DOI:10.14753/SE.2016.1956

# Gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések klinikai és mikrobiológiai jellemzői

Doktori értekezés

**Dr. Ivády Balázs**

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Szabó Dóra, DSc, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Görbe Éva, PhD, egyetemi docens
Dr. Rókusz László, PhD, c. egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Buzás Edit, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kohlhéb Ottó, PhD, egyetemi docens
Dr. Ludwig Endre, PhD, egyetemi tanár

Budapest

2016

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke ..... 4
**1. Bevezetés** ..... 7
1.1. A szepszis története ..... 7
1.2. A szepszis epidemiológiája és halálozása ..... 10
1.3. A Gram-negatív baktériumok szerepe a véráramfertőzések etiológiájában ..... 12
1.3.1. A véráramfertőzések kórokozói ..... 12
1.3.2. Hazai adatok a véráramfertőzésekről ..... 12
1.3.3. Újszülöttkori véráramfertőzések ..... 15
1.3.4. Gram-negatív baktériumok okozta nosocomialis járványok ..... 16
1.4. Antibiotikum-rezisztencia Gram-negatív patogénekben ..... 17
**2. Célkitűzések** ..... 22
2.1. A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések mikrobiológiai és epidemiológiai jellemzőinek meghatározása ..... 22
2.2. A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések klinikai jellemzése ..... 22
2.3. A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések kimenetelével összefüggő tényezők azonosítása ..... 22
2.4. A járványos formában jelentkező gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések azonosítása és jellemzése ..... 23
**3. Módszerek** ..... 24
3.1. A vizsgálatban részt vevő betegek és intézmények, adatgyűjtés ..... 24
3.2. Definíciók ..... 26
3.3. Mikrobiológiai módszerek ..... 28
3.3.1. Hemokultúra, bakteriológiai identifikálás ..... 28
3.3.2. Antibiotikum érzékenységi vizsgálatok ..... 29
3.3.3. Molekuláris genetikai vizsgálatok ..... 29
3.4. Statisztikai módszerek ..... 30
3.5. Etikai engedélyezés ..... 30
**4. Eredmények** ..... 31
4.1. Az esetek demográfiai és klinikai jellemzői ..... 31
4.1.1. Kor és nem ..... 31

DOI:10.14753/SE.2016.1956

4.1.2. Az esetek megoszlása az egyes intézményekben és osztályokon ..... 32
4.1.3. Alap-, és társbetegségek, prediszponáló tényezők ..... 33
4.1.4. A véráramfertőzés klinikai megjelenési formája: súlyosság és szervelégtelenségek ..... 35
4.1.6. A véráramfertőzést megelőző beavatkozások ..... 39
4.2. A véráramfertőzések mikrobiológiai jellemzői ..... 41
4.2.1. Kórokozó megoszlás ..... 41
4.2.2. Antibiotikum-rezisztencia ..... 44
4.2.3. Multirezisztencia ..... 52
4.2.3.1. A multirezisztens kórokozók előfordulása ..... 52
4.2.3.2. Multirezisztens kórozók által okozott véráramfertőzések kialakulását meghatározó tényezők ..... 53
4.3. A Gram-negatív véráramfertőzések kimenetele, és az azzal összefüggő tényezők 58
4.3.1. Kor és nem ..... 59
4.3.2. A kezelést végző osztály, a véráramfertőzés kialakulásának helye ..... 60
4.3.3. Alapbetegségek, prediszponáló klinikai állapotok ..... 60
4.3.4. Súlyosság, szervelégtelenségek, a fertőzés fókusza, beavatkozások ..... 61
4.3.5. Mikrobiológiai tényezők ..... 65
4.4. Laboratóriumi paraméterek ..... 69
4.5. Járványos formában előforduló Gram-negatív véráramfertőzések a vizsgálati időszakban ..... 70
4.5.1. A járvány időpontja és helyszíne ..... 71
4.5.2. Eset-definíció, a betegek és izolátumok kiválasztása ..... 71
4.5.3. A járvány megfékezése érdekében történt intervenciók ..... 74
4.5.4. Környezeti minták ..... 74
4.5.5. A véráramfertőzések klinikai tünetei és kimenetele ..... 74
4.5.6. Antibiotikum-érzékenység ..... 75
4.5.7. Molekuláris epidemiológiai elemzés ..... 75
**5. Megbeszélés** ..... 80
5.1. Kórokozó spektrum ..... 80
5.2. Antibiotikum-rezisztencia és multirezisztencia ..... 83
5.3. A véráramfertőzések kimenetele ..... 86

