelentettek az egyetemi ITO-k, ahol a véráramfertőzési arányok szignifikánsan magasabbak voltak, mint az adott országos medián értékek. Referenciaként a legalacsonyabb véráramfertőzés arányt közlő ország eredménye került kijelölésre, amely 0,9/1000 centrális katéteres nap volt. Egy kivétellel minden résztvevő ország katéterrel összefüggő fertőzési aránya szignifikánsan magasabb volt a referencia értéknél.

7. táblázat. A HELICS ITO tanulmányban résztvevő magyarországi osztályok jellemzői és az európai átlagok

	Magyarország	Összes résztvevő
Résztvevő ITO-k száma	72	526
ITO medián ágyszáma	8	10
Medián ápolási nap az ITO-n	6	5
Lélegeztetett betegek aránya %	34	45
Egyágyas kórtermek aránya %	20	33
Medián hemokultúra szám/1000 ITO ápolási nap	56	82
Maximális steril izoláció alkalmazása CVC szűrés során %	61	91
Írott infékciónkontroll protokoll található a CVC szűréséről és ápolásról %	86	98

HELICS: Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance
(Európai Fertőzés-megelőzési és Nosocomialis Surveillance Program)

ITO: intenzív terápiás osztály; CVC: centrális vénás katéter

3.4. Értékelés

A surveillance tevékenység időigényes és jelentős humán erőforrást igénylő tevékenység, viszont figyelembe véve az általa megelőzhető és megelőzött nosocomialis fertőzéseket, egyértelműen költséghatékony (15,19,65,71). Számos ország adatai szerint egy országos surveillance rendszerekben való részvétel hozzájárult a fertőzési arányok csökkentéséhez (17,25,29,71,72). A hazai nosocomialis surveillance rendszerünkben standardizált és egységes definíciók illetve módszertan alkalmazása révén minőségi adatok keletkeztek, melyek részben referencia értéként szolgálnak a résztvevő kórházak számára, részben alkalmasak nemzetközi összehasonlításra. Az adatszolgáltató kórházak standardizált fertőzési arányok alkalmazásával összehasonlíthatják saját fertőzési arányaikat az országos referencia adatokkal, és azokat helyi minőségi indikátorként alkalmazhatják.

A résztvevő kórházak a helyi sebfertőzési és centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzési arányaik ismeretében és függvényében áttekinthetik a sebfertőzések, illetve katéterrel összefüggő véráramfertőzés megelőzésére szolgáló ajánlások betartását és meghatározhatják a szükséges beavatkozásokat, melyek révén csökkenthetők a fertőzési arányok. A surveillance tevékenység hosszabb időszakon keresztül történő folytatása révén lemérhetik, illetve a fertőzési arányokkal számszerűsíthetik az intézkedésük hatásosságát. A hazai első két éves sebfertőzési adatainkat 6 műtéti típusban standardizált fertőzési arányok révén hasonlítottuk össze az USA adatokkal. Három műtéti típusnál: vastagbélműtét (0,82), császármetszés (0,44) és emlőműtétek (0,80) a magyarországi sebfertőzési arányok alacsonyabbak a NNIS által közölt arányoknál, három műtéti típusban magasabbak a vártnál: epeműtét (1,82), sérvműtét (1,53) és csípőprotézis műtétek (2,32). A különbségek nem voltak szignifikánsak, kivéve a csípőprotézis műtéteket, ahol a hazai sebfertőzési arány szignifikánsan magasabb volt. A vártnál alacsonyabb sebfertőzési arányok magyarázataként szolgálhat egyrészt a betegek alacsonyabb rizikótényezői, másrészt előfordulhat, hogy bizonyos sebfertőzések nem kerültek azonosításra. Tekintettel arra, hogy a surveillance a betegek bennfekvési ideje alatt történt, a hazabocsátást követően fellépő sebfertőzések a legtöbb esetben nem kerülnek regisztrálásra. Jelenleg nincs egységes elfogadott protokoll a hazabocsátást követő sebfertőzés surveillance végzésére. Mindamelllett, hogy a résztvevő kórházak egységes definíciókat és módszertant alkalmaztak, valamint oktatáson vettek részt, különbségek lehetnek a definíciók értelmezésében és a surveillance intenzitásában.

A vártnál magasabb fertőzési arányok felhívják a figyelmet az infekciókontroll megerősítésének szükségességére. Kiugróan magasnak bizonyult a hazai csípőprotézis műtétek sebfertőzési aránya, amely több mint kétszerese volt a vártnál.

Az európai HELICS sebfertőzés hálózatban 4 műtéti típusal vettünk részt: epeműtét, vastagbélműtét, császármetszés és csípőprotézis műtétek. A 2004. és 2006. évek közötti hazai kumulatív sebfertőzési incidenciák a HELICS európai adatokhoz viszonyítva a következő volt: az epeműtétek incidenciája megegyezik a medián értékkel, a vastagbélműtétek és császármetszések kumulatív incidenciái alacsonyabbak a mediánnál, és magasabbak a 25%-os percentilis értéknél. A csípőprotézis műtéteknél a hazai incidenciák ebben az összehasonlításban is magasnak bizonyultak és elérték az európai érték 75%-os percentilisét. A csípőprotézis műtétek hazai kezdeti sebfertőzési arányai mindkét nemzetközi összehasonlításban magasnak bizonyultak. Országos surveillance tevékenységünk eredményességét igazolja, hogy a csípőprotézis műtéteket követő sebfertőzési éves aggregált arányok 2004-től 2008-ig 3,4%-ról 1,7%-ra, mintegy 50%-kal, szignifikánsan csökkentek. A térdprotézis műtétek sebfertőzési aránya, annak ellenére, hogy steril műtét, az NNSR első 2 évében kiugróan magas volt (3,8% és 3,6%). A sebfertőzési arány 2006 után évről évre csökkent, és 2008-ban a térdprotézisek országos sebfertőzési aránya 0,8% volt, ami 79%-os szignifikáns csökkenést jelent a 2005-ös arányokhoz képest. Mindkét protézis-beültetéses műtetre jellemző, hogy számos kórház több 6 hónapos surveillance-ban vett részt, így a helyi, kórházi sebfertőzési arányok is csökkentek. A többi műtéti típusnál az éves sebfertőzési arányok 2005-2008 között évről évre változóak voltak, nem mutattak egyértelmű trendet. Magyarozatként szolgálhat az a tény, hogy szinte minden surveillance időszakban új kórházak csatlakoztak a programhoz és nem volt jellemző a több időszakra nyúló surveillance tevékenység, valamint nagy eltérések voltak az esetösszetételekben. 2008-ban volt a legmagasabb a vastagbélműtéteket követő sebfertőzési arány, viszont ebben az évben nőtt a magasabb rizikócsoportha tartozó betegek száma és gyakoribbak voltak a sürgős műtétek, melyek növelik a sebfertőzés kockázatát. A sebfertőzések során, minden vizsgált műtéti típusnál, a posztoperatív bennfekvéses idő szignifikánsan magasabb az adott műtét átlagos bennfekvéses idejénél, mely tény egyértelműen bizonyítja a sebfertőzések gyógyulásához szükséges hosszabb ápolási időt, ami önmagában többletköltség a kórházak számára. A sebfertőzés surveillance során gyűjtendő adatok információval szolgálnak az operált betegek rizikótényezőiről,

a sebfertőzések során izolált kórokozókról. A rizikótényezők ismeretében megalapozottan és célzottan lehet beavatkozni a fertőzések csökkentése érdekében. A sebfertőzések során izolált kórokozók ismerete, és a rezisztencia viszonyok monitorozása, támpontot jelenthetnek a helyi empirikus terápiában, valamint a helyi perioperatív antibiotikum prophylaxis protokoll kialakításában.

A magyarországi intenzív terápiás osztályokon végzett centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések 2008. évi medián értéke szignifikánsan magasabb volt az európai medián értéknél. Biztató eredmény viszont, hogy a hazai centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzések éves medián értékei az NNSR kezdetétől, évről évre csökkentek, így a 2008-as arány 45%-kal volt alacsonyabb mint 2005-ben, ami az infekciókontroll tevékenység javulására utal.

A HELICS európai ITO-kon végzett tanulmányának eredményeiből kiemelendő, hogy Magyarországon a lélegeztetett betegek aránya 25%-kal alacsonyabb, mint az európai átlag, az izolációs (egyágyas) kórtermek aránya 40%-kal alacsonyabb, mint az európai átlag, a haemokultúrák száma 1000 ITO ápolási napra 32%-kal alacsonyabb, mint az európai átlag. A maximális steril izolációt centrális vénás katéter (CVC) szűrés közben 33%-kal ritkábban alkalmazzák a hazai ITO-kon mint az európai átlag, és helyi írott protokollok elérhetősége a CVC szűrésére illetve ápolásra vonatkozóan szintén alacsonyabb volt, mint az európai átlag (mintegy 13%-kal). Amíg a lélegeztetett betegek alacsonyabb aránya alacsonyabb fertőzési kockázatot is jelent, az egyágyas kórtermek alacsonyabb száma, a maximális steril izoláció alkalmazásának alacsonyabb aránya, valamint a helyi írott protokollok hiánya növelik a fertőzés kockázatát. Az 1000 ITO ápolási napra jutó hemokultúrák száma 32%-kal alacsonyabb, mint az európai átlag, és felhívja a figyelmet a mintavételi compliance (hajlandóság) növelésének szükségességére, hiszen célszerű és eredményesebb a mikrobiológiai vizsgálaton alapuló terápia. A nemzetközi vizsgálatban a többtényezős elemzés nem mutatott szignifikáns összefüggést az infekciókontroll struktúrák és folyamatok, illetve a CVC-vel összefüggő véráramfertőzések között, pedig számos tanulmány bizonyítja az infekciókontroll szerepét a fertőzések megelőzésében (13,15,19). Ehhez az eredményhez hozzájárulhatott az a tény, hogy a vizsgálat kérdőíves felmérés és nem megfigyelés alapján történt, melynek kockázata, hogy a valódi gyakorlatnál jobb válaszok kerültek a kérdőívre. További megfigyelésen és intervención alapuló vizsgálatok végzése szükséges a pontosabb összefüggések meghatározására (36,40,41).

Összesítve, az NNSR sebfertőzés moduljában 2 műtéti típusban, a csípő- és térdprotézis műtéteknél, négy év alatt szignifikánsan csökkent a sebfertőzési arány, az intenzív osztályokon végzett centrális katéterekkel összefüggő véráramfertőzések éves medián értéke pedig 45%-kal csökkent ugyanezen idő alatt, ami szintén jelentős eredmény. Mindez összhangban van azon nemzetközi közlemények adataival, melyek bizonyították, hogy egy nemzeti nosocomialis surveillance rendszer működtetése, a rendszeres visszacsatolás és kapcsolattartás a kórházi infekciókontroll szakemberekkel, a kórházakban végzett surveillance tevékenység és részvétel az országos hálózatban, néhány év alatt jelentős fertőzési arány csökkenést eredményezhet (17,25,30,71,72). További törekvés szükséges a hazai nosocomialis rendszer bővítésére, a rendszer eredményeinek folyamatos értékelésére és fejlesztésére. Szorgalmazni kell, hogy a surveillance tevékenység ne csak az eredmény indikátor irányában folyjon (fertőzési arány), hanem minden esetben történjen meg a folyamat indikátorok monitorozása is, azaz a bizonyítékokon alapuló fertőzésmegelőző ajánlások betartásának mérése. A megelőzhető fertőzések elkerülése érdekében a lehető legmagasabb compliance elérése a cél, amely a fertőzési arányok további csökkenéséhez vezethet.

4. ESBL-termelő *Klebsiellae pneumoniae* törzsek által okozott véráramfertőzések elemzése és nosocomialis járványok jellemzése a hazai nosocomialis surveillance adatai alapján 2005-2008 között

4.1. Irodalmi áttekintés

A nosocomialis véráramfertőzés az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés, melynek magas a halálozási aránya, hosszabb az ápolási ideje és többlet ellátási költséget okoz (7-10). A multirezisztens kórokozók előfordulása és az általuk okozott nosocomialis fertőzések száma, beleértve a véráramfertőzéseket is, az utóbbi 5 évben folyamatosan nő Magyarországon (55,56). A multirezisztens kórokozók közül, hazánkban az utóbbi években a legmagasabb mértékben a 3. generációs cephalosporinokkal szemben rezisztens, széles-spektumú béta laktamáz-termelő (ESBL-termelő) *Klebsiella pneumoniae* invazív, elsősorban hemokultúrákból származó törzsek gyakorisága nőtt (54,55). A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer, valamint a Nemzeti Bacteriológiai Surveillance Rendszer adatai alapján hazánkban az MRSA-t követően az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* a leggyakoribb nosocomialis kórokozó, úgy sporadikus, mint járványos megjelenésben (55,56).

Az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae*, 1983-ban történő megjelenése óta világszerte elterjedt, számos súlyos járványt okozott, és mára az egyik legfontosabb nosocomialis kórokozóvá vált (73). Az általuk okozott fertőzések jelentős terápiás és infékciónkontroll kihívást jelentenek a kórházak számára (74).

Bár a nosocomialis fertőzések 95%-ban sporadikusak és csupán 5%-ban fordulnak elő járványok formájában, a járványok jelentősége igen nagy, mert rövid időn belül szignifikáns morbiditást és mortalitást okozhatnak, a szükséges felvételi zárlatok miatt pedig ellátási zavar léphet fel. Ezen túl igen költséges és időigényes a járványok kivizsgálása és a felszámolása (75).

Számos tanulmány vizsgálta az ESBL-termelő Enterobacteriaceae törzsek kialakulásának kockázatát, illetve az általuk okozott fertőzések súlyosságát és kimenetelét (76-82). Ugyanakkor kevesebb tanulmány foglalkozott kizárólag a *Klebsiella pneumoniae* illetve egyes *Klebsiella* fajok által okozott véráramfertőzések kockázatának elemzésével (83-85).

Az ESBL-termelés kialakulásának azonosított kockázati tényezői az előzetes antibiotikum terápia – elsősorban a 3. generációs cephalosporinok –, az invazív eszközök és beavatkozások, intenzív terápiás osztályon történő ellátás, immunszupprimált állapot, súlyos alapbetegség valamint hosszan tartó kórházi ápolás. Az ESBL-termelő kórokozók által okozott fertőzéseknek magasabb a halálozási aránya és az ellátási költsége (76,86). Az ESBL-termelő Enterobacteriaceae törzsek által okozott fertőzések terápiás lehetősége tovább szűkül, tekintettel az egyre gyakrabban előforduló fluoroquinolon, aminoglycosid és sulfonamid kapcsolt rezisztenciákra (87).

A hazai nosocomialis surveillance rendszer multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések moduljának adatai szerint 2005-2008 között az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* az MRSA-t követően a második leggyakoribb multirezisztens nosocomialis kórokozó.

Az NNSR véráramfertőzés surveillance moduljának adatai szerint 2005-2008 között a *Klebsiella pneumoniae* volt a második leggyakoribb Gram-negatív kórokozó, és 9%-át tette ki a nosocomialis véráramfertőzéseknek. 2005 és 2008 között az NNSR véráramfertőzés moduljába jelentett összes *Klebsiella pneumoniae* véráramfertőzésből 35% volt ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae*. Az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* az egyik leggyakoribb járványt okozó kórokozó a hazai koraszülött osztályokon (55,56). Az ESBL-KP járványok felszámolásában és megelőzésében szerepe van a 3. generációs cephalosporinok restriktójának, az olyan infekciókontroll intézkedéseknek, mint a kontaktok szűrése, a rutin surveillance mintavételezés és a kontakt izoláció alkalmazása a fertőzött és/vagy kolonizált betegek ellátásában (87-90). Retrospektív vizsgálat és elemzés készült a 2005-2008 között az NNRS-be jelentett ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP) illetve nem ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* (nem ESBL-KP) törzsek által okozott véráramfertőzések kockázati tényezőinek és kimenetelének azonosítására. Ugyanebben az időszakban vizsgáltuk az NNSR-be jelentett ESBL-KP járványok epidemiológiai és molekuláris jellemzőit.