5.4. A gyermekkori Gram-negatív szepszis kezelése ..... 88
5.5. A *Serratia marcescens* által okozott nosocomialis járvány jellegzetességei ..... 99
5.5.1. Epidemiológia megfontolások ..... 99
5.5.2. Klinikai jellemzők: a neuroinfekciók halmozódása ..... 101
5.5.6. Újabb lehetőségek a véráramfertőzések hatékony diagnosztikájában ..... 102
**6. Következtetések** ..... 104
**7. Összefoglalás** ..... 107
Summary ..... 108
**8. Irodalomjegyzék** ..... 109
**9. Saját publikációk** ..... 138
Az értekezés témájában megjelent közlemények ..... 138
Az értekezés témájától független közlemények ..... 138
**10. Köszönetnyilvánítás** ..... 140
Ábrajegyzék ..... 142
Táblázatok jegyzéke ..... 144
FÜGGELÉK ..... 146
Beleegyező nyilatkozat ..... 146
A vizsgálathoz használt adatlap ..... 147
Etikai engedély ..... 149

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# Rövidítések jegyzéke

| | |
|---|---|
| ALI | akut tüdőkárosodás (acute lung injury) |
| ARDS | akut respirációs distressz szindróma (acute respiratory distress syndrome) |
| CA | területen szerzett (community acquired) |
| CDC | Center for Disease Control and Prevention |
| CVC | centrális vénás kanül (central venous catheter) |
| CI | konfidencia intervallum (confidence interval) |
| CLABSI | centrális vénás kanüllel összefüggő véráramfertőzés (central line associated bloodstream infection) |
| CRP | C-reaktív protein |
| ECDC | Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (European Center for Disease Prevention and Control) |
| ELBW | igen-igen kis súlyú újszülött (extremely low birth weight) |
| EOS | korai neonatális szepszis (early onset neonatal sepsis) |
| ESBL | kiterjedt-spektrumú béta-laktamáz |
| EUCAST | European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing |
| GBS | B-csoportú Streptococcus (group B Streptococcus) |
| GyITO | gyermekintenzív terápiás osztály |
| HCA | egészségügyi ellátáshoz kapcsolódó (healthcare-associated) |
| HA | kórházban szerzett (hospital acquired) |
| IRDS | újszülöttkori respirációs distressz szindróma |
| IQR | interkvartilis tartomány (interquartile range) |
| ITO | intenzív terápiás osztály |
| IUGR | méhen belüli fejlődési elmaradás (intrauterine growht retardation) |

| | |
|---|---|
| KPC | *Klebsiella pneumoniae* karbapenemáz (carbapanemase) |
| LOS | késői neonatális szepszis (late onset neonatal sepsis) |
| MALDI TOF | Mátrix által segített lézer deszorpció ionizáció (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization), repülési idő (Time Of Flight) analizátor |
| MDR | multirezisztens (multidrug-resistant) |
| MIC | minimális gátló koncentráció (minimal inhibitory concentration) |
| MRSA | meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* |
| NDM | New Delhi metallo-β-lactamase |
| NNSR | Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer |
| OEK | Országos Epidemiológiai Központ |
| OR | esélyhányados (odds ratio) |
| PCR | polimeráz láncreakció (polimerase chain reaction) |
| PCT | prokalcitonin |
| PDA | perzisztáló ductus arteriosus |
| PDR | pánrezisztens (pandrug-resistant) |
| PFGE | pulzáltatott mezejű gélelektroforézis (pulsed-field gel electrophoresis) |
| PIC | Perinatális Intenzív Centrum |
| SCID | súlyos kombinált immundefektus (severe combined immunodeficiency) |
| SIRS | szisztémás gyulladásos válasz szindróma (systemic inflammatory response syndrome) |
| UPGMA | nem súlyozott pár csoport módszer (unweighted pair group method) |
| XDR | kiterjedten antibiotikum rezisztens (extensively drug-resistant) |
| VSD | kamrai sövényhiány (ventricular septal defect) |