4.2. Módszerek

4.2.1. Epidemiológiai anyag és módszerek

A teljes körű nosocomialis véráramfertőzés, a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések, valamint a nosocomialis járványok jelentése részei a hazai nosocomialis rendszernek (NNSR). Az NNSR fent említett moduljai, hasonlóan a sebfertőzés illetve az ITO eszközhasználattal összefüggő fertőzések moduljaihoz, standardizált, elektronikus jelentési rendszerek. A nosocomialis fertőzések azonosítása a CDC NNIS definíciók és módszertan szerint történtek (21,22). A nosocomialis véráramfertőzések esetében a centrális katéterrel összefüggő CDC definíció kiegészül a HELICS szekunder szepszisekre vonatkozó definíciójával (37,38). A kórházaknak az összes nosocomialis véráramfertőzést, multirezisztens kórokozók által okozott fertőzést és nosocomialis járványt jelenteniük kell.

A kockázati tényezők elemzéséhez szükséges adatokhoz minden véráramfertőzésről illetve multirezisztens kórokozó által okozott fertőzésről egyéni elektronikus adatlap készült, mely a következő információkat tartalmazta: a beteg kora, neme, felvétel, kibocsátás, valamint a fertőzés kezdetének időpontjai, a hemokultúra dátuma, az izolált kórokozó és rezisztenciája, a beteg állapota a kibocsátás idején, halálozás esetén, a fertőzés összefüggése a halálozással, kísérőbetegségek jelenléte (szív-érrendszer, légzőszervi, vese, máj, központi idegrendszeri, malignitás, diabates), invazív eszközök (centrális vénás katéter, gépi lélegeztetés, húgyúti katéter), beavatkozások (műtét, dialízis), terápiás eljárások a véráramfertőzés előtt (parenterális táplálás, immunszuppresszív terápia, antibiotikum alkalmazás, intenzív terápiás ellátás); részletek a véráramfertőzés során alkalmazott antibiotikum terápiával kapcsolatban (kiválasztás, terápia kezdete, időtartama), és egyéb releváns információk (egyéb nosocomialis fertőzés jelenléte a véráramfertőzéssel egyidőben, történt-e kórházi ellátás az elmúlt évben). Az adatlap a *3. számú melléklet*ben látható.

A járványjelentés adatlapja a következőket tartalmazza: a járvány kórokozója, a fertőzések típusa, a járvány kezdetének és végének időpontja, a fertőzés forrása/közös terjesztő tényezője és/vagy rezervoárja, az exponált betegek és egészségügyi dolgozók száma, megbetegedett és kolonizált ápoltak és egészségügyi dolgozók száma, a páciensek rizikótényezői, a halálos esetek száma, az érintett osztályok megnevezése, a

terjedési mód, az azonosított infekciókontroll hiányosságok, melyek a járványhoz vezettek és a bevezetett infekciókontroll intézkedések a járvány felszámolása érdekében (4. számú melléklet). Járvány esetén megtörténik a kontakt betegek szűrése és a környezet-bakteriológiai vizsgálatok végzése az esetleges felületi szennyeződések azonosítására. A fertőzött/kolonizált betegeket ellátó egészségügyi személyzetet rektális törléssel szűrik. A releváns kórokozókat az Országos Epidemiológiai Központ ESBL referencia laboratóriumába küldik további molekuláris vizsgálatokra.

Az NNSR adatbázisából 2005. január és 2008. decembere közötti ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* és nem ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* véráramfertőzések statisztikai elemzését végeztük. A vizsgált időszakban 114 ESBL-termelő *K. pneumoniae* véráramfertőzés és 172 nem ESBL-termelő *K. pneumoniae* véráramfertőzés került regisztrálásra. Random módon kiválasztásra került 100 ESBL-termelő *K. pneumoniae* véráramfertőzés, melyeket eseteknek tekintettünk és 100 nem ESBL-termelő *K. pneumoniae* véráramfertőzés, melyeket kontroll csoportnak tekintettünk. Az ESBL-termelő enzim akvirálásának kockázatát Fisher-tesztel vizsgáltuk a fentiekben említett összes rizikótényező tekintetében. A vizsgált kimeneteli eredmények mindkét csoport tekintetében a következők voltak: 1) nyers halálozás; 2) fertőzéssel összefüggő halálozás; 3) megfelelő antibiotikum terápia késése. A fertőzéssel összefüggő halálozás meghatározása a következő módon történt: szisztémás fertőzés a halálozás időpontjában illetve egyéb felismert halálok hiánya. A megfelelő antibiotikum terápia késésének meghatározása a következő szerint történt: a hemokultúra levételének időpontjától számított 48 órán belül a beteg nem kapta meg az antibiogram szerinti hatékony antibiotikumot. A CLSI irányelveknek megfelelően, az ESBL-termelő *K. pneumoniae* esetében a penicillinekkal és cefalosporinokkal történő terápia nem megfelelőnek tekintendő.

4.2.2. Laboratóriumi módszerek

A *Klebsiella* törzsek izolálása, azonosítása és antibiotikum rezisztencia meghatározása a résztvevő kórházak laboratóriumaiban történt meg. Az azonosítás standard módszerekkel és/vagy különböző automata vagy félautomata azonosító módszerekkel VITEK (GbioMérieux Marcy l'Etoile, France) vagy Micronaut E system, (Genzyme Virotech GmbH, Ruesselsheim, Germany) történt. Az antibiotikum

érzékenységi vizsgálatok a CLSI irányelveknek megfelelően, korong diffúzióval történt, vagy automata antibiotikum érzékenységi módszerekkel. Az ESBL-termelést az OEK Referencia Laboratóriumában E-teszt segítségével konfirmálták (AB Biodisk, Solna, Sweden) és/vagy kombinált korong teszttel, a gyártó előírásainak megfelelően (MAST Diagnostics, Merseyside, UK). Minden esetben, a minőség ellenőrzésére *E. coli* ATCC 25 922 és *K.pneumonia* ATCC 700603 alkalmazására került sor (92).

PFGE tipizálás: Az OEK Fágtypizálási és molekuláris epidemiológiai osztályán történt a macrorestrikciós profil vizsgálat a CDC PulseNet protokoll kimutatásai szerint. Az egyes törzsek makrorestrikciós profiljuk 85% fölötti hasonlósága esetén azonos genetikai klónba történt a besorolás és a jelölés. Választott törzsek esetében szekvencia típus meghatározása történt (Multilocus Sequence Typing – MLST) (53,93,94).

4.2.3. Statisztikai módszerek

A véráramfertőzések statisztikai elemzése a SAS 9.1 (SAS Institute, Ins., Cary, North Carolina, USA) program alkalmazásával történt. A két csoport – ESBL-termelő és nem ESBL-termelő – jellemzőinek összehasonlítására Fisher tesztet használtunk. A szabályosan megoszló állandó jellemzőket a Student's-teszttel hasonlítottuk össze, a nem szabályosan megoszló jellemzőket pedig a Wilcoxon-teszttel. Mindhárom eredmény irányában megtörtént a jellemzők univariális elemzése. Az univariális elemzésben szignifikánsnak minősülő tényezőkből multivariábilis elemzés révén kiszűrésre kerültek az esetleges megtévesztő jellemzők. A multivariábilis elemzés során azonosítottuk a kimenetel (halálozás, fertőzéssel összefüggő halálozás, helyes terápia késése) szignifikáns kockázati tényezőit. Esélyhányados (EH) és megbízhatósági tartomány (MT) kiszámítására került sor. Minden statisztikai elemzés során a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

Az ESBL-KP járványok során vizsgáltuk a fertőzések megoszlását, az érintett osztályokat, az egy járványra jutó átlag és medián fertőzött illetve kolonizált betegek számát, a járványok medián időtartamát illetve a letalitást. A megbetegedési arány (attak ráta) az érintett betegek száma (fertőzött és kolonizált)/exponáltak száma x 100.

4.3. Eredmények

4.3.1. ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsek által okozott véráramfertőzések

2005. január 1. és 2008. december 31. között 487 ESBL-KP által okozott nosocomialis fertőzés került bejelentésre az NNSR multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések moduljába. A fertőzések megoszlása a következő volt: húgyúti fertőzés 141 (28,9%), véráramfertőzés 114 (23,4%), pneumónia és alsó légúti fertőzés 108 (22,1%), műtéti sebfertőzések 91 (18,6%) és egyéb fertőzések, beleértve a bőr- és lágyrészfertőzéseket 33 (6,8%). Ugyanebben az időszakban a nem ESBL-KP által okozott véráramfertőzések száma 172 volt. A random módon kiválasztott 100 ESBL pozitív és 100 ESBL negatív véráramfertőzés jellemzőinek összehasonlítása a 8. számú táblázatban látható. A betegek medián életkora 63 év volt (interquartilis tartomány IQT 48-74), míg a kontrolloké 57 év (IQT 46-71). Mindkét csoportban a betegek nagyobb arányban voltak férfiak, az esetek csoportjában 62% és a kontrolloknál 72%. A demográfiai jellemzők nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között. A véráramfertőzés kezdetét megelőző medián kórházi bennfekvési idő 10,5 nap volt az ESBL-KP esetekben és 10 nap a nem ESBL-KP kontrollokban. A véráramfertőzés kialakulását követő medián kórházi bennfekvési idő 11,5 nap volt az ESBL-KP esetekben és 14 nap a nem ESBL-KP kontrollokban. Az invazív eszközök használati aránya, az előzetes műtét valamint az intenzív osztályos tartózkodás mindkét csoportban magas volt, és nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoportban. A húgyúti katéterek alkalmazása és az előzetes műtét gyakoribb volt a kontroll csoportban, a centrális ér katéterezés és gépi lélegeztetés az eseteknél volt gyakoribb (8. számú táblázat).

8. táblázat. Az ESBL-termelő és nem ESBL-termelő *K. pneumoniae* okozta véráramfertőzések alapjellemezőinek összehasonlítása

Jellemzők	Véráramfertőzés típusa				Összehasonlítás
	ESBL-KP (N=100)		nem-ESBL-KP (N=100)		
	Szám	%	Szám	%	p-érték*
Demográfiai jellemzők					
Kor (medián, IQT#)	63	48-74	57	46-71	0,22**
Nem (férfi %)	62	62,0	72	72,0	0,17
Kísérő betegségek, terápiák, beavatkozások					
Diabetes	15	15,0	9	9,0	0,28
Szív-érrendszer	39	39,0	29	29,0	0,18
Légzőszervi	25	25,0	9	9,0	0,004
Vese	7	7,0	4	4,0	0,54
Központi idegrendszer	8	8,0	3	3,0	0,21
Malignitás	32	32,0	15	15,0	0,007
Máj	5	5,0	1	1,0	0,21
Több mint 2 krónikus betegség	15	15,0	2	2,0	0,001
Immunszuppresszív terápia	16	16,0	5	5,0	0,02
Centrális vénás katéter	82	82,0	77	77,0	0,48
Mesterséges lélegeztetés	59	59,0	52	52,0	0,78
Húgyúti katéter	70	70,0	86	86,0	0,9
Dialízis	7	7,0	6	6,0	1,00
Műtét 1 hónapon belül	55	55,0	60	60,0	0,1
Ápolás intenzív terápiás osztályon	76	76,0	65	65,0	1,00
Parenterális táplálás	25	25,0	17	17,0	0,22
Kórházi ellátás 1 éven belül	43	43,0	10	10,0	<0,0001
Antibiotikum terápia 1 héten belül	82	82,0	68	68,0	0,03
Egyéb fennálló nosocomialis fertőzés					
Pneumónia	29	29,0	19	19,0	<0,0001
Sebfertőzés	16	16,0	3	3,0	<0,0001
Húgyúti fertőzés	14	14,0	3	3,0	0,9
Halálozás	36	36,0	23	23,0	0,02***
A halálozás összefügg a fertőzéssel	18	18,0	9	9,0	0,006***
Megfelelő terápia késése	44	44,0	29	29,0	0,001***

ESBL: Extended-spectrum beta-lactamase (széles-spektrumú béta- laktamáz);

* Fisher-teszt számítás; **Wilcoxon-teszt számítás;

*** multivariábilis elemzés eredménye; # IQR= interquartilis tartomány

Az ESBL-KP esetekben szignifikánsan magasabb volt a kísérőbetegségek jelenléte: krónikus légzőszervi megbetegedés ($p = 0,004$), malignus betegségek ($p = 0,007$) illetve több mint két krónikus megbetegedés ($p = 0,001$). Ugyancsak jelentősen gyakrabban fordult elő az esetek körében az immunszuppresszív terápia ($p = 0,02$); a véráramfertőzést megelőző egy héten belüli antibiotikum terápia ($p = 0,03$) és az egy éven belüli kórházi ellátás ($p < 0,0001$). A nosocomialis pneumónia vagy a műtéti sebfertőzés együttes jelenléte a véráramfertőzéssel szignifikánsan gyakoribban fordult elő az ESBL-KP esetekben, a kontroll csoporthoz viszonyítva ($p < 0,0001$).

A meghatározott kimenetek vizsgálatára első lépésben univariális elemzés történt, melynek eredménye szerint az ESBL-termelő *K. pneumoniae* által okozott véráramfertőzés minden tekintetben szignifikáns kockázati tényező volt a nem ESBL-PK véráramfertőzésekhez viszonyítva: a nyers halálozás (esélyhányados EH: 1,9; 95% megbízhatósági tartomány MT: 1,0-3,5; $p=0,04$), a fertőzéssel összefüggő halálozás (EH: 2,2; 95% MT: 0,9-5,2 ; $P=0,007$) és a helyes antibiotikum terápia késése (EH: 3,4; 95% MT: 1,8-6,3; $p=0,0002$) esetén is. Az egytényezős elemzés során a nyers halálozásnak további kockázati tényezői is voltak: 70 év feletti kor (EH: 3,1; 95% MT: 1,4-7,2; $p=0,007$), krónikus légzőszervi megbetegedés, (EH: 3,4; 95% MT: 1,6-7,3; $p=0,001$), centrális vénás katéter jelenléte (EH: 2,4; 95% MT: 0,9-5,7; $p=0,05$), gépi lélegeztetés (EH: 2,8; 95% MT: 1,5-5,2; $p=0,002$), húgyúti katéter jelenléte (EH: 3,3; 95% MT: 1,3-8,2; $p=0,01$), intenzív terápiás osztályon történő ellátás (EH: 2,3; 95% MT: 1,2-4,7; $p=0,02$) és parenterális táplálás (EH=2,3; 95% MT: 1,1-4,3; $p=0,03$). A véráramfertőzéssel egyidőben fennálló pneumónia (EH: 2,3; 95% MT: 1,1-4,7; $p=0,03$) vagy sebfertőzés (EH: 3,8; 95% MT: 1,4-10,5; $p=0,008$) szintén szignifikáns halálozási kockázati tényezőnek bizonyult az univariális elemzés során (8. számú táblázat). A hemokultúra levételétől számított 5 napon belüli halálozás korai halálozásnak tekinthető és elemzésre került a korai halálozás mindkét vizsgált csoportban. A korai halálozás szignifikánsan gyakrabban fordult elő az ESBL-KP véráramfertőzések során.

A fertőzéssel összefüggő halálozás univariális elemzése az ESBL-termelésen túl, a következő szignifikáns kockázati tényezőket azonosította: központi idegrendszeri megbetegedés (EH: 4,1; 95% MT: 1,1-15,2; $p=0,03$), gépi lélegeztetés (EH: 3,2; 95% MT: 1,3-8,1; $p= 0,01$) és a véráramfertőzést megelőző 1 héten belüli antibiotikum

terápia (EH: 4,8; 95% MT: 1,1-21,0; $p= 0,04$). A pneumónia ($p= 0,003$) vagy sebfertőzés (0,0003) egyidejű jelenléte szintén szignifikáns kockázati tényező volt az egytényezős elemzésben (9. számú táblázat).