DOI:10.14753/SE.2016.1956

## Antibiotikumok rövidítései

| | |
|---|---|
| AMK | amikacin |
| AMX | amoxicillin |
| AMC | amoxicillin/klavulánsav |
| FEP | cefepim |
| CTX | cefotaxim |
| CAZ | ceftazidim |
| CXM | cefuroxim |
| CIP | ciprofloxacin |
| GEN | gentamicin |
| MEM | meropenem |
| TZP | piperacillin/tazobactam |
| TOB | tobramycin |
| SXT | trimethoprim/sulfomethoxazol |

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# 1. Bevezetés

A mikroorganizmusok által okozott betegségek az emberiség történetének kezdete óta kiemelkedő szerepet játszanak a népesség halandóságában. A fertőzésekkel szemben vívott harc a múlt század katartikus áttörései – a védőoltások és az antibiotikumok megszületése és elterjedése – ellenére is a 21. századi orvostudomány középpontjában áll. A szociális, higiénés viszonyok javulása, az egészségügyi ellátás robbanásszerű fejlődése ugyan visszaszorította a Föld lakosságát tizedelő fertőzéseket, de ezzel párhuzamosan újabb problémák jelentek meg (pl. az antibiotikum-rezisztencia), és újabb, fertőzéseknek még inkább kitett (pl. intenzív osztályon ápolt és/vagy immunszupprimált) betegeket kell kezelünk, ezért a baktériumok, vírusok, gombák és paraziták elleni küzdelmet ma sem feledhetjük.

Vizsgálatunk aktualitását az adja, hogy a széles klinikai spektrumot felölelő véráramfertőzések ma is a népesség halálozásának jelentős részéért felelősek, és leggyakrabban éppen azon súlyos állapotú betegeinket érintik, akiket a modern orvostudomány vívmányaival meg tudnánk megmenteni akkor, ha az infekcióikat is uralni tudnánk. A dolgozatban bemutatott vizsgálat egy speciális populációban, a gyermekekben előforduló véráramfertőzések klinikai és mikrobiológiai jellemzőit elemzi. Felmérésünkben a demográfiai és klinikai háttér elemzése mellett elsősorban a korunkban egyre inkább égetővé váló antibiotikum-rezisztencia viszonyok összefüggéseire fókuszáltunk, és ezt alapvető szempontnak tartottunk vizsgálatunk részleteinek megtervezésekor.

## 1.1. A szepszis története

Klinikai értelemben véráramfertőzés az a tünetegyüttes, mely egy kórokozó véráramba jutását követően – a patogén és az arra a szervezet által adott válasz együttes hatására – létrejön. A modern magyar és nemzetközi szakirodalomban a véráramfertőzés (teljesen megegyező angol megfelelője a ’bloodstream infection’) és a szepszis fogalmai látszólag összemosódnak. E meghatározások – a szepszis mai fogalmát figyelembe véve

DOI:10.14753/SE.2016.1956

– valóban nehezen szétválaszthatók, amennyiben mindezen fogalmak alatt a fertőző ágens által kiváltott, szabályozását vesztő immunológiai-gyulladásos (pro- és anti-inflammatorikus) folyamatot és annak káros hatásait értjük. A véráramfertőzések spektruma a klinikailag enyhébb lefolyású infekciótól a többszervi elégtelenséget okozó szeptikus sokkig terjedhet. A klinikai tüneteket mutató véráramfertőzésektől elkülönítendő a bacteriaemia fogalma, mely egy vagy több baktérium véráramba jutását, és annak mikrobiológiai kimutatását jelenti, ami – szemben a klinikai szepszissel – akár átmeneti, tünetmentes formában is megjelenhet, úgy, hogy a szepszisre jellemző immunológiai-gyulladásos folyamat nem indult be.