Az egytényezős elemzés során szignifikánsnak minősülő rizikófaktorokból multivariábilis elemzéssel kiszűrtük a megtévesztő tényezőket (10. számú A,B,C táblázatok). A multivariábilis elemzést követően az ESBL-termelő *K. pneumoniae* által okozott véráramfertőzés nyers halálozása szignifikánsan magasabb maradt ($p=0,02$; EH: 2,5; 95% MT: 1,1-5,4). A nyers halálozás további kockázati tényezői a többtényezős elemzés során a következők voltak: 70 év feletti kor ($p= 0, 04$; EH: 2,8; 95% MT: 1.0-7,6), krónikus légzőszervi megbetegedés ($p= 0,03$; EH: 2,6; 95% MT: 1.1-6.3); pneumónia ($p=0,04$; EH 2,1; MT: 0.9-4,9) vagy sebfertőzés ($p= 0,004$; EH: 5,7; MT: 1,7-19,2) jelenléte a véráramfertőzés idején (10. A táblázat).

A fertőzéssel összefüggő halálozás többtényezős elemzése során a következő szignifikáns kockázati tényezők maradtak: ESBL-termelő *K. pneumoniae* által okozott véráramfertőzés ($p= 0,006$; EH5,1; 95% MT: 1,5-16,2), központi idegrendszeri megbetegedés ($p= 0,03$; EH: 4,8; 95% MT: 1,1-21,1), pneumónia ($p=0,004$; EH: 5,5; 95% MT: 1,7-17,5) vagy sebfertőzés ($p<0,0001$; EH: 24,9; 95% MT: 5,1-122,1) jelenléte a véráramfertőzés idején (10. B táblázat).

Az ESBL-termelő *K. pneumoniae* által okozott véráramfertőzéseknél 44%-ban a beteg nem kapta meg 48 órán belül a megfelelő antibiotikum terápiát, míg a *K. pneumoniae* véráramfertőzéseknél ez az arány 29% volt. A megfelelő antibiotikum terápia késésének univariábilis elemzésében szignifikáns rizikótényezőnek bizonyult az ESBL-termelés ($p= 0,0002$; EH 3,4; 95% MT: 1,8-6,3) és az előzetes antibiotikum terápia ($p=0,02$; EH: 2,6; 95% MT: 1,2-5,7). Az ESBL-termelés és az előzetes antibiotikum terápia szignifikáns kockázati tényezők maradtak a többtényezős elemzés során is (10. C táblázat).

9. táblázat. Az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* által okozott véráramfertőzések nyers halálzásának, a fertőzéssel összefüggő halálzásának és a megfelelő terápia késésének egytényezős elemzése

Jellemzők	Halálzás				Fertőzéssel összefüggő halálzás (FÖH)				Megfelelő AB terápia késése (MTK)			
	Halálzás (%) (N=59)	EH*	95% MT**	P	FÖH (%) (N=27)	EH	95% MT	P	MTK (%) (N=63)	EH	95% MT	P
Expozíció												
ESBL	36 (61,0)	1,9	1,0-3,5	0,04	18 (66,7)	2,2	0,9-5,2	0,007	44 (69,8)	3,4	1,8-6,3	0,0002
Nem (férfi)	44 (74,6)	1,7	0,8-3,3	0,14	20 (74,1)	1,5	0,6-3,7	0,40	38 (60,3)	0,6	0,3-1,2	0,17
Életkor												
-49	11 (18,6)	ref			7 (25,9)	ref			17 (27,0)	ref		
50-70	23 (39,0)	1,6	0,7-3,7	0,23	8 (29,6)	0,8	0,3-2,3	0,64	26 (41,3)	1,1	0,5-2,3	0,80
71-	25 (42,4)	3,1	1,4-7,2	0,007	12 (44,4)	1,9	0,7-5,1	0,23	20 (31,7)	1,2	0,6-2,7	0,59
Krónikus betegség/beavatkozás												
Diabetes	6 (10,2)	0,8	0,3-2,0	0,61	3 (11,1)	0,9	0,3-3,3	0,88	13 (20,6)	3,0	1,3-7,1	0,01
Szív-érrendszer	25 (42,4)	1,7	0,9-3,1	0,11	12 (44,4)	1,7	0,7-3,8	0,22	28 (44,4)	1,9	1,0-3,6	0,03
Légzőszervi	18 (30,5)	3,4	1,6-7,3	0,001	3 (11,1)	0,6	0,2-2,0	0,39	10 (15,9)	0,9	0,4-2,0	0,77
Vese	3 (5,1)	1,1	0,3-4,4	0,87	0 (0,0)	-			5 (7,9)	0,5	0,2-1,8	0,31
Központi idegrendszer	6 (10,2)	3,1	0,9-10,5	0,07	4 (14,8)	4,1	1,1-15,2	0,03	7 (11,1)	4,2	1,2-14,8	0,03
Malignitás	11 (18,6)	0,7	0,3-1,4	0,30	5 (18,5)	0,7	0,3-2,0	0,51	12 (19,1)	0,7	0,3-1,4	0,31
Máj	2 (3,4)	1,2	0,2-6,7	0,83	1 (3,7)	1,3	0,1-11,5	0,82	2 (3,2)	1,1	0,2-6,1	0,92
Több mint 2 alap betegség	7 (11,9)	1,8	0,6-4,9	0,27	2 (7,4)	0,8	0,2-3,9	0,83	10 (15,9)	3,5	1,3-9,7	0,01
Immunosuppresszió	4 (6,8)	0,5	0,2-1,6	0,27	2 (7,4)	0,6	0,1-2,9	0,57	3 (4,8)	0,3	0,1-1,2	0,08
Centrális vénás katéter	52 (88,1)	2,4	0,9-5,7	0,05	23 (85,2)	1,6	0,5-4,8	0,43	51 (80,9)	1,1	0,5-2,4	0,73
Gépi lélegeztetés	40 (67,8)	2,8	1,5-5,2	0,002	20 (74,1)	3,2	1,3-8,1	0,01	31 (49,2)	0,9	0,5-1,7	0,80
Húgyúti katéter	53 (89,8)	3,3	1,3-8,2	0,01	27 (100,)	-			52 (82,5)	1,5	0,7-3,2	0,29
Dialízis	7 (11,9)	0,3	0,1-1,0	0,06	4 (14,8)	0,3	0,1-1,1	0,07	7 (11,1)	0,4	0,1-1,1	0,08
Műtét	32 (54,2)	1,5	0,8-2,7	0,22	15 (55,6)	1,5	0,6-3,3	0,37	35 (55,6)	1,6	0,9-2,9	0,12
Intenzív osztályos ápolás	46 (78,0)	2,3	1,2-4,7	0,02	22 (81,5)	2,6	0,9-7,1	0,07	40 (63,5)	0,9	0,5-1,6	0,68
Parenterális táplálás	18 (30,5)	2,1	1,1-4,3	0,03	7 (25,9)	1,4	0,5-3,5	0,50	16 (25,4)	1,5	0,7-2,9	0,30
Kórházi ellátás 1 éven belül	13 (22,0)	1,0	0,5-2,2	0,90	5 (18,5)	0,8	0,3-2,3	0,68	18 (28,6)	1,8	0,9-3,6	0,10
AB# terápia 1 héten belül	46 (78,0)	1,3	0,6-2,6	0,53	25 (92,6)	4,8	1,1-21,	0,04	54 (85,7)	2,6	1,2-5,7	0,02
Egyéb nosocomialis fertőzés												
Nincs egyéb fertőzés	26 (44,1)	ref			7 (25,9)	ref			35 (55,6)	ref		
Pneumónia	19 (32,2)	2,3	1,1-4,7	0,03	11 (40,7)	4,6	1,7-12,8	0,003	14 (22,2)	1,0	0,5-2,0	0,90
Sebfertőzés	10 (17,0)	3,8	1,4-10,5	0,008	7 (25,9)	9,1	2,7-30,3	0,0003	9 (14,3)	2,1	0,8-5,6	0,14
Húgyúti fertőzés	4 (6,8)	1,1	0,3-3,5	0,92	2 (7,4)	2,1	0,4-10,9	0,39	5 (7,9)	1,0	0,3-2,9	0,95

ESBL: Extended-spectrum beta-lactamase (széles-spektrumú béta- laktamáz); *EH = esélyhányados; **MT = megbízhatósági tartomány # = antibiotikum

10. táblázat. A kimenetel többtényezős elemzése: nyers halálozás, fertőzéssel összefüggő halálozás és a megfelelő antibiotikum terápia késése

10. A

Nyers halálozás kockázata				
p-érték hatás		Becsült EH	95% Megbízhatósági tartomány	
ESBL	0,02	2,469	1,129	5,401
Kor: 50-70	0,50	1,407	0,526	3,767
Kor: 71-	0,04	2,793	1,026	7,599
Légzőszervi megbetegedés	0,03	2,625	1,091	6,315
Gépi lélegeztetés	0,45	1,441	0,553	3,756
Húgyúti katéter	0,55	1,419	0,444	4,537
Intenzív terápiás ellátás	0,46	1,451	0,538	3,910
Parenterális táplálás	0,24	1,713	0,691	4,244
Pneumónia	0,04	2,132	0,918	4,956
Sebfertőzés	0,004	5,753	1,721	19,233
Húgyúti fertőzés	0,89	0,915	0,242	3,456

EH: esélyhányados

10.B

Fertőzéssel összefüggő halálozás kockázata				
p-érték hatás		Becsült EH	95% Megbízhatósági tartomány	
ESBL	0,006	5,068	1,581	16,241
Központi idegrendszeri megbetegedés	0,03	4,849	1,115	21,087
Gépi lélegeztetés	0,39	1,822	0,465	7,137
Intenzív terápiás ápolás	0,45	1,789	0,390	8,215
Antibiotikum terápia 1 héten belül	0,20	2,865	0,561	14,630
Pneumónia	0,004	5,489	1,722	17,493
Sebfertőzés	<0,0001	24,949	5,097	122,122
Húgyúti fertőzés	0,25	2,889	0,472	17,690

10.C

Megfelelő antibiotikum terápia késésének kockázata				
p-érték hatás		Becsült EH	95% Megbízhatósági tartomány	
ESBL	0,001	3,436	1,614	7,317
Diabetes	0,06	2,955	0,958	9,117
Szív-érrendszeri megbetegedés	0,29	1,461	0,723	2,953
Központi idegrendszeri megbetegedés	0,08	3,336	0,860	12,947
Több mint 2 kísérőbetegség	0,80	1,195	0,299	4,775
Antibiotikum terápia 1 héten belül	0,02	2,760	1,129	6,747
Kórházi ellátás 1 éven belül	0,21	0,564	0,229	1,389

4.3.2. ESBL-termelő *Klebsiellae pneumoniae* törzsek által okozott járványok

A 2005-2008 közötti időszakban összesen 14 ESBL-termelő *K. pneumoniae* járványt jelentettek az NNSR-be. Ebből 10 felnőtt osztályokon, 4 pedig koraszülött osztályokon fordult elő. A felnőtt járványok közül 8 intenzív osztályokat érintett, a koraszülöttek közül 3 neonatális intenzív osztályt érintett. A járványok medián időtartama 46 nap volt, a szórás 22-116 nap. A járványok alap epidemiológiai jellemzői, nevezetesen a járványban érintett osztályok, az exponáltak száma, a megbetegedettek száma, a kolonizáltak száma, a megbetegedési arány, a halálozások száma, és a halálozási arány járványonként a 11. számú táblázatban láthatók.

A járványokban fertőződött betegek száma 73 volt, továbbá 53 páciens és 5 egészségügyi dolgozó kolonizálódott ESBL-KP-val. A járványokban összesen 27 beteg exitált, így a nyers (teljes) mortalitás 36,9% volt. A megbetegedési arány (attak ráta) 9,6% és 50% között volt, amennyiben csak a fertőzötteket vettük figyelembe, illetve 11,8% és 87,3% volt, amennyiben a kolonizáltakat is figyelembe vettük. Öt járványban 2 osztályt érintett a járvány, ahol a második osztályon egy ESBL-KP fertőzött beteg áthelyezését követően alakult ki a kórokozó terjedése. Hét járványban (50%), index esetet azonosítottak, mint fertőző forrást. Egy járványban mikrobiológiailag igazoltan kontaminált hemodializáló folyadék volt a járvány közös terjesztő tényezője. A többi járványban a fertőző forrás ismeretlen maradt.

11. táblázat. Az ESBL-KP járványok alap epidemiológiai jellemzői

Kórház kód	Érintett osztály	Év	Expon. betegek száma	Fertőz. beteg szám	Koloniz. betegek száma	Attak ráta 1 (%)	Attak ráta 2 (%)	Halál. száma	Halál. aránya (%)
A	ITO, Trauma	2005	94	9	14	9,6	24,5	4	44,4
A	Trauma	2005	15	4	0	26,7	26,7	0	0
B	ITO	2005	41	11	2	26,8	61,4	6	54,5
C	ITO, Sebészet	2005	18	5	6	27,8	31,7	3	60,0
D	ITO, Neurológia	2006	45	9	3	20,0	66,7	3	33,3
E	NITO, Koraszülött	2006	55	6	4	10,9	18,0	0	0
F	ITO, Idegsebészet	2006	43	6	5	14,0	25,6	5	83,3
F	Koraszülött	2006	8	4	3	50,0	87,3	0	0
G	ITO	2007	8	3	0	37,5	37,5	0	0
C	NITO	2007	22	2	12	9,1	29,2	0	0
H	ITO	2007	8	3	0	37,5	37,5	0	0
I	ITO	2008	6	2	3	33,3	83,3	3	100,0*
J	Nephrológia	2008	54	6	0	11,1	11,8	2	33,3
K	NITO	2008	14	3	1	21,4	28,6	1	33,3
Összes	14		320	73	58	22,8	40,9	27	36,9

*Az összes fertőzött beteg és egy kolonizált beteg elhalálozott

ITO: intenzív terápiás osztály

NITO: neonatális intenzív terápiás osztály

Expon.: exponált

Koloniz.: kolonizált

Halál.: halálozások

Attak ráta 1: fertőzött betegek száma/exponált betegek száma x 100

Attack ráta 2: fertőzött és kolonizált betegek száma/exponált betegek száma x 100

Halálozási arány: halálos esetek száma/fertőzött betegek száma x 100

Minden járványban történtek környezet-bakteriológiai vizsgálatok. Három járványban a járványt okozó törzset a környezeti mintákban is azonosították, megerősítve a kórokozó indirekt terjedési módját. Az egészségügyi dolgozókat 13 járványban szűrték. Három járványban egy-egy dolgozónál, egy járványban 2 egészségügyi dolgozónál azonosítottak a járványtörzssel azonos ESBL-KP gastrointestinális kolonizációt. A 12. számú táblázat összesíti a járványokban előfordult fertőzési típusokat, egyes járványok időtartamát, valamint a járványokat okozó ESBL-KP PFGE és szekvencia típusát.

A véráramfertőzés volt a leggyakoribb klinikai forma (40; 54%). ESBL-KP véráramfertőzések kilenc járványban fordultak elő és három járvány kizárólag véráramfertőzés járvány volt. Sebfertőzések és pneumóniák 7-7 járványban fordultak elő és egy húgyúti fertőzést azonosítottak. A sebfertőzések és pneumóniák egyforma számban fordultak elő az összes járványt illetően (16; 21,9%). Három járványban kizárólag pneumóniák fordultak elő.

A felnőtteket érintő járványokban a fertőzött betegeknek az alábbi gyakori rizikótényezők voltak: súlyos alapbetegség (ASA >3), invazív eszközök jelenléte (centrális vénás katéter, gépi lélegeztetés, húgyúti katéter) illetve műtét.

A neonatális intenzív osztályokon és a koraszülött osztályokon, az alacsony születési súly, a hosszú kórházi ápolás, az előzetes antibiotikum terápia és az invazív eszközök használata voltak az azonosított rizikótényezők. A járványok kialakulásában és terjedésében kiemelt szerepet játszottak a kézhigiénés gyakorlatban tapasztalt hiányosságok, az invazív eszközök helytelen kezelése, az alacsony nővér/beteg arány, a kontakt izoláció elégtelen alkalmazása (kesztyű, köpeny, külön kórterem és ápolási eszközök).