**1. ábra. Robert Thom: Semmelweis: Defender of Motherhood. 1966 (1)**

A szepszis megnevezés eredete Hippocrates-ig (kb. Kr.e. 460-370) nyúlik vissza, mely ekkor „vérmérgezést”, tulajdonképpen a vér „rothadását” jelentette. Később felismerték a láz és a szepszis kapcsolatát, valamint a sebfertőzések és a vérmérgezés közötti összefüggést, míg a 19. században elértünk a mai értelemben vett szepszis-fogalom megszületéséhez, mely Semmelweis Ignác (1818-1865) úttörő munkásságának

köszönhető (**1. ábra**). A 19. század második felében a baktériumok felismerése (főként Pasteur, Koch és Lister vizsgálatai által) alapot nyújtott a modern mikrobiológia és infektológia megszületéséhez. Schottmüller (1867-1936) megállapította, hogy szepszis akkor jön létre, ha egy fertőző gócból a baktériumok folyamatosan vagy periodikusan a véráramba kerülnek, ami objektív és szubjektív tüneteket okoz, és a szervezet komplex reakcióját hozza létre. A ma használt szepszis-fogalmat Roger C. Bone (1941-1994) alkotta meg: a szepszis mikroorganizmusok és/vagy azok toxinjainak inváziója a véráramba, valamint a szervezet erre az invázióra adott válasz-reakcióinak együttese (2). A szisztémás gyulladásos válasz szindróma (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) definícióját 1992-ben fogalmazta meg az American College of Chest Physicians (ACCP) és a Society of Critical Care Medicine (SCCM), melyet mára minden szepszissel kapcsolatos kérdésben alkalmazunk: a szepszist fertőzés által kiváltott SIRS-nek tekintjük (3).

A szepszis jelentőségét a 21. századi orvoslásban jól jelzi, hogy a 2000-es évek elején a világ sürgősségi és intenzív terápiás területen tevékenykedő szakmai szervezetei globális kampányt hirdettek, mely a szepszis jelentőségének bemutatását, a szepszis korai felismerését és hatékony kezelését célozta meg. A 2002-ben elkezdett Surviving Sepsis Campaign keretében azóta többször frissített ajánlások jelentek meg a szepszis diagnosztikájának és terápiájának vonatkozásában (4). Ezek az irányelvek ma a világ legtöbb pontján a szepszis kezelésének gerincét képezik. A betegség globális fontosságát támasztja alá az az adat is, hogy a kampány részeként minden évben megrendezett Nemzetközi Szepszis Nap/Szepszis Világnap (World Sepsis Day) rendezvényeihez 2013-ban több mint 2400 intézmény csatlakozott a világ több mint 40 országában (5). Hazánkban 2015-ben harmadik alkalommal rendezték meg a Magyarországi Szepszis Napot a Magyar Sürgősségi Orvostani Társaság szervezésében, melyhez két napos gyakorlati szepszis-ellátási kurzus is csatlakozott.

Az elmúlt évtizedek felmérései alapján az orvostudomány minden ágának, elsősorban az intenzív terápiának a fejlődése mellett olyan betegek maradnak életben, akiket korábban nem tudtunk megmenti. Az intenzív osztályokra felvett súlyos állapotú betegek száma az elmúlt évtizedekben többszörösére nőtt, mely együtt járt a szepszis miatt kezelt betegek számának megsokszorozódásával (6, 7). Napjainkra e betegség az egyik legdrágább kórházi kezelést igénylő kórképpé vált (8, 9).

## 1.2. A szepszis epidemiológiája és halálozása

A fejlett országokban a kórházi kezelések 2%-ában fordul elő szepszis, és az intenzív osztályokon ápolt betegek 6-40 %-ában jelenik meg véráramfertőzés (10, 11). Ezekben a régiókban a teljes lakosság körében a szepszis és a súlyos szepszis incidenciája széles tartományban, 10-350 eset/100 000 fő között változik (12-15). Az USA-ban évi 720 ezer beteget ápolnak szepszis miatt, ami évente 14,6 milliárd dollár költségvonzattal jár (16). A szeptikus betegek halálozása az egyre inkább standardizált, evidenciákon alapuló kezelési stratégia mellett csökkenő tendenciát mutat, azonban még mindig jelentős mortalitást okoz. Becslések szerint napi 1400 ember hal meg szepszisben, és az incidencia 1,5%-kal emelkedik évente (7), az USA-ban 2008-ban több mint 35000 ember halálát okozta a betegség (17). A halálozási ráta jelentős heterogenitást mutat, elsősorban a vizsgált betegcsoport és a különböző profilú, ill. színvonalú ellátóhelyek függvényében. Egy 2014-ben megjelent, 36 súlyos szepszist vizsgáló multicentrikus tanulmányt feldolgozó meta-analízis szerint a súlyos szepszis halálozása 46,9%-ról 29%-ra csökkent az 1991-1995-ig terjedő időszakot a 2006-2009-es időszakkal összehasonlítva. A 14418 beteg adatait összesítő elemzés a szeptikus betegek össz-halálozási arányát 33,2%-nak találta, a szeptikus sokkos betegek letalitása 33-100% volt az egyes feldolgozott tanulmányokban (18).

Kevés hazai közlemény foglalkozik a szepszis epidemiológiájával és klinikai vonatkozásaival. Csomós és mtsai hat magyarországi intenzív osztályon mérték fel a súlyos szeptikus betegek halálozását és az ezzel kapcsolatos költségeket 2007-ben. E vizsgálatban a halálozás 64% volt, ami magasabb, mint az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakfelügyelet által végzett két héten át tartó, 51 ill. 56 intenzív osztályt magába foglaló audit során 2005-ben és 2010-ben, ahol 45%-os és 39%-os halálozást mértek súlyos szepszis, és 57 %-os ill. 55 %-os letalitást észleltek szeptikus sokk esetében (19). A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszerben (NSSR) jelentett és feldolgozott hazai adatok alapján a véráramfertőzések nyers halálozása 28,3% volt, az infekciók nagy részét intenzív osztályokon (37,8%), hemato-onkológiai (10%) és perinatalis intenzív osztályokon (4,5%) jelentették (20).

Az újszülöttek globális halálozási okai között a neonatális szepszis az első öt halálok között szerepel (21), az USA-ban a szepszis a gyermekek hetedik leggyakoribb haláloka (22). Egy átfogó, populáció-elemzésen alapuló, amerikai tanulmány alapján

2005-ig 81%-os, ill. 45%-os növekedést észleltek a gyermekkori súlyos szepszis kórházi előfordulásában az 1995-ben és 2000-ben mért adatokhoz képest (22). Ugyanezen közlemény azt is megállapította, hogy az összes kórházi kezelés okai között közel kétszeresére nőtt a véráramfertőzések aránya a vizsgált tíz éves periódusban. A legszembetűnőbb változás az újszülött korcsportban volt, ahol 1000 születésenként 4,5-ről 9,7-re emelkedett a súlyos szepszis incidenciája 1995-től 2005-ig (22). Más felmérések alapján a koraszülöttek esetében 25/1000 is lehet a gyakoriság (23, 24). Gray és mtsai hét éven keresztül vizsgálták a gyermekkori szepszis előfordulását egy angliai gyermekkórházban, a gyakoriság 14,7/1000 kórházi felvétel volt, a szeptikus epizódok hozzávetőleg fele nosocomialis fertőzés volt (25). Grisaru-Soen és mtsai tanulmányában a gyermekintenzív osztályon a nosocomialis véráramfertőzések előfordulása 56/1000 felvett beteg volt (26), egy tunéziai felmérésesben a gyakoriság 63/1000 felvételnek bizonyult (27). Hasonló adatokról számolt be Simon és munkacsoportja: a kórházi véráramfertőzések gyakorisága 56/1000 betegfelvétel gyakorisággal bírt tanulmányukban (28).