A következő infekciókontroll intézkedések kerültek bevezetésre: a betegek külön kórterembe történő vagy kohorsz izolációja, a kontakt izoláció szigorú betartása, a kontaktok aktív szűrése minden releváns klinikai mintából és rektális törlés a kolonizációk azonosításához, valamint a fertőzöttek helyes kezelése.

Az egy járványra jutó fertőzött és kolonizált betegek száma illetve az átlagos és medián attack ráta magasabb volt a felnőtteket érintő járványokban, mint a koraszülötteknél. Az átlagos járvány-időtartam szintén hosszabb volt a felnőttek körében. A felnőtt osztályokon a járványokban érintett átlagos betegszám 5,9 a medián 5,5 volt; a koraszülötteknél az átlag 3,5; a medián 3,5 volt. Az átlagos attack ráta a felnőtteknél 34,6%; a medián 26,8%; a koraszülötteknél átlag 29%, medián 15,5%. A járvány átlagos időtartama felnőtteknél 48 nap, medián 46 nap; koraszülötteknél átlag 43 nap, medián 44 nap volt. Az átlagos kolonizációs arány viszont magasabb volt a koraszülöttek körében lezajlott járványoknál, mint a felnőttek járványaiban, 6% versus 2,9%, medián 4,5 illetve 2,5.

A teljes mortalitás 46,5% volt az összes felnőtt járványokban és 6,7% az összes koraszülött osztályokon előfordult járványokban.

A koraszülött osztályokon, a már korábban közölt eredményeknek megfelelően, továbbra is az SHV típusú ESBL klebsiellák okozták a járványokat (93). A felnőtt osztályokon a 2005-ben megjelent és országosan elterjedt CTX-M típusú ESBL-KP epidémiás és endémiás klónok okozták a járványokat (52,94). Minden koraszülött osztályon zajló járványt genetikailag különböző klónok okozták (Q, Kp032, X és KP016).

A felnőtt osztályokat érintő járványok felét epidémiás klónok okozták, melyeknek PFGE illetve szekvencia típusa N/ST15 és R/ST147 volt. Az endémiás Z klón 3 felnőtteket érintő járványban fordult elő (33,3%) (12. számú táblázat).

12. táblázat. ESBL-KP járványokban érintett osztályok, fertőzések típusa, járvány időtartama, PFGE és szekvencia típusok

Kórház kód Év	Érintett osztályok	Fertőzések	Fertőzött betegek száma	Járvány időtartama (napok)	PFGE *	MLST **
A 2005	Trauma, ITO	5 VÁF, 4 SEB	9	116	R	ST 147
A 2005	Trauma	3 SEB, 1HUTI	4	36	R	ST 147
B 2005	ITO	8 VÁF, 2 PN, 1 SEB	11	46	N	ST 15
C 2005	ITO, Sebészet	3 SEB, 1VÁF, 1PN	5	72	N	ST 15
D 2006	ITO, Neurológia	8 VÁF, 1 PN	9	51	Z	
E 2006	NITO, Koraszülött	6 PN	6	105	KP032	
F 2006	ITO, Idegsebészet	3 VÁF, 2 SEB, 1 PN	6	50	L	
F 2006	Koraszülött	4 VÁF	4	22	X	
G 2007	ITO	3 PN	3	46	Z	
C 2007	NITO	2 PN	2	62	Q	
H 2007	ITO	6 VÁF, 2 SEB	3	43	Z	
I 2008	ITO	2 VÁF	2	30	K	
J 2008	Nephrológia	6 VÁF	6	32	N	ST 15
K 2008	NITO	2 VÁF, 1 SEB	3	24	KP016	

ESBL-KP: Extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*
(széles-spektrumú béta- laktamáz termelő *Klebsiella pneumoniae*)

MLST: multilocus sequence typing (multi-lókuszos szekvencia tipizálás)

ST: szekvencia típus

PFGE: pulzálatott mezejű gélelektroforézis

ITO: intenzív terápiás osztály; NITO: neonatális intenzív terápiás osztály

VÁF: véráramfertőzés; SEB: sebfertőzés; PN: pneumónia; HÚTI: húgyúti fertőzés

* Forrás: Damianova I, Tóth Á, Hajbel-Vékony G, Tirczka T, Pásztai J, Füzi M. (2009) ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* Nemzeti PFGE adatbázisa. *Infektol Klin Mikrobiol*, 16: 24-28.

** Forrás: Damjanova I, Tóth Á, Pásztai J, Hajbel-Vékony G, Jakab M, Berta J, Füzi M. (2008) Expansion and countrywide dissemination of ST 11, ST 15 and ST 147 ciprofloxacin-resistant CTX-M-15 type β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005-the new 'MRSA'?. *J Antimicrob Chemother*, 62: 978-985.

4.4. Értékelés

Egy országos vizsgálatban – az ESBL-termelő KP és nem ESBL-termelő KP véráramfertőzések kockázati tényezőinek statisztikai elemzésével – először azonosítottuk az ESBL-termelő enzimek akvirálásának szignifikáns rizikótényezőit, melyek a következők voltak: krónikus légúti betegség, malignus betegség, több mint két krónikus megbetegedés, immunszuppresszív terápia, előzetes antibiotikum terápia és az egy éven belüli kórházi ellátás. Számos tanulmány eredményei szerint az előzetes antibiotikum terápia, az egy éven belüli kórházi ellátás, több mint két krónikus megbetegedés, az invazív eszközök alkalmazása és az intenzív terápiás osztályon történő ápolás szignifikáns rizikótényezőknek bizonyultak az ESBL-termelő enzimek akvirálására vonatkozóan (73,74,77,82-84). Jelen tanulmányban, az invazív eszközök használati aránya, valamint az intenzív terápiás osztályon történő ápolás, mindkét vizsgált csoportban magas arányban fordult elő, de az ESBL-KP és KP véráramfertőzések közötti különbség nem volt szignifikáns. Néhány tanulmány eredményei szerint viszont nem voltak szignifikáns különbségek az ESBL pozitív illetve negatív véráramfertőzések kockázati tényezői között (76,85).

A nyers halálozás kockázata 2,5-ször, a fertőzéssel összefüggő halálozás kockázata 5-ször, a helyes terápia késésének kockázata 3,4-szer nagyobb az ESBL-KP véráramfertőzés során, mint a KP véráramfertőzések esetében. A közlemények többségében az ESBL-KP okozta véráramfertőzés jelentősen súlyosabb, magasabb letalitású infekciókat okozott a nem ESBL-KP okozta véráramfertőzésekhez képest (74,77-82).

Eredményeinkből kiemelendő, hogy a pneumónia vagy a sebfertőzés együttes jelenléte a véráramfertőzéssel szignifikáns kockázati tényezőnek bizonyult mind a nyers halálozás, mind pedig a fertőzéssel összefüggő halálozás során. Ezen esetekben a véráramfertőzés a primer fertőzés szövődménye volt (szekunder véráramfertőzés) és súlyosabbnak bizonyult.

Néhány tanulmány arról számol be, hogy az ESBL-termelő kórokozók által okozott fertőzésekben hosszabb volt a gyógyulási idő illetve a fertőzést követő kórházi bennfekvés (74,81,83). Jelen vizsgálatban az ESBL-termelő KP által okozott véráramfertőzések medián kórházi bennfekvési ideje a fertőzést követően rövidebb volt, mint a KP véráramfertőzések esetében. A meglepő eredmény miatt feltételeztük, hogy

az ESBL-KP véráramfertőzések esetében a gyakoribb korai halálozás (5 napon belüli) miatt lehet rövidebb a fertőzést követő bennfekvési idő. Hipotézisünket a statisztikai elemzés alátámasztotta; az ESBL-KP véráramfertőzéseknél szignifikánsan gyakoribb volt a korai halálozás a nem ESBL-KP kontrollokhoz viszonyítva. Mindez bizonyára összefügg azzal is, hogy az ESBL-KP véráramfertőzések esetében a betegek szignifikánsan gyakrabban nem kapták meg 48 órán belül a helyes antibiotikum terápiát. A 2005. év előtt Magyarországon kizárólag koraszülött osztályokon fordultak elő ESBL-KP járványok. 1998 és 2004 között, 4 SHV típusú ESBL-KP járvány került bejelentésre neonatális intenzív terápiás osztályokról (93). 2005-ben, és az ezt követő években, megjelentek és nagymértékben elterjedtek a CTX-M-15 típusú ESBL-KP epidémiás és endémiás klónok, melyek számos sporadikus fertőzést, halmozódást és nosocomialis járványt okoztak a felnőtt betegek körében (53,94).

Eredményeink szerint 2005 és 2008 között az ESBL-KP törzsek által okozott járványok túlnyomó többségben a felnőtt osztályokon fordultak elő (71,4%), de továbbra is előfordultak a koraszülött osztályokon is. A felnőtt betegeket érintő járványokra jellemző volt a magasabb megbetegedési arány, a hosszab időtartam és a halálozási arány 6,9-szer magasabb volt a koraszülött osztályon lezajlott járványokhoz képest.

A járványok 43%-ában a fertőző forrás ismeretlen maradt. Ez az arány, sajnálatos módon, összhangban van a nemzetközi irodalomban közölt adatokkal (75). A kontaminált haemodializáló folyadék, mely közös terjesztő tényezőnek bizonyult az egyik járványban, súlyos higiénés hiányosságokra hívja fel a figyelmet. Néhány közlemény beszámol közös terjesztő tényezőkből kiinduló járványokról, mint például kontaminált légúti leszívó katéterek, ultrahang vizsgálathoz alkalmazott gél, több beteg esetében használt infúziók illetve a műtőasztal szélének szennyeződése (94-97). Az a tény, hogy az összes járványban jelen volt a kontakt terjedési mód, kiemeli a kézhigiénés gyakorlat javításának szükségességét Magyarországon. Három járványban a környezeti mintákból is azonosították a járványt okozó törzset, amely az indirekt kontakt terjedési módot támasztja alá, és hangsúlyozza a helyes felület- és eszközfertőtlenítés jelentőségét. A kontaktok szűrésének és a járványos időszak alatt alkalmazott heti rutinszerű szűréseknek döntő szerepe van a fertőzés terjedésének megfékezésében. Sajnálatos módon, az enterálisan kolonizáltak számára nincs

dekolonizációs lehetőség, így a járványt okozó törzssel kolonizált ápoltak vagy dolgozók további fertőző források lehetnek és hozzájárulhatnak a járványok időbeni elhúzódásához.

A szigorú infekciókontroll intézkedések, beleértve az aktív surveillance mintavételezést, a kontakt izoláció szabályainak alkalmazását a fertőzött és kolonizált betegek ellátásában, a magas kézhigiénés compliance illetve a helyes helyi antibiotikum alkalmazás szignifikánsan csökkentheti a nosocomialis fertőzések számát és megelőzheti a járványok kialakulását (99).

Jelenleg nem világos, mi az oka annak, hogy a koraszülött osztályokon előfordult járványokat az SHV típusú ESBL-KP törzsek okozták, míg a felnőtt osztályokon előfordult járványokat kizárólag CTX-M termelő törzsek okozták. Feltételezhető, hogy közreműködő szerepe van a két betegcsoport közötti eltérő antibiotikum alkalmazásnak, valamint annak, hogy a két betegcsoport között nincs áthelyezés.

Az SHV típusú ESBL-KP törzsekkel ellentétben, a CTX-M típusú ESBL-termelő KP törzsek szinte mindegyike a fluoroquinolon rezisztens. A fluoroquinolonok gyakran alkalmazott antibiotikumok a felnőtt osztályokon, viszont egyáltalán nem alkalmazzák az újszülötteknél. Ilyen formában a fluoroquinolonok széles körű alkalmazása a felnőtt betegeknél elősegítheti a CTX-M típusú törzsek elterjedését. Továbbá ismert tény, hogy 2005 előtt az SHV termelő Klebsiellák fordultak elő gyakrabban Magyarországon és okoztak járványokat a koraszülött osztályokon, illetve ritkán sporadikus fertőzéseket a felnőtt intenzív terápiás osztályokon (53,93,94). Elképzelhető, hogy a fluoroquinolonok alkalmazása a felnőtt intenzív terápiás osztályokon hozzájárult a fluoroquinolon érzékeny SHV termelő törzsek kiszorításához, és elősegítette a CTX-M termelő ESBL-KP törzsek elterjedését, melyek egyre gyakrabban okoznak fertőzést és/vagy kolonizációt ezen osztályokon. Ugyanez nem áll fenn a koraszülött osztályokon, ott továbbra is az SHV termelő ESBL-KP törzsek okozzák a sporadikus fertőzéseket és a járványokat. Tekintettel arra, hogy a perinatális és felnőtt ITO-k között nincs betegáthelyezés, a CTX-M törzsek jelenleg nem jelentek meg a koraszülöttek körében.

Eredményeink szerint, a felnőtt osztályokon – többségében ITO-kon – lezajlott ESBL-KP járványokban a fertőzések sokkal súlyosabbak, mint a koraszülötteknél. Mindezt alátámasztja a 6,9-szer magasabb halálozási arány a felnőtt ESBL-KP járványokban. Nincs arra vonatkozó adat, hogy az SHV termelő Klebsiellák kevésbé

lennének virulensek, mint a CTX-M termelő klebsiellák. A legvalószínűbb magyarázat, hogy a felnőtt intenzív terápiás osztályokon ápoltságú betegek fogékonyabbak a súlyos szisztémás fertőzésekre, melyek nehezen kezelhetők. A felnőtt ITO-kon magasabb az invazív eszközök használati aránya és az operált betegek száma a perinatális intenzív osztályokhoz viszonyítva, amely önmagában rizikófaktor a súlyos fertőzések akvirálására.

Az eredmények alátámasztják az ESBL-KP véráramfertőzések klinikai és járványügyi jelentőségét, amelyek esetében a nyers halálozási arány, a fertőzéssel összefüggő halálozási arány és a megfelelő terápia késése szignifikánsan magasabb a nem ESBL-KP véráramfertőzésekhez képest. Kiemelt jelentősége van a primer infekciók (pneumónia, sebfertőzés) felismerésének és helyes kezelésének, melyek megelőzhetik a súlyosabb és magasabb letalitású szekunder szepszisek kialakulását.

Az ESBL-KP okozta járványok súlyos, magas halálozási aránnyal járó és hosszan tartó járványok. Jelentős eltérés van úgy a járványügyi, mint a molekuláris jellemzők tekintetében a koraszülöttek körében illetve a felnőtt betegek körében, elsősorban az ITO-n lezajlott járványokban. A járványok együttes epidemiológiai és a molekuláris biológiai vizsgálata és elemzése hozzáadott értéket jelent, melyet célszerű folytatni és bővíteni.

Az ESBL-KP klinikai és járványügyi jelentősége miatt szükséges az előfordulási gyakoriságának visszaszorítása illetve kialakulásuknak megelőzése, mely többszakmász feladat. Szükséges a klinikus ébersége és gyanúja a fertőzések felismerésében, a rizikócsoportba tartozó betegek célzott szűrése valamint a gyors és megbízható mikrobiológiai diagnosztikai háttér a kórokozó azonosításhoz. A kockázati tényezők ismerete hozzájárul a rizikócsoportba tartozó betegek azonosításához, a súlyos fertőzések időben történő felismeréséhez és helyes kezeléséhez, ami javítja a gyógyulási esélyt. Az időben bevezetett és helyes infekciókontroll intézkedések révén megelőzhető a kórokozó terjedése és a járványok kialakulása, mely összességében javítja a betegellátást és a betegbiztonságot.

5. Megbeszélés

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) meghatározása szerint a betegbiztonság azt jelenti, hogy az egészségügyi ellátás során a betegek nincsenek kitéve indokolatlan vagy potenciális ártalomnak. A modern orvostudomány kétségbevonhatatlan vívmányai ellenére egyre inkább nyilvánvaló, hogy az egészségügyi beavatkozások néha megelőzhető károsodást okozhatnak a betegeknek. A betegbiztonság a világ valamennyi egészségügyi rendszerében egyre nagyobb figyelmet követel. Az infekciókontroll a betegbiztonság egyik alapvető eleme, és az egyik legfontosabb komponense a WHO által 2004-ben meghirdetett „Betegbiztonsági Világszövetség” (World Alliance for Patient Safety) elnevezésű programnak. A szövetség célja a betegbiztonságot szolgáló gyakorlatok és politikák fejlesztése és alkalmazása a WHO összes tagállamában. A Betegbiztonsági Világszövetség program egyik fő eleme a „Felhívás a betegellátás globális biztonságáért” (Global Patient Safety Challenge) című alprogram. Az alprogram első témája a „Tiszta ellátás biztonságosabb ellátás” (Clean Care is Safer Care), melyben felhívja a figyelmet a kézhigiéne és a helyes infekciókontroll gyakorlat jelentőségére a nosocomialis fertőzések megelőzésében.

Pittet szerint a surveillance tevékenység a 21. században is a nosocomialis fertőzések megelőzésének elsődleges eszköze marad, viszont szükségessé vált a surveillance komponensek bővítése (13). A multirezisztens kórokozók globális terjedése miatt elengedhetetlen lett a jelentős nosocomialis kórokozók rezisztencia viszonyainak nyomon követése, illetve a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések surveillance-a. A klasszikus eredmény-orientált nosocomialis surveillance-nak ki kell egészülnie a folyamatindikátorokat is magába foglaló surveillance-al. Az utóbbi évtizedben kiemelt szerepet kapott a surveillance összes eredményei (fertőzési arányok, rezisztencia viszonyok, folyamat indikátorok) alapján tervezett multimodális intervenció, és az intervenció hatásának a mérése (13,14).

A nosocomialis surveillance továbbra is az infekciókontroll programok alapját képezi, viszont egyforma hangsúllyal kell megjelenie a programban a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések monitorozásának, az antibiotikum rezisztencia surveillance-nak és az antibiotikum felhasználás standardizált monitorozásának. Mindezek együttes értékelése és figyelembevétele szükséges az infekciókontroll stratégia kialakításában. A nosocomialis surveillance kivitelezése során a fertőzési

arányok monitorozásán túl, célszerű a bizonyítékokon alapuló nosocomialis fertőzések megelőzésére szolgáló ajánlások illetve irányelvek betartásának mérése és számszerűsítése (folyamatindikátorok). Az eredmény mérése (fertőzési arány) még mindig „gold standardnak” minősül (13,14).

Az USA CDC-NNIS példáján a 90-es években számos európai országban alakítottak ki országos nosocomialis surveillance rendszert, és érték el eredményeket a fertőzési arányok csökkentésében (26-30,42,71,72,100-102).

Figyelembe véve a multirezisztens kórokozók által okozott speciális infekciókontroll problémákat, úgy az Amerikai Egyesült Államok, mint néhány európai ország országos surveillance rendszere az utóbbi években új modulokkal bővült, melyek a multirezisztens kórokozók gyakoriságát illetve az általuk okozott fertőzéseket is monitorozzák (26-30,32,102).

Az utóbbi években az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésekkel kapcsolatos információk néhány országban – politikai és lakossági nyomás eredményeként – jelentéskötelesek, és elérhetők a lakosság számára. Ez a helyzet áll fenn az Amerikai Egyesült Államok államainak többségében, az Egyesült Királyságban és Franciaországban (13,102). Az Egyesült Államokban a fertőzési arányok nyilvánosságra hozatalán túl meghirdették a zéró tolerancia elvet, mely alapján szigorúan mérni és dokumentálni kell a nosocomialis fertőzések megelőzéséről szóló evidenciákon alapuló irányelvek betartását (103).

Az Egyesült Királyságban, tekintettel az MRSA fertőzések drámai emelkedésére, 2001-től kezdődően elrendelték az MRSA által okozott véráramfertőzések kötelező jelentését. Az enterococcusok magas vancomycin rezisztenciájára való tekintettel 2003-ban elrendelték a vancomycin rezisztens enterococcus (VRE) okozta véráramfertőzések jelentését. 2004-től kezdődően kötelezően jelentendők a *Clostridium difficile* okozta súlyos fertőzések, és egy évben legalább 3 hónapig kell sebfertőzés surveillance-t végezni az ortopédiai műtéteknél (csípő- és térdprotézis beültetés, fraktúra nyílt repozíciója). A nosocomialis fertőzések megelőzése, arányainak csökkentése, valamint a multirezisztens kórokozók visszaszorítása kormányzati prioritás lett az Egyesült Királyságban. Minden kórházba infekciókontroll igazgatót jelölnek ki, aki igazgatói szinten irányítja a helyi infekciókontroll programot. Az országos és helyi intézkedéseket nagyon jó eredmények követték: az MRSA véráramfertőzések száma 2004-2008 között

mintegy 50%-kal csökkent, a VRE véráramfertőzések és a *Clostridium difficile* súlyos fertőzések száma 2006 és 2008 között 10%-kal csökkent, a csípő- és térdprotézis műtéteknél pedig szignifikáns sebfertőzési arány csökkenést értek el 2004 és 2008 között.

Jelenleg a legdinamikusabban fejlődő és legtöbb modullal rendelkező országos nosocomialis surveillance rendszer Németországban működik: Krankenhaus Infektion Surveillance System (KISS). A német surveillance rendszernek 7 modulja van: intenzív terápiás osztályok és neonatális intenzív terápiás osztályok eszközhasználattal összefüggő fertőzései, onkohematológiai osztályok surveillance-a, sebfertőzés surveillance, nem intenzív osztályon fekvő betegek centrális érkatéter és húgyúti katéterrel összefüggő fertőzések, ambuláns műtéteket követő sebfertőzés surveillance és MRSA surveillance (100).

A CDC 2001-ben közölte a járványügyi surveillance értékeléséről szóló irányelvet (104). A sikeres és eredményes surveillance hálózatnak a következő tulajdonságokkal kell rendelkeznie: egyszerűség és flexibilitás, elfogadottság és reprezentativitás, időszerűség és stabilitás, valamint az, hogy képzések és visszacsatolás révén biztosítsa az adatok magas minőségét. Jelenleg a németországi az egyedüli nosocomialis surveillance hálózat, amely értékelte nosocomialis surveillance rendszerét az említett irányelv szerint (100). A német nosocomialis surveillance rendszer minden kritériumnak megfelel, és sikerét a következőképpen foglalja össze: nagyon szoros kapcsolatot tart fenn a résztvevő kórházakkal, a rendszeres oktatáson és visszacsatoláson túl konzultációkat és tapasztalatcserét is szerveznek a kórházak számára. Időközönként mérlegelik a rendszer bővítését (eredetileg ITO és sebfertőzés modullal indult). Validációs vizsgálatot végeztek, melyekkel bizonyították az adatok magas minőségét, és a megalakulásától számított 3 év elteltével minden modulban szignifikáns fertőzési arány csökkenést értek el. A német nosocomialis surveillance rendszer példaértékű Magyarország számára is.

Tekintettel arra, hogy az Európai Unió tagállamaiban nagy különbségek vannak a betegbiztonság és az infékciónkontroll területén, és az országok kevesebb, mint a fele rendelkezik országos infékciónkontroll programmal, illetve országos nosocomialis surveillance hálózattal, szakértői egyeztetést követően, 2009-ben megjelent a „Tanács Ajánlása az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzését és ellenőrzését

is magában foglaló betegbiztonságról” (105). A Tanács ajánlja a tagállamoknak, hogy dolgozzanak ki és hozzanak létre nemzeti programokat a betegbiztonságra, illetve az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésére vonatkozóan. Rendelkezzenek továbbá standardizált nemzeti nosocomialis surveillance rendszerekkel, vegyenek részt az ECDC nosocomialis surveillance hálózatában, hajtsanak végre megelőző intézkedéseket az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések visszaszorítása érdekében, erősítsék meg a kórházi infekciókontroll tevékenységet, és bővítsék az egészségügyi dolgozók infekciókontroll oktatását, illetve képzését. Az ajánlás célja, hogy megerősítse a tagállamok az iránti elkötelezettségét, hogy a betegbiztonságot nemzeti közegészségügyük egyik kiemelt fontosságú célkitűzésévé tegyék.

Magyarország a 2004-ben megalakult Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszerével, valamint a HELICS Európai surveillance hálózatban való részvétellel, ebből a szempontból megfelel az ajánlásnak. Kevés európai ország rendelkezik ilyen sokmodulos nemzeti nosocomialis surveillance rendszerrel, mint hazánk. Megalakulásától monitorozza a sebfertőzéseket, ITO és neonatális intenzív terápiás osztályok eszközhasználatával összefüggő fertőzéseit, a teljes kórházra kiterjedő véráramfertőzéseket és a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzéseket, továbbá a nosocomialis járványokat. Az NNSR időközben 2007-től bővült az egynapos sebészeti sebfertőzés surveillance-ával, mely a német rendszert követi, és 2009-től a HELICS ITO is választható modul lett az NNSR-be.

Az NNSR-ben megalakulásától kezdve folyamatosan nő a résztvevő kórházak száma, ami azt jelenti, hogy egyre több kórház tekinti fontosnak a surveillance tevékenységet, a helyi nosocomialis fertőzési arányok meghatározását és összehasonlítását az országos referencia adatokkal.

A hazai sebfertőzés surveillance 2004 és 2006 közötti eredményeit összehasonlítottuk az CDC-NNIS és az európai HELICS eredményeivel. A hazai és USA sebfertőzési arányok összehasonlítása nem mutatott szignifikáns különbségeket, kivéve csípőprotézis műtéteknél, ahol a hazai sebfertőzési arány szignifikánsan magasabb volt. Az európai HELICS sebfertőzés surveillance-ban az epeműtétek, császármetszések és vastagbélműtétek hazai kumulatív sebfertőzési incidenciái közel álltak az európai medián sebfertőzési arányokhoz, illetve a csípőprotézis műtétek kumulatív sebfertőzési incidenciája ebben az összehasonlításban is kiugróan magas volt

és megegyezett az európai érték 75%-os percentilisével. A kórházak felé történő visszacsatolásban felhívtuk a figyelmet a csípőprotézisek magas fertőzési arányára, és a sebfertőzések megelőzéséről szóló irányelvek betartására. Mindez hozzájárult ahhoz, hogy a csípőprotézis műtétek éves országos sebfertőzési aránya 2008-ban 50%-kal csökkent a 2005. évi sebfertőzési arányhoz képest. Térdprotézis műtéteknél a surveillace első két évében szintén kiugróan magas volt az országos sebfertőzési arány, amely 2008-ra szignifikánsan csökkent. Az említett két műtéti típusban a kórházak surveillance tevékenysége hozzájárult a sebfertőzések arányainak csökkenéséhez. A többi műtéti típusban tapasztalt évente változó, nem egyértelmű trendet mutató sebfertőzési arányok részben azzal magyarázhatók, hogy a különböző surveillance időszakokban különböző kórházak, különböző esetösszetételű betegekkel vettek részt, és a magasabb rizikó csoportba tartozó betegeknek magasabb fertőzési arányaik voltak. Erősíteni kell azt, hogy a surveillance tevékenység során az infekciókontroll szakemberek monitorozzák a bizonyítékokon alapuló sebfertőzések megelőzéséről szóló irányelv betartását, és tegyenek lépéseket a hiányosságok kiküszöbölésére (106).

Az intenzív osztályok centrális érkatéterrel összefüggő fertőzések éves medián értékei 2005-2008 között évente csökkentek. A 2008. évi medián érték 45%-kal, szignifikánsan alacsonyabb volt a 2005. évi medián értéknél. Mindez kimagaslóan jó eredmény, viszont a 2008-as arány még mindig jelentősen magasabb az európai medián értéknél. A centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések megelőzéséről szóló nemzetközi ajánlások és irányelvek bizonyítékokra alapulnak, és meghatározzák a centrális katéter szúrása előtt, szúrása közben és a katéter ápolása során alkalmazandó helyes gyakorlatot (107-111). A nemzetközi irodalom alapján 2009-ben magyarul is megjelentek a centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések megelőzéséről szóló ajánlások, melyben a helyes infekciókontroll gyakorlat mellett megtalálhatók a teljesítmény méréséről szóló folyamat- és eredményindikátorok is (112). A magyar nyelvű ajánlás lehetőséget ad a kórházak számára a centrális vénás katéter szúrásával illetve ápolásával kapcsolatos helyi gyakorlat felülvizsgálatára és javítására az ajánlások tükrében. A folyamatindikátorokkal mérhető az ajánlások betartása.

Az NNSR eredményei és a nemzetközi összehasonlítás alátámasztják azt a tényt, hogy a hazai nosocomialis surveillance rendszer értékes és minőségi adatbázis.

1998-ban Európában, Koppenhágában tartották az antibiotikum rezisztencia terjedésének veszélyéről szóló első konferenciát, melynek eredményeként megjelentek a

„Koppenhágai Ajánlások”. A Koppenhágai Ajánlások felhívják a figyelmet az antibiotikum rezisztencia globális problémájára, és cselekvésre szólítják fel a tagállamokat a probléma megfékezése érdekében (113). A konferenciát követően az Európai Bizottság kidolgozott egy átfogó közösségi stratégiát az antimikrobiális rezisztencia (AMR) leküzdésére, melyet – széles körű egyeztetést követően – az Európai Unió egészségügyi miniszterei elfogadtak, és megjelentek „A Tanács Ajánlásai az antimikrobiális szerek körültekintő alkalmazásáról a humán gyógyászatban” (114). Mindamellett, hogy számos tagállamban nemzeti stratégiák és akciótervek születtek az antibiotikum rezisztencia visszaszorítása érdekében, az elmúlt évtizedben az antibiotikum rezisztens kórokozók előfordulási gyakorisága Európa legtöbb országában nőtt, és egyre súlyosabb közegészségügyi veszélyt jelent (46,49). Vannak pozitív példák is, mint Franciaország, Belgium, Szlovénia, Csehország, Svédország, Hollandia, Egyesült Királyság, ahol nemzeti AMR stratégiák révén jelentős eredményeket értek el, elsősorban az MRSA visszaszorítása tekintetében. Az említett országokban alkalmazott nemzeti stratégiák követendő példát jelentenek a tagországok számára (115).

Az elmúlt években egész Európában folyamatosan és aggasztó módon nő az ESBL-termelő Enterobacteriaceae előfordulási gyakorisága úgy az *Escherichia coli*, mint a *Klebsiella pneumoniae* tekintetében (46,48,49,52). Az ESBL-termelő *Escherichia coli* és *Klebsiella pneumoniae* előfordulása országonként különböző, viszont mindkét kórokozó esetében megfigyelhető a CTM-M béta-laktamáz enzim előretörése és dominanciája (49). Ezt Canton és mtsai CTX-M pandémiának nevezik (116). A CTX-M enzimet termelő törzsekre jellemző a kapcsolt rezisztencia aminoszteroidra, tetracyclinre, sulfonamidra és fluoroquinolonra. Mindez súlyos terápiás gondokat okoz. A CTX-M termelő *E.coli* előfordulása nem csak nosocomialis környezetben magas, Nyugat-Európában már a közösségben is emelkedő számban okoz húgyúti infekciókat és uroszepsziseket, sőt izolálták háziállatokban, vadmadarakban, otthoni kedvenc állatokban, élelmiszerekben és csatornáknál is (49,116). A CTX-M *Klebsiella pneumoniae* jelenleg elsősorban nosocomialis kórokozó, viszont a gyakori és hosszan tartó gastrointestinális kolonizáció miatt fennáll a közösségi terjedés veszélye is (49).

Magyarországon 2005-től kezdődően történt meg a CTX-M-15 ESBL-termelő KP robbanásszerű terjedése, és azóta számos nosocomialis járványt, halmozódást és sporadikus fertőzéseket okozott (53).