Az Amerikai Egyesült Államokból származó adat, hogy a gyermekintenzív osztályokon meghalt gyermekek 34%-ánál szerepel a diagnózisok között a szepszis (29). Ugyan az esetek száma emelkedik, a gyermekkori súlyos szepszis halálozása csökkenést mutat, jelenleg 7-20% közötti. A szepszis össz-mortalitást rontó hatását jól példázza Ben-Jaballah és mtsai-nak vizsgálata, amely kimutatta, hogy a gyermekintenzív osztályon ápolt nosocomialis szepszisben szenvedő betegek halálozása 42%-os volt, szemben a többi beteg 5,9%-os halálozásával (27). Wisplinghoff és mtsai tanulmányukban a gyermeknél jelentkező szepszis általános halálozási rátájánál magasabb, 30-36 %-os letalitást találtak a gyermekonkológiai osztályokon előforduló szepszisek esetében (30, 31). A gyermekkori szepszisről hazai adatok főként az ország vezető infektológiai gyermekintenzív osztályáról származnak, Ujhelyi Enikő tanulmányában a szepszis előfordulása 14,3%-nak, halálozása 19,4%-nak bizonyult, mely a nem szeptikus betegek halálozásának közel ötszöröse volt (32, 33).

## 1.3. A Gram-negatív baktériumok szerepe a véráramfertőzések etiológiájában

### 1.3.1. A véráramfertőzések kórokozói

A Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozók előfordulása a véráramfertőzésekben régiónként, kórházi egységekként, korcsoportokként és vizsgálatonként különbözik, emellett időbeli változást is mutat. Az elmúlt évtizedekben számos, európai, amerikai, ázsiai és afrikai országban végzett felmérés egyaránt a Gram-negatív baktériumok dominanciáját igazolta (11, 34-42), azonban sok ettől eltérő eredmény is született (30, 43-45). Általánosságban megállapítható, hogy a Gram-negatív baktériumok kb. az összes véráramfertőzés 20-75%-t okozzák a Gram-pozitív kórokozók (*Staphylococcus auerus*, koaguláz-negatív *staphylococcusok*, *enterococcusok*, *streptococcusok*) és a gombák mellett. A Gram-negatív baktériumok közül leggyakrabban az Enterobacteriaceae csoportba tartozó *Klebsiella spp*-t, az *Escherichia coli*t és az *Enterobacter* specieseket, emellett a *Pseudomonas aeruginosá*t, az *Acinetobacter baumannii*-t és egyéb nem-fermentáló Gram-negatív baktériumokat azonosítják (40, 46-48). Opportunista patogénként és főként járványok okozójaként külön említést érdemel az *Enterobacteriaceae* közé tartozó *Serratia marcescens* is (49). Hangsúlyozandó, hogy általában a Gram-negatív baktériumok, és különösen egyes kórokozók, mint pl. a *P. aeruginosa* esetében a szeptikus betegek bizonyítottan magasabb mortalitásával kell számolni a többi kórokozóhoz képest mind az újszülöttek, mind az idősebb gyermekek körében (24, 45, 50), ami szintén a Gram-negatív patogének jelentőségét támasztja alá. E szepszisek kimenetelt rontó hatását, megnövekedett kórházi kezelési idejét, költségvonzat-növekedést okozó hatását számos tanulmány igazolta általában is (51-53), ill. az egyes betegcsoportokban is, pl. gyermekintenzív (54), ill. gyermekonkológiai (55) betegeknél.

### 1.3.2. Hazai adatok a véráramfertőzésekről

A hazai intenzív osztályokon végzett vizsgálatok során 2005 és 2010 között a Gram-pozitív kórokozók csökkenését és a Gram-negatív kórokozók előretörését észlelték, utóbbiak részaránya 37%-ról 53%-ra emelkedett (19). Orosi és munkatársai 2004 és 2006 között végeztek intenzív osztályos felmérést a nosocomialis fertőzésekről. Az