Az ESBL-KP világszerte okozott súlyos, hosszan tartó, nehezen felszámolható és költséges járványokat (117). Az intenzív infekciókontroll tevékenység révén – mely magába foglalja a rizikócsoporthoz tartozó páciensek felvételi szűrését, külön kórterembe történő elhelyezését, a kontakt izolációs szabályok betartását – megelőzhető a kórokozó terjedése illetve a járványok kialakulása, és mindez költséghatékony. Amennyiben az infekciókontroll kiegészül a helyes antibiotikum politikával, az eredmények jelentősen javulnak (118). A hazai ESBL-KP véráramfertőzések vizsgálatának eredményei és az általuk okozott nosocomialis járványok felhívják a figyelmet az ESBL-KP klinikai és járványügyi jelentőségére. Szükséges és sürgető mindent megtenni annak érdekében, hogy megállítsuk, illetve visszaszorítsuk az ESBL-KP fertőzések drámai emelkedését. Ebben kulcsfontosságú szerepe van a helyes, körültekintő, megfontolt és lehetőleg célzott antibiotikum alkalmazásnak, hiszen az antibiotikumokkal szemben mutatott rezisztencia globálisan együtt nő az antibiotikum fogyasztással (115). Az ESBL-KP terjedésének megelőzéséhez szükséges a rizikó-populációba tartozó betegek ismerete és célzott szűrése, a megbízható és gyors mikrobiológiai háttér a kórokozó azonosításához, a megfelelő terápia mielőbbi elkezdése, és az infekciókontroll intézkedések haladéktalan bevezetése. Az antibiotikumok hatásosságának megtartása, a súlyos nosocomialis fertőzések kezelésének eredményessége, az antibiotikum rezisztencia és a nosocomialis fertőzések arányainak csökkentése határozott és többszakmás fellépést igényel, melyben egyaránt fontos szerepe van a klinikusnak, az infektológusnak, a mikrobiológusnak és a kórházi epidemiológusnak.

Az antibiotikum rezisztencia csökkentés elsődleges módszereinek az antibiotikumok meggondolt és szakszerű alkalmazását, valamint a helyes és hatékony infekciókontrollt kell tekintenünk. A bakteriális rezisztencia és a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések visszaszorítása érdekében szükséges, hogy az egészségügyi ellátás minden szintjén az antibiotikum felírás megfontolt és helyes legyen. Országos és kórházi szinten meg kell erősíteni a mikrobiológiai vizsgálatokon alapuló antibiotikum rezisztencia surveillance-t, a nosocomialis fertőzések arányainak és kockázati tényezőinek megismerésére szolgáló nosocomialis surveillance-t és az antibiotikum felhasználás surveillance-t. A nosocomialis surveillance során célszerű a folyamat indikátorok monitorozása is. Az említett surveillance-okból keletkező információk együttesen alapozzák meg az infekciókontroll stratégiát, amely középtávon sikereket hozhat a nosocomialis fertőzések arányainak csökkentésében, illetve az antibiotikum rezisztencia visszaszorításában.

6. Következtetések – új eredmények

1. 2004 és 2006 közötti hazai epeműtét, császármetszés, vastagbélműtét, sérvműtét, emlőműtét és csípőprotézis műtétek NNIS rizikó-index szerint rétegzett sebfertőzési arányai összehasonlítva az USA CDC-NNIS adatokkal nem mutattak szignifikáns eltérést, kivéve a csípőprotéziseket, ahol a hazai sebfertőzési arányok jelentősen magasabbak voltak.
2. 2004 és 2006 közötti hazai epeműtét, császármetszés, vastagbélműtét és csípőprotézis műtéteket követő sebfertőzés kumulatív incidenciái közel állnak a HELICS európai medián sebfertőzés értékekhez, kivéve a csípőprotéziseket, ahol a hazai sebfertőzési arányok jelentősen magasabbak voltak és elérték az európai 75%-os percentilist.
3. A hazai sebfertőzés surveillance 2004 és 2008 közötti kumulatív sebfertőzési incidenciái a következők voltak: epeműtét: 1,21%; császármetszés: 1,45%; vastagbélműtét: 8,65%; sérvműtét: 1,90%; emlőműtét: 2,1%; vakbélműtét: 4,7%; csípőprotézis: 2,4%; és térdprotézis műtétek: 2,06%. A csípőprotézis és térdprotézis műtéteknél a sebfertőzések éves arányai évről évre csökkentek, és a 2008. évi országos sebfertőzési arányok szignifikánsan alacsonyabbak voltak a 2005-ös értékeknél. A többi műtéti típusban az éves sebfertőzési arány évente változó volt, jelenleg nem mutat egyértelmű trendet, és összefügg a betegösszetétel változásával.
4. Az intenzív terápiás osztályok centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések országos medián értékei 2005 és 2008 között évente csökkentek. A 2008. évi érték 2,7/1000 katéteres nap volt, ami és 45%-os csökkenést jelent a 2005-ös értékhez képest. A 2008. évi arány jelentősen magasabb az HELICS európai medián értéknél, amely 1,5/1000 katéteres nap. A surveillance tevékenység során mérni és növelni kell a centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzések megelőzéséről szóló ajánlások betartását a fertőzési arányok további csökkenése érdekében.
5. A sebfertőzések során minden vizsgált műtéti típusnál (epeműtét, császármetszés, vastagbélműtét, emlőműtét, sérvműtét, csípőprotézis műtét) a posztoperatív bennfekvéses idő szignifikánsan magasabb az adott műtét átlagos bennfekvéses idejénél, mely egyértelműen bizonyítja a sebfertőzések gyógyulásához szükséges hosszabb ápolási időt, és többletköltséget a kórházak számára.

6. A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer (NNSR) eredményei valamint a nemzetközi összehasonlítás adatai alátámasztják azt a tényt, hogy a hazai nosocomialis surveillance rendszer értékes és minőségi adatbázis. Az NNSR nosocomialis surveillance moduljai hozzájárultak a hazai nosocomialis fertőzések arányainak a csökkenéséhez, és ez által a beteg biztonság növeléséhez.
7. Az ESBL-termelő KP és nem ESBL-KP véráramfertőzések kockázati tényezőinek statisztikai összehasonlítása azonosította az ESBL-termelő enzimek akvirálásának szignifikáns rizikótényezőit, melyek a következők voltak: krónikus légúti betegség, malignus betegség, több mint két krónikus megbetegedés, immunszuppresszív terápia, előzetes antibiotikum terápia és egy éven belüli kórházi ellátás.
8. Az ESBL-KP által okozott véráramfertőzések súlyos, magas letalitású infekciók és az esetek közel felében több mint 48 órát késett a megfelelő antibiotikum terápia. A nyers halálozás kockázata 2,5-ször, a fertőzéssel összefüggő halálozás kockázata 5-ször, a helyes terápia késésének kockázata 3,4-szer volt nagyobb az ESBL-*Klebsiella pneumoniae* véráramfertőzések során, mint a *Klebsiella pneumoniae* véráramfertőzések esetében. Az eredmények alátámasztják az ESBL-KP klinikai jelentőségét.
9. Az ESBL-KP okozta járványokra jellemzők a súlyos kórformák (véráramfertőzések, pneumóniák, sebfertőzések), a magas halálozási arány (36,9%), továbbá a hosszú időtartam (medián 46 nap, szórás 22-116). Jelentős eltérés van úgy a járványügyi, mint a molekuláris jellemzők tekintetében a koraszülöttek körében, szemben a felnőtt betegek körében – elsősorban az ITO-n – lezajlott járványokban. A felnőtt járványokban a halálozási arány 6,9-szer volt magasabb, mint a koraszülött osztályokon lezajlott járványokban. A koraszülöttekre az SHV ESBL-KP volt jellemző, és minden járványt más genetikai klón okozott, míg a felnőtt járványokat kizárólag a fluoroquinolon rezisztens CTX-M ESBL-KP jellemezte, és ezen belül a járványok felét epidémiás klónok okozták. Az eredmények alátámasztják az ESBL-KP járványügyi jelentőségét.
10. Az ESBL-KP fertőzések arányainak visszaszorítása illetve megelőzése többszakmás feladat. Szükséges a klinikus ébersége és gyanúja a fertőzések felismeréséhez, a gyors és megbízható mikrobiológiai diagnosztikai háttér a kórokozó azonosításához, mely elősegíti a helyes antibiotikum terápia időbeni elkezdését, és a terjedést

megakadályozó infekciókontroll intézkedések azonnali bevezetését. A kockázati tényezők ismerete hozzájárul a rizikócsoportha tartozó betegek azonosításához, ezáltal a fertőzések korábbi felismeréséhez, javítva a gyógyulási esélyt. A helyes infekciókontroll gyakorlat révén megelőzhető a kórokozók terjedése és a járványok kialakulása. Az antibiotikum rezisztencia csökkentés elsődleges módszereinek az antibiotikumok meggondolt és szakszerű alkalmazását, valamint a helyes és hatékony infekciókontrollt kell tekintenünk.

11. A véráramfertőzések, a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések, valamint a járványok adatbázisa és azok elemzése fontos információkat szolgáltatnak a klinikusok és az infekciókontrollban érintett szakmák részére. Jelzik azokat a rizikótényezőket és eredményeket, melyek figyelembevétele gyakorlati hasznot jelent a megelőzésben és a terápiában.

7. Összefoglalás

Az elemzések az Országos Epidemiológiai Központ Kórházi járványügyi osztályán működő Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer adataiból készültek.

Az értekezés fő céljai a következők:

1. A hazai sebfertőzés surveillance 2004-2006 közötti adatainak nemzetközi összehasonlítása a CDC-NNIS és európai HELICS adatokkal. Hazai éves sebfertőzési arányok és trendek meghatározása 8 műtéti típusban 2005-2008 között.
2. A hazai centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések éves medián értékének meghatározása, a trendek nyomon követése 2005 és 2008 között, valamint az értékek összehasonlítása az európai HELICS medián értékkel.
3. ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* és nem ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* véráramfertőzések rizikótényezőinek és kimenetelének vizsgálata 2005 és 2008 között.
4. ESBL-KP járványok epidemiológiai és molekuláris jellemzése 2005 és 2008 között.

Az értekezés fő következtetései a következők:

1. Az epeműtétek, császármetszések, vastagbélműtétek, sérvműtétek és emlőműtétek hazai sebfertőzés arányai és a nemzetközi adatok között nem volt jelentős eltérés, míg csípőprotézis műtéteknél a hazai arány jelentősen magasabb volt. A csípő-protézisek és térdprotézisek éves sebfertőzési arányai 2008-ban szignifikánsan csökkentek a 2005. évi arányokhoz viszonyítva. A többi műtéti típus éves sebfertőzési aránya évente változó.
2. Az intenzív terápiás osztályok centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések országos medián értékei 2005 és 2008 között évente csökkentek, 4 év alatt mintegy 45%-kal. A 2008. évi medián érték így is jelentősen magasabb az európai medián értéknél.
3. Az ESBL-KP véráramfertőzések során a nyers halálozás kockázata 2,5-ször, a fertőzéssel összefüggő halálozás kockázata 5-ször, a helyes terápia késésének kockázata 3,4-szer volt nagyobb, mint a KP véráramfertőzések esetében.
4. Az ESBL-KP okozta járványokra jellemzők a magas letalitás (36,9%), valamint a jelentős eltérés a koraszülöttek körében, illetve a felnőtt betegek körében lezajlott járványok között. A felnőtt járványokban a letalitás 6,9-szer volt magasabb, mint a koraszülött osztályokon lezajlott járványokban. A koraszülöttekre az SHV ESBL-KP volt jellemző, és minden járványt más-más genetikai klón okozott, míg a felnőtt járványokat kizárólag a fluoroquinolon rezisztens CTX-M ESBL-KP-k okozták, és ebből a járványok felét epidémiás klónok okozták.

Summary

The study analysed data of the National Nosocomial Surveillance System of Hungary, operated at the Department of Hospital Epidemiology of the National Center for Epidemiology.

The aims of the study were:



1. To compare our surgical site infection (SSI) data with CDC-NNIS and European HELICS surgical site infection data between 2004-2006 and to determine yearly SSI rates and trends for 8 surgical procedures between 2005-2008.
2. To determine the yearly median central venous catheter-associated bloodstream infection (CVC-BSI) rates, follow up trends between 2005-2008 and to compare our data with the European HELICS median CVC-BSI rate.
3. To investigate risk factors for and outcomes of bloodstream infections caused by ESBL-producing and by ESBL-non-producing *K. pneumoniae* between 2005-2008.
4. Epidemiological and genetic characterization of ESBL-KP outbreaks between 2005-2008

Main conclusions:

1. There were no significant differences between our SSI data for cholecystectomy, colon surgery, caesarean section, herniorrhapy and mastectomy compared to NNIS and HELICS data, while SSI rate for hip prosthesis was significantly higher. Significant reductions of SSI rates were observed in 2008 for hip and knee prosthesis in comparison with data of 2005. There were no clear trends in the other surgical procedures.
2. There was a downward trend in the yearly median CVC-BSI rates between 2005 and 2008. Data of 2008 showed a 45% reduction compared to data of 2005. In 2008 the median rate was still significantly higher than the European median CVC-BSI rate.
3. BSIs caused by ESBL-KP were associated with a 2.5-fold higher risk of in-hospital mortality, a 5.0-fold higher risk of death related to the infection and a 3.4-fold higher risk of delay in appropriate antibiotic therapy versus BSIs caused by non ESBL-KP.
4. There were huge differences between ESBL-KP outbreaks affecting neonates versus adult patients. The mortality rate in adult outbreaks was 6,9-fold higher. The outbreaks affecting neonates were caused by SHV-type ESBL-KP and distinct genetic clones were involved, while in the adult outbreaks exclusively fluoroquinolon resistant CTX-M-type ESBL-KP occurred, half of them being epidemic clones.

8. Mellékletek

1.A melléklet. Sebfertőzés surveillance egyéni adatlapja

		Epidemiológiai felügyeleti rendszerek			
Alap adatok					
Kórház kódja					
Kórház neve					
Kórházi osztály típus	Orthopédia				
Dátum	2008.06.14				
Személyi adminisztratív adatok					
Beteg kora	64				
Beteg neme	nő				
Felvétel időpontja	2008.05.13				
Műtét időpontja	2008.05.15				
Kibocsátás időpontja	2008.05.22				
Klinikai adatok					
Első műtét kódja	KNPRO				
Második műtét kódja					
Harmadik műtét kódja					
Protézis beültetés	Igen				
Endoszkópia	Nem				
Sebkontamináció	tisztá				
Műtét kezdete	08:55				
Műtét időtartama	01:20				
Sebzárás ideje	10:15				
Sürgősség	Nem				
ASA stádium	3				
<hr/>					
Antibiotikum hatóanyag					
	Kezdete	Vége	Dózisa	Alkalmazás módja	
Cefuroxim	2008.05.15	2008.05.15	3000	iv	
<hr/>					
Fertőzési és követési adatok					
Fertőzési adatok					
Fertőzés dátuma	2008.06.29				
Fertőzés típusa	Felszíni				
Genny					
Kórokozó megnevezése	Escherichia coli				
Minta					
Követési adatok					
Utolsó kontroll dátuma					
Kontaktus típusa					
Halálozás	Nem				

1. B melléklet. Műtétek nemzetközi besorolásának listázása



Epidemiológiai felügyeleti rendszerek



<u>kód</u>	<u>megnevezés</u>	<u>leírás</u>
01	AMP	Végtag amputáció
02	APPY	Appendectomia
03	BILI	Epeút máj vagy hasnyálmirigy sebészet
04	CARD	Szívsebészet
05*	CBGD	Coronária Artéria Bypass Graft mellkas és végtagdonor bevágással
06*	CDGC*	Coronária Artéria Bypass Graft csak mellkas bevágással
07	CHOL	Cholecystectomy
08*	COLO*	Vastagbél műtét
09	CRAN	Craniotomia
10*	CSEC*	Császármetszés
11	FUS	Spinalis fusio
12	FX	Fractura nyílt repozíciója
13	GAST	Gyomor sebészet
14	HER	Herniorraphya az inguinalis, femoralis, umbilicalis sérv rekonstrukciója
15	HN	Fej-nyak sebészet
16	HYST	Abdominalis hysterectomia
17	MAST	Mastectomy
18	NEPH	Nephrectomia
19	PROS	Izületi protézis, az ízületek arthroplastikája (kivéve HPRO, KNPRO)
20	PRST	Prostatectomia
21	SD	Vékonybél sebészet
22	SKGR	Bőr átültetés
23	SPLE	Splenectomy, a lép teljes vagy részleges extirpatioja
24	THOR	Mellkas sebészet
25	TP	Szervátültetés
26	VHYS	Vaginalis hysterectomia
27	VS	Érsebészet
28	VSHN	Kamra shunt
29	XLAP	Laparotomia
30	OBL	Egyéb lymphaticus rendszer
31	OCVS	Egyéb cardiovascularis rendszer
32	OENT	Egyéb orr fül gége
33	OES	Egyéb endocrin rendszer
35	KNPRO	Térdprotézisműtét
34	HPRO	Csípőprotézisműtét
36	LAM	Laminectomy
37	Egyéb műtét	A felsoroltakon kívül elvégzett műtéti beavatkozás esetén
38	Egynapos	Egynapos sebészet: HER

2. A. melléklet. Intenzív Terápiás Osztály eszközhasználattal összefüggő fertőzések. Ápolási napok és eszközös napok

ITO 1-es kérdőív

Kórház kódja

Kórház neve

Kórházi osztály típusa

Intenzív betegellátás-ITO Központi nem oktató

Dátum

2004.12.03

ITO-n tartózkodó betegek száma

Eszközhasználati adatok

Nap	Új felvételek száma	Osztályon levő betegek száma	Urológiai katéter	Centrális katéter	Lélegeztetés
1	0	7	7	6	4
2	2	9	8	5	4
3	0	8	8	5	4
4	0	7	6	5	3
5	2	8	9	5	3
6	0	7	8	4	2
7	1	8	8	5	3
8	0	5	5	5	3
9	2	5	7	3	2
10	3	8	6	2	1
11	1	8	8	2	2
12	0	6	6	2	2
13	1	6	7	2	1
14	0	6	6	2	1
15	3	6	5	2	1
16	1	6	5	1	1
17	1	7	6	2	1
18	1	8	6	1	1
19	1	7	8	4	1
20	0	7	6	3	3
21	0	5	5	3	3
22	3	6	5	3	3
23	3	7	9	4	3
24	1	8	8	2	3
25	2	7	9	2	3
26	2	7	6	3	1
27	2	9	6	8	3
28	1	8	4	2	3
29	3	8	5	2	2
30	1	5	6	1	1
összesen	37	209	202	96	68

**2.B melléklet. Intenzív Terápiás Osztály eszközhasználattal összefüggő fertőzések.
Havi összesítő**

ITO 2-es kérdőív					
Kórház kódja					
Kórház neve					
Kórházi osztály típus	Intenzív betegellátás-ITO Központi				
Dátum	2005.03.01				
ITO fertőzési adatok					
fertőzés megnevezése	fertőzések	eszközös napok	ápolási napok	fertőzési arány	eszközhasználati arány
Lélegeztetéssel összefüggő nosocomialis pneumonia	3	63	103	0,047	0,612
Centrális intravaszkuláris katéter használatával összefüggő nosocomialis véráram fertőzés	3	84	103	0,035	0,816
Urológiai katéter használatával összefüggő nosocomialis urológia fertőzés	2	78	103	0,025	0,757
összesen	8	225	103	0,035	

3. melléklet. Teljes körű véráramfertőzés egyéni adatlapja

Beteg és kórház adatai			
Kórház neve			
Kórház kódja			
Dátum	2008.11.05		
Beteg neve			
Beteg TAJ száma	0		
Beteg kora	35		
Beteg neme	nő		
Áthelyezés/felvétel	felvétel		
Felvétel időpontja	2008.08.26		
Kórházi osztály típus	Belgyógyászat		
PIC Fertőzés	Nem		
Ha PIC anyai eredetű fertőzés, akkor a beteg súlya			
Felvételi diagnózis			
Elbocsátás időpontja	2008.09.17		
Véráram fertőzés diagnózis			
Időpontja	2008.09.09		
Primer szepszis alakult-e ki ('igen' esetén primer, 'nem' esetén szekunder)			
Szekunder fertőzés esetében a primer fertőzés megnevezése			
Laboratóriumi vizsgálattal igazolt szepszis	Igen		
Rizikótényezők felvitele			
Megnevezés			
Kemoterápia			
Neutropénia			
Centrális vénás katéter			
Immunsuppressív terápia			
Antibiotikum terápia			
Alkalmazott antibiotikumok			
Antibiotikum hatóanyag	Kezdete	Időtartama	Dózis
Fluconazol	2008.08.29	20	100
Levofloxacin	2008.09.03	7	500
Ceftriaxon	2008.09.09	2	2000
Meropenem	2008.09.10	5	3000
Amikacin	2008.09.09	5	1000

Hameoculturak felvitele

dátum		kórokozó megnevezése	
2008.09.09	Klebsiella pneumoniae		
	<i>hatóanyag</i>		<i>érzékenység</i>
	Cefotaxim	R	
	Ceftriaxon	R	
2008.09.09	Klebsiella pneumoniae		
	<i>hatóanyag</i>		<i>érzékenység</i>
	Cefotaxim	R	
	Ceftriaxon	R	

Egyéb adatok

Egyéb nos fertőzés

Halálozással összefügg

Boncolási jegyzőkönyv alátámasztja

4. melléklet. Nosocomialis járvány jelentési lapja

Nosocomialis járvány alap adatok	
Kórokozó megnevezése	Klebsiella pneumoniae (ESBL)
Kórház kódja	
Kórház neve	
Járvány típusa	Véráramfertőzés
Járvány kezdete	
Járvány vége	
Fertőzés forrása	ismeretlen
Fertőzés rezervoárja	
Ápolt exponáltak száma	18
Egészségügyi dolgozó exponáltak száma	28
Megbetegedett ápoltak	5
Megbetegedett egészségügyi dolgozók	0
Laboratóriumiilag igazolt ápoltak száma	5
Laboratóriumiilag igazolt eü. dolgozók száma	0
Intézkedések időtartama	nap
Járvány tünetei	
Halálozások száma	0
Érintett kórházi osztályok	
	Kórházi osztály típusa
Intenzív betegellátás-PIC	
Nosocomialis járvány terjedési módja	
	Járvány terjedési módja
Direkt kontaktus	
Indirekt kontaktus	
Foganatosított intézkedések	
	Intézkedés neve
Folyamatos fertőtlenítés	
Záró fertőtlenítés	
Laboratóriumi mintavétel	
Izolálás	
Nosocomialis járvány alap adatok	
Járvány leírása	

9. Irodalomjegyzék

1. Broex ECJ, van Asselt ADI, Bruggemann CA, van Tiel FH. (2009) Surgical Site infections: How high are the costs. *J Hosp Infect*, 72: 193-201.
2. Herwaldt LA, Cullen JJ, Scholt D. (2006) A prospective study of outcomes, healthcare resource utilization, and costs associated with postoperative nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27: 1291-1298.
3. Fry DE. (2002) The economic costs of surgical site infections. *Surg Infect*, 3: S37-43.
4. Coello R, Charlett A, Wilson J, Ward V, Pearson A, Borriello P. (2005) Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect*, 60: 93-103.
5. Sheng WH, Chie WC, Chen YC, Hung CC, Wang JT, Chang SC. (2005) Impact of nosocomial infections on medical costs, hospital stay, and outcome in hospitalized patients. *J Formos Med Assoc*, 104: 308-326.
6. Chen YY, Chou YC, Chou P. (2005) Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26: 219-225.
7. Dhillon R, Clark J. (2009) Infection in the intensive care unit (ICU). *Curr Anaesth Crit Care*, 20: 175-182.
8. Kilgore M, Brossette S. (2008) Cost of bloodstream infections. *Am J Infect Control*, 36: S172.e1-S172.e3.
9. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Frazer VJ. (2006) Attributable costs of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med*, 34: 2084-2089.
10. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. (1999) The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 976-981.
11. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SHL, Wilkinson WE, Sexton DJ. (1999) The impact of surgical site infections in the 1990s: Attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20: 725-730.
12. Wong ES. (1999) The price of a surgical site infection: more than just excess length of stay. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20: 722-774.
13. Pittet D. (2005) Infection control and quality health care in the new millennium. *Am J Infect Contr*, 33: 258-267.

14. Pittet D, Allegranzi B, Bertinato L, Concia E, Cookson B, Fabry J, Richet H, Philip P, Spencer RC, Ganter BWK, Lazzari S. (2005) Considerations for a WHO European strategy on health-care-associated infection, surveillance, and control. *Lancet Infect Dis*, 5: 242-250.
15. Bruke JP. (2003) Infection control - a problem for patient safety. *New Engl J Med*, 348: 651-656.
16. Howard D, Cordell R, McGowan JE Jr, Packard RM, Scott RD, Solomon SL. (2001) Measuring the economic costs of antimicrobial resistance in hospital settings: summary of the Centers for Disease Control and Prevention-Emory Workshop. *Clin Infect Dis*, 133: 1573-1578.
17. European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2008:16-38.
18. Donabedian A. Defining and measuring the quality of health care. Wenzel PR, editor. *Assessing quality health care*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1992: 41-64.
19. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP. (1985) The efficacy of infection surveillance and control programmes in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*, 121: 182-205.
20. Semmelweis IP. *Die Aetiologiae, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*. C.A. Hartleben's Verlags-Expedition, Pest, Wien und Leipzig, 1861.
21. Emori TG, Culver DH, Horan et al. (1991) National nosocomial infections surveillance (NNIS) system: description of surveillance methodology. *Am J Infect Control*, 19: 19-35.
22. Horan TC, Emori TG. (1997) Definitions of key terms used in the NNIS system. *Am J Infect Control*, 25: 112-126.
23. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP et al. (1991) Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure and patient risk. *Am J Med*, 91(Suppl 3B): 152S-7S.
24. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report, data summary from January 1992-through June 2004, issued October 2004: A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control*, 2004; 32: 470-485.
25. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC. (2008) National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. *Am J Infect Control*, 36: 609-626.

26. Gastmeier P, Geffers C, Sohr D, Dettenkofer, Daschner F, Rüdén H. (2003) Five years working with German Nosocomial Infection Surveillance System (Krankenhaus Infections Surveillance System). *Am J Infect Control*, 31: 316-321.
27. Geubbels EL, Mintjes-de Groot JA, van de Berg JM, de Boer AS. (2000) An operating Surveillance System of Surgical-Site Infections in the Netherlands: Results of the PREZIES National Surveillance Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 21: 311-318.
28. Cooke EM, Coello R, Sedgwick J et al. (2000) A national surveillance scheme for hospital-associated infections in England. *J Hosp Infect*, 46: 1-3.
29. Mertens R, Jans B, Kurz X. (1994) A computerised nationwide network for nosocomial infection surveillance in Belgium, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 15: 171-179.
30. Jodra VM, Diad-Agero Perez C, de los Terreros Soler LS, Saa Requejo CM, Ballesteros DD. (2006) Results of the Spanish national nosocomial infection surveillance network (VICONOS) for surgery patients from January 1997 through December 2003. *Am J Infect Control*, 34: 134-141.
31. Astagneau P, Brucker G. (2001) Organization of hospital-acquired infection control in France. *J Hosp Infect*, 47: 84-87.
32. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Siever DM, Pollock DA, Fridkin SK. (2008) Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at The Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 29: 996-1011.
33. Suetens C, Savey A, Labeeuw J, Morales I. (2002) The ICU-HELICS programme: toward European surveillance of hospital-acquired infections in intensive care units. *Euro Surveill*, 7:127-128.
34. Wilson J, Ramboer C, Suetens C, on behalf of the HELICS-SSI working group. (2007) Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS). Inter-country comparison of rates of surgical site infection – opportunities and limitations. *J Hosp Infect*, 65(S2):165-170.
35. Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, Valinteliene, Fabry J. (2007) European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect*, 65(S2): 171-173.
36. Hansen S, Schawb F, Bhenke M, Carsaw H, Heczko P, Klavs I, Lyytikäinen O, Palomar M, Riesenfeld-Orn I, Savey A, Szilágyi E, Valinteliene R, Fabry J, Gastmeier P. (2009) National influences on catheter-associated bloodstream

- infection rates: practices among national surveillance networks participating in the European HELICS project. *J Hosp Infect*, 71: 66-73.
37. Böröcz E, Kende É, Szilágyi E. (2002) Tájékoztató a nosocomialis surveillance során alkalmazandó módszerekről. I rész. A nosocomialis fertőzések definíciói. *Epinfo*, 9: 3. különszám.
 38. Böröcz K, Szilágyi E, Kende É. (2006) Tájékoztató a nosocomialis surveillance során alkalmazandó módszerekről. II rész. Az EFRIR keretében működő Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer standardizált módszerei. *Epinfo*, 13: 4. különszám.
 39. Szilágyi E, Böröcz K, Gastmeier P, Kurcz A, Horváth-Puhó E. (2009) The national nosocomial surveillance network in Hungary: results of two years of surgical site infection surveillance. *J Hosp Infect*, 71: 74-80.
 40. Pronovost P, Needham D, Berenholz S. (2006) An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*, 355: 2725-2732.
 41. Cohran J, Larson E, Roach H, Blane C, Pierce P. (1996) Effect of intravascular surveillance and educational program on rates of nosocomial bloodstream infections. *Heart Lung*, 25: 161-164.
 42. Gastmeier P, Brauer H, Forster D, Dietz E, Daschner F, Ruden H. (2002) A quality management project in 8 selected hospitals to reduce nosocomial infection: a prospective, controlled study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23: 91-97.
 43. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. (2003) The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect*, 54: 258-266.
 44. Mc Gowan JE Jr. (2001) Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 7: 286-292.
 45. Plowman R, Graves N, Griffin MA, Roberts JA, Swan AV, Cookson B. (2001) The rate and costs of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialities of a district general hospital in England and the national burden imposed. *J Hosp Infect*, 47: 198-209.
 46. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2007. Bilthoven, The Netherlands: National Institute of Public Health and the Environment, 2008. ISBN: 978-90-6960-214-1. Available from: <http://www.rivm.nl/earss>
 47. De Kraker, Van de Sande-Bruinsma N. (2007) Trends in antimicrobial resistance in Europe: update of EARSS results. *Euro Surveill*, 12(11):pii=3156. Available online: <http://www.eurosurveillance.orh/ViewArticle.aspx?ArticleId=3156>
 48. Kristinsson KG, Monnet DL. (2008) Increasing multidrug-resistance and limited treatment options: situation and initiatives in Europe. *Euro Surveill*, 13(47):pii=19043. Available online: <http://www.eurosurveillance.orh/ViewArticle.aspx?ArticleId=19043>

49. Coque TM, Baquero F, Canton R. (2008) Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill*, 13(47):pii=19044. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19044>
50. Canton R, Novalis A, Valvedere A, Manchado E, Peixe L, Baquero F. (2008) Prevalance and spread of extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 14 (S1): 144-153.
51. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Noerdmann P, Rossolini GM, Arlet G. (2007) CTX-M Changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 59: 165-171.
52. Pitout JDD, Laupland KB. (2008) Extended beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*, 8: 159-166.
53. Damjanova I, Tóth Á, Pászti J, Hajbel-Vékony G, Jakab M, Berta J Füzi M. (2008) Expansion and countrywide dissemination of ST 11, ST 15 and ST 147 ciprofloxacin-resistant CTX-M-15 type β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005-the new 'MRSA'?. *J Antimicrob Chemother*, 62: 978-985.
54. Souli M, Galanti I, Giamarellou H. (2008) Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill*, 13(47):pii=19045.
55. Böröcz K, Kurcz A, Szilágyi E, Szőnyi A, Gacs M, Füzi M, Végh Zs, Tóth Á. (2009) Tájékoztató a Nemzeti Nosocomialis Rendszer (NNSR) és a Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (NBS) 2007. évi eredményeiről. *Epinfo*, 16: 2. különszám.
56. Böröcz K, Kurcz A, Szilágyi E, Szőnyi A, Tóth Á, Gacs M, Végh Zs. (2009) Tájékoztató a Nemzeti Nosocomialis Rendszer (NNSR) és a Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (NBS) 2008. évi eredményeiről. *Epinfo*, 16: 2. különszám.
57. Tóth Á, Damjanova I, Puskas E, Jánvári L, Farkas M, Dobák A, Böröcz K, Pászti J. (2009) KPC-2 karbapenemáz termelő *Klebsiella pneumoniae* ST258 klón megjelenése Magyarországon. *Mikrobiológiai Közlevél*, 9: 18-24.
58. Emerson AM, Ennstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ET. (1996) The second National Prevalence Survey of infection in Hospitals-overview of the results. *J Hosp Infect*, 32: 175-190.
59. Vaque J, Rosello J, Arribas JL. (1999) Prevalence of nosocomial infections in Spain: EPINE Study 1990-1997. *Epine Working Group. J Hosp Infect*, 43: S105-S111.
60. Gastmeier P, Kampf G, Wischnewski N. (1998) Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect*, 38: 37-49.