általuk regisztrált kórházi bakteriális véráramfertőzések közel felét (31/64) okozta Gram-negatív species, melyek főként az *Acinetobacter spp.* és *Pseudomonas spp.* közé tartoztak (56). Trethon András és mtsai szívsebészeti betegeken vizsgálták a véráramfertőzéseket 1999-2000-ig. Összesen 134 epizódot gyűjtöttek össze, a leggyakrabban *S. aureus*, koaguláz-negatív staphylococcusok és enterococcusok okozták a véráramfertőzéseket, a Gram-negatív speciesek (*Klebsiella spp., Enterobacter spp., P. aeruginosa, E. coli*) csak ezeket követték gyakoriságban (57). Ujhelyi Enikő gyermekintenzíves populációjában – többségében területen szerzett véráramfertőzések esetében – a vizsgálati időtartamon belül változott meg a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok aránya: az adatgyűjtés utolsó nyolc évében Gram-pozitív túlsúly alakult ki. A Gram-negatív patogének között az osztály profiljából adódóan leggyakrabban területen szerzett infekciókat diagnosztizáltak, így *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzeae* és *Salmonella spp.* infekciók fordultak elő leggyakrabban, de nagyobb számban észleltek területen szerzett *P. aeruginosa* szepsziseket is. A kórházi fertőzések között a *Klebsiella spp., S. marcescens* és *P. aeruginosa* infekciók domináltak. Megemlítendő, hogy ebben a vizsgálatban a Gram-negatív fertőzések lényegesen nagyobb halálozással jártak mint a Gram-pozitív szepszisek (21,8% vs. 15,2%) (33). Kristóf Katalin vizsgálatában a Semmelweis Egyetemen azonosított összes véráramfertőzés esetében 2001-2009 között Gram-pozitív dominancia alakult ki, a *S. aureus* mellett a koaguláz-negatív staphylococcusok és az *Enterococcus spp.* előretörése miatt (58). Müller Judit és munkatársai az ország egyik kiemelt gyermek hemato-onkológiai központjában mérték fel a neutropéniás gyermekek nosocomialis véráramfertőzéseit az 1997-1998-as időszakban, az ő anyagukban 20,7% volt a hemokultúrából tenyésző Gram-negatív baktériumok aránya. A Gram-negatív fertőzésekért leggyakrabban *E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp.*, és *P. aeruginosa* törzsek voltak felelősek (59). Szilágyi Emese tanulmányában 2005-2008 között 3651, a NNSR-ben regisztrált nosocomialis véráramfertőzésről számolt be. A leggyakoribb Gram-pozitív kórokozók a koaguláz-negatív *staphylococcusok* (22%), a *S. aureus* (14%) és *Enterococcus spp.* (7%), míg a leggyakoribb Gram-negatív kórokozók a *P. aeruginosa* (13%), a *K. pneumoniae* (9%), az *Enterobacter spp.* 8%, az *E. coli* (7%) és az *Acinetobacter spp.* (4%) voltak (20). Az NNSR-ben 2010-ben a kórházi véráramfertőzések között azonban már Gram-negatív baktériumok álltak a második és

harmadik helyen a *S. aureus* után: az *E. coli* (12%) és a *Klebsiella spp.* (11%) (60). A vizsgálatok eredményeit az **1. táblázat**ban foglaltam össze.