61. The French Prevalence Survey Study Group. (2000) Prevalence of nosocomial infections in France: results of the nationwide survey in 1996. *J Hosp Infect*, 46: 186-193.
62. Eriksen HM, Iversen BG, Aavitsland P. (2005) Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway. *J Hosp Infect*, 60: 40-45.
63. Lizioli A, Privitera G, Alliata E. (2003) Prevalence of nosocomial infections in Italy: results from the Lombardy Survey in 2000. *J Hosp Infect*, 54: 141-148.
64. Gikas A, PEDIADITIS J, PAPADAKIS JA. (2002) Greek Infection Control Network. Prevalence survey of hospital-acquired infections in 14 Greek hospitals: planning from the local to the national surveillance level. *J Hosp Infect*, 50: 269-275.
65. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. (1999) Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20: 250-278.
66. Broex ECJ, van Asselt ADI, Bruggeman CA, van Tiel FH. (2009) Surgical Site infections: how high are the costs? *J Hosp Infect*, 72: 193-201.
67. Gulacsi L, Tatar Kiss ZS, Goldmann DA, Huskins WC. (2000) Risk-adjusted infection rates in surgery: a model for outcome measurement in hospitals developing new quality improvement programmes. *J Hosp Infect*, 44: 43-52.
68. Böröcz K, Kende E. (2000) Nosocomiális surveillance – az infekciókontroll irányítóje. *Orvosi Hetilap*, 141: 651-656.
69. Zingg W, Sax H, Inan C, Cartier V, Diby M, Clergue F, Pittet D, Walder B. (2009) Hospital-wide surveillance of catheter-related bloodstream infection: from the expected to the unexpected. *J Hosp Infect*, 73: 41-46.
70. Ronveaux O, Jans B, Suetens C, Carsaw H. (1998) Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Belgium 1992-1996. *Eur J Microbiol Infect Dis*, 17: 695-700.
71. Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, Sohr J. (2006) Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J Hosp Infect*, 64: 16-22.
72. Geubbels E, Nagalkerke N, Mintjes-de Groot A, Vandenbroucke-Grauls C, Grobbee D, de Boer A. (2006) Reduced risk of surgical site infections through surveillance in a network. *Int J Qual Health Care*, 18: 127-133.
73. Knothe H, Sarah P, Antal M, Mitsuhashi S. (1983) Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*, 11: 315-317.

74. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. (2006) Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 50: 1257-1263.
75. Beck-Sauge C, Jarvis W, Martone WJ. (1997) Outbreak investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 18: 138-145.
76. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellinghan G, Shetty N. (2008) Evaluation of risk factors for acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect*, 68: 105-115.
77. Lauterbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. (2001) Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*, 32: 1162-1171.
78. Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufman ME, Palmer C, Shetty N. (2006) Epidemiology of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect*, 64: 115-123.
79. Bhavnani SM, Ambrose PG, Craig WA, Dudley MN, Jones RN. (2006) Outcomes evaluation of patients with ESBL and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 16: 16.
80. Ramphal R, Ambrose PG. (2006) Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis*, 42(Suppl.4):S164-S172.
81. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montouri E. (2007) Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*, 51: 1987-1994.
82. Kanafani ZA, Meicho-Sibai Abla, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. (2005) Epidemiology and risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control*, 33: 326-332.
83. Mosqueda-Gomes JL, Montano-Losa A, Rolon AL, Cervantes C, Bobadilla-del-Valle M, Silva-Sanchez J. (2008) Molecular epidemiology and risk factors of Bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a case control study. *Int J Infect Dis*, 12: 653-659.

84. Lin MF, Huang ML, Lai SH. (2003) Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district hospital in Taiwan. *J Hosp Infect*, 53: 39-45.
85. Kristóf K, Szabó D, Marsh JW, Janik L, Rozgonyi F, Nobilis A, Nagy K. (2007) Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella* spp. in a neonatal intensive care unit: risk factors for the infection and the dynamics of the molecular epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26: 563-570.
86. Tuner PJ. (2005) Extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*, 41(Suppl.4): S274-S275.
87. Bradford PA. (2001) Extended-spectrum Beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microb Rev*, 14: 993-951.
88. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. (1993) Nosocomial outbreak of *Klebsiellae* infection resistant to late-generation of cephalosporins. *Ann Intern Med*, 119: 353-358.
89. Lucet JC, Decre D, Fichelle A. (1999) Control of prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a university hospital. *Clin Infect Dis*, 29: 1411-1418.
90. Pena C, Pujol M, Ardanuy C. (1998) Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 42: 53-58.
91. Jacoby GA, Munoz-Price LS. (2005) The new beta-lactamases. *N Engl J Med*, 352: 380-391.
92. Tóth Á, Gacs M, Márialigeti K, Füzi M. (2005) Occurrence and regional distribution of SHV-type extended-spectrum beta-lactamases in Hungary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 24: 284-287.
93. Damjanova I, Tóth Á, Pászti J, Füzi M. (2007) Epidemiology of SHV-type beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. from outbreaks in five geographically distant Hungarian neonatal intensive care unit: widespread dissemination of epidemic R-plasmids. *Int J Antimicrob Agents*, 29: 665-671.
94. Damjanova I, Tóth Á, Pászti J, Füzi M. (2006) Nationwide spread of clonally related CTX-M15-producing multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in Hungary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 25: 275-278.
95. Randrianirina F, Vedy S, Rakotovao D. (2009) Role of contaminated aspiration tubes in nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-2 and CTX-M-15 extended-spectrum beta lactamases. *J Hosp Infect*, 72: 23-29.

96. van't Veen A, van der Zee A, Nelson J. (2005) Outbreak of infection with multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain associated with contaminated roll boards in operating rooms. *J Clin Microbiol*, 43: 4961-4967.
97. Gaillot J, Maruejols C, Abachin E. (1998) Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended spectrum-lactamase, originated from a contaminated ultrasonographie coupling gel. *J Clin Microbiol*, 36: 1357-1360.
98. Moodley P, Coovadia YM, Strum AW. (2005) Intravenous glucose preparation as the source of an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in the neonatal unit of a regional hospital in KwaZulu-Natal. *S Afr Med J*, 95: 861-864.
99. Friedman C, Callery S, Jeanes A. Best Practices for Patients with Extended Spectrum Beta-lactamase E.coli and Klebsiella. Washington DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, 2006
100. Gastmeier P, Sohr D, Schwab F, Benke M, Zuschneid I, Brandt C, Dettenkoffer M, Chaberny IF, Rüden H, Geffers C. (2008) Ten years of KISS: The most important requirement for success. *J Hosp Infect*, 70(S1): 11-16.
101. Astagneau P, Hériveau FL, Daniel F, Parneix P, Venier AG, Malavaud S, Jarno P, Lejeune B, Savey A, Metzger MH, Bernet C, Fabry J, Rabaud C, Tronel H, Thiolet JM, Coignard B, for the ISO RAISIN Steering Group. (2009) Reducing surgical site infections through a network: results from the French ISA-RASIN surveillance system. *J Hosp Infect*, 72: 127-134.
102. Health Protection Agency. Surveillance of Healthcare Associated Infections Report: 2008. London: Health Protection Agency, July 2008
103. McKibben L, Fowler G, Horan T, Brennen P. (2006) Ensuring rational Public reporting systems for healthcare-associated infections: Systematic literature review and evaluation of recommendations. *Am J Infect Control*, 34: 142-149.
104. CDC Guidelines Working Group. (2001) Updated guidelines for evaluating public health surveillance system. *MMWR*, 50: 1-35.
105. Council of the European Union. Council Recommendation of June 9 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections (2009/C 151/01. Official Journal of the European Communities, 2009 July. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:EN:PDF>
106. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A műtéti sebfertőzések megelőzéséről. *Egészségügyi Közlöny*, 2005. 21. szám.

107. Marschall J, Mermel L.A, Classen D. (2008) Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 29 Supplement1: S 22-S30.
108. Gastmeier P, Geffers C. (2006) Prevention of catheter-related bloodstream infections: analysis of studies published between 2002 ad 2005. *J Hosp Infect*, 64: 326-335.
109. Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA. (2007) Epic2: National Evidence-Based Guidelines for preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England. *J Hosp Infect*, 65 (Supl 1): S1-S64.
110. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP. (2002) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Recomm Rep*, 51(RR-10): 1-29.
111. Young EM, Commiskey ML, Wilson SJ. (2006) Translating evidence into practice to prevent central venous catheter-associated bloodstream infections: a system-based intervention. *Am J Infect Control*, 34: 503-506.
112. Szilágyi E, Kurcz A, Böröcz K. (2009) Tájékoztató az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről. *Epinfo*, 16: 5. különszám.
113. Rosdahl VT, Petersen KB. The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat, Copenhagen Denmark, 9-10 September 1998. Copenhagen, Denmark: Danish Ministry of Health, and Danish Ministry of Food, Agriculture and Fisheries, 1998. Available from: <http://www.im.dk/publikationer/micro98/index.htm>
114. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). *Official Journal of the European Communities*, 2002 Feb. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:034:0013:0016:EN:PDF>
115. Monnet DL, Kristinsson KG. Turning the tide of antimicrobial resistance: Europe shows the way. *Euro Surveill*, 2008;13(46)>pii=19039. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19039>
116. Canton R, Coque TM. (2006) The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 9: 466-475.
117. Hansen S, Stam-Balderjahn S, Zuschneid, Behnke M, Rüden H, Voncerg RP, Gastmeier P. (2007) Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *J Hosp Infect*, 65: 348-353.
118. Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, Toye B, Zvonar R, Roth V. (2007) Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in non-outbreak setting. *J Hosp Infect*, 64: 354-360.

10. Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz kapcsolódó:

1. **Szilágyi E**, Böröcz K, Gastmeier P, Kurcz A, Horváth-Puhó E. (2009) The national nosocomial surveillance network in Hungary: results of two years of surgical site infection surveillance. *J Hosp Infect*, 71: 74-80.
2. **Szilágyi E**, Füzi M, Böröcz K, Kurcz A, Tóth Á, Nagy K. (2009) Risk factors and outcomes for bloodstream infections with extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*; findings of the nosocomial surveillance system in Hungary. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 56: 251-262.
3. **Szilágyi E**, Füzi M, Damianova I, Böröcz K, Szőnyi K, Tóth Á, Nagy K. (2010) Investigation of extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* outbreaks in Hungary between 2005-2008. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 57: 43-53.
4. Hansen S, Schawb F, Bhenke M, Carsaw H, Heczko P, Klavs I, Lyytikainen O, Palomar M, Riesenfeld-Orn I, Savey A, **Szilágyi E**, Valinteliene R, Fabry J, Gastmeier P. (2009) National influences on catheter-associated bloodstream infection rates: practices among national surveillance networks participating in the European HELICS project. *J Hosp Infect*, 71: 66-73.
5. **Szilágyi E**, Böröcz K. (2007) Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer sebfertőzés eredményei, 2006. *Epinfo*, 14: 331-341.
6. **Szilágyi E**, Szőnyi A. (2007) Nosocomialis véráramfertőzések, 2006. *Epinfo*, 14: 209-213.
7. **Szilágyi E**, Böröcz K, Kurcz A. (2005) Nosocomialis véráramfertőzések megelőzése. *Infekció & Infekciókontroll*, 2: 212-214.
8. Böröcz K, Kende É, **Szilágyi E**. (2002) Tájékoztató a nosocomialis surveillance során alkalmazandó módszerekről. I rész. A nosocomialis fertőzések definíciói. *Epinfo*, 9: 3. különszám.
9. Böröcz K, **Szilágyi E**, Kende É. (2006) Tájékoztató a nosocomialis surveillance során alkalmazandó módszerekről. II rész. Az EFRIR keretében működő Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer standardizált módszerei. *Epinfo*, 13: 4. különszám.

10. Böröcz K, Kurcz A, **Szilágyi E**, Szőnyi A, Gacs M, Füzi M, Végh Zs, Tóth Á. (2009) Tájékoztató a Nemzeti Nosocomialis Rendszer (NNSR) és a Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (NBS) 2007. évi eredményeiről. *Epinfo*, 16: 2. különszám.
11. Böröcz K, Kurcz A, **Szilágyi E**, Szőnyi A, Tóth Á, Gacs M, Végh Zs. (2009) Tájékoztató a Nemzeti Nosocomialis Rendszer (NNSR) és a Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (NBS) 2008. évi eredményeiről. *Epinfo*, 16: 2. különszám.
12. **Szilágyi E**, Kurcz A, Böröcz K. (2009) Tájékoztató az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről. *Epinfo*, 16: 5. különszám.

Disszertációhoz nem kapcsolódó:

1. Hansen S, Schawb F, Asensio A, Carsauw H, Heczko P, Klavs I, Lyytikäinen O, Palomar M, Riesenfeld-Orn I, Savey A, **Szilágyi E**, Valinteliene R, Fabry J, Gastmeier P. (2010) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Europe: which infection control measures are taken? *Infection*, DOI 10.1007/s15010-010-0001-8
2. Böröcz K, **Szilágyi E**, Kurcz A, Libisch B, Glatz K, Gacs M. (2005) First vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak reported in Hungary. *Euro Surveill*, 10(4):pii=2625 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2625>
3. **Szilágyi E**, Böröcz K. (2003) 1991-2002 között lezajlott nosocomialis gastroenteritis járványok tapasztalatai. *Egészségtudomány*, 47: 273-282.
4. Bánhegyi D, Böröcz K, Kertész A, Melles M, Millasin M, Pecho Z, Pintér I, **Szilágyi E**. (2003) Tájékoztató a betegellátás során vérrel és testváladékkal terjedő vírusfertőzések megelőzéséről. *Epinfo*, 10: 2. különszám.
5. Böröcz K, Gorzó I, Melles M, Millasin M, Pecho Z, **Szilágyi E**. (2003) Infekciókontroll a fogászaton. *Epinfo*, 10: 5. különszám.
6. **Szilágyi E**. (2004) Az egészségügyi intézményekben előforduló calicivírus járványok sajátosságairól, a megelőzésükhöz/ felszámolásukhoz szükséges intézkedések. *Epinfo*, 11: 3. különszám.
7. Böröcz K, Melles M, Millasin M, Pecho Z, Pintér I, **Szilágyi E**. (2004) Tájékoztató a flexibilis endoszkópokkal történő beavatkozásokkal kapcsolatos fertőzések megelőzéséről és kontrolljáról. *Epinfo*, 11: 4. különszám.
8. Böröcz K, **Szilágyi E**, Kurcz A, Tóth Á. (2008) Európai Antibiotikum Nap. *Epinfo*, 15: 517-522.

11. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet fejezem ki mindazoknak, akik szakmai és tudományos munkámat segítették:

Dr. Füzi Miklós – témavezető, egyetemi docens

Prof. Nagy Károly – programvezető, egyetemi tanár

Dr. Antmann Katalin

Dr. Böröcz Karolina

Dr. Damjanova Ivelina

Dr. Kurcz Andrea

Dr. Melles Márta

Pászti Judit

Sponga Zsuzsanna

Tóth Ákos