**1. táblázat. Hazai adatok a véráramfertőzések kórokozóiról**

| Szerző | Betegek/osztály | Kórokozók megoszlása (%) | Év | Irodalmi hivatkozás |
|---|---|---|---|---|
| **Bogár Lajos** | hazai intenzív osztályok:<br>51 osztály (2005-ben)<br>56 osztály (2010-ben) | **Gram-negatív patogének aránya**:<br>**37**<br>**53** | 2005 és 2010 | (19) |
| **Orosi P. és mtsai** | Kenézy Gyula Kórház, Intenzív Osztály, Debrecen | ***Acinetobacter spp.*: 16,2**<br>***P. aeruginosa*: 10,3**<br>***E. coli*: 2,9**<br>***Enterobacter spp.*: 2,9**<br>**Egyéb Gram-negatív: 13,2**<br>Összes Gram-pozitív: 48,5<br>*Candida spp*: 5,9 | 2004-2006 | (56) |
| **Trethon A. és mtsai** | Gottsegen György Országos Kardiológiai Központ, Szívsebészet, Budapest | ***Klebsiella spp.*: 6,8**<br>***Enterobacter spp.*: 6,8**<br>***P. aeruginosa*: 6,0**<br>***E. coli*: 5,1**<br>***Proteus mirabilis*: 4,3**<br>***S. marcescens*: 3,4**<br>Gram-pozitív: 55,6 | 1999-2000 | (57) |
| **Ujhelyi Enikő** | Szent László Kórház (ESZSZK), Gyermekintenzív Osztály, Budapest; gyermek szepszis esetek | ***N. meningitidis*: 14,5**<br>***P. aeruginosa*: 6,9**<br>***H. influenzeae*: 6,9**<br>***E. coli*: 3**<br>***S. marcescens: 3***<br>***Salmonella spp.: 6,9***<br>Összes Gram-pozitív: 39,6 | 1993-2009 | (33) |
| **Kristóf Katalin** | Semmelweis Egyetem klinikái; késői neonatális szepszisek | **Összes Gram-negatív: 40,5**<br>***K. pneumoniae*: 13,6**<br>***P. aeruginosa*: 8,6**<br>***E. coli:* 6,5**<br>***Enterobacter spp.*: 4,7**<br>Összes Gram-pozitív: 41,6<br>Sarjadzó gomba: 18 | 2001-2007 | (58) |
| **Szilágyi Emese** | A NNSR-be bejelentett véráramfertőzés esetek (n=3651) | **Összes Gram-negatív: 46**<br>***P. aeruginosa*: 13**<br>***Klebsiella spp.*: 9**<br>***E. coli:* 7**<br>***Enterobacter spp.*: 8**<br>***Acinetobacter spp.*: 4**<br>***Serratia spp.*: 3**<br>Összes Gram-pozitív: 44 | 2005-2008 | (20) |
| **Müller J. és mtsai** | Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Hematológiai Osztály | ***E. coli*: 6,9%**<br>***Klebsiella spp. + Enterobacter spp. + Serratia spp.:* 5,7%**<br>***P. aeruginosa:* 4,6%**<br>**Össz. Gram-negatív: 20,7%**<br>Összes Gram-pozitív: 77%<br>Candida spp.: 2,3% | 1997-1998 | (59) |

### 1.3.3. Újszülöttkori véráramfertőzések

Az újszülött korcsoport sajátossága, hogy az egyre hatékonyabb és szélesebb körben alkalmazott B-csoportú Streptococcus (GBS) profilaxis következtében a Gram-negatív baktériumok előretörésének tendenciája észlelhető a korai neonatális szepszisben (EOS) (24, 45, 61). Ezzel szemben Stoll és mtsai tanulmányában – habár az EOS előfordulásának csökkenéséről számol be – a leggyakoribb kórokozó továbbra is a GBS volt (43 %), melyet az *E. coli* követett (29%). Fontos adat, hogy a GBS fertőzések főleg az érett újszülöttekben, míg az *E. coli* fertőzések koraszülöttekben voltak jellemzőek. Egy 2005-ben publikált tajvani tanulmány alapján a késői neonatális szepszis (LOS) esetében inkább a koaguláz-negatív staphylococcusok előfordulásával kell számolnunk (43). Cordero és mtsai közel két évtizeden át zajló vizsgálatában is a koaguláz-negatív staphylococcusok domináltak LOS esetében, 15%-ban szerepeltek az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai, és 5%-ban egyéb Gram-negatív baktériumok (61). Lutsar multicentrikus vizsgálata szintén hasonló megoszlást mutatott, a Gram-pozitívokhoz képest kisebb arányban előforduló Gram-negatív LOS kórokozói főként *Klebsiella spp., E. coli és Enterobacter spp*. voltak (62). Egy 2015-ben publikált, 5 évet felölelő, Dél-Afrikában készült tanulmány 717 nosocomialis újszülöttkori véráramfertőzést dolgozott fel, ebben a Gram-negatívok 65%-ban szerepeltek kórokozóként, a leggyakrabban *Klebsiella pneumoniae*-t izoláltak (30%), ezt a *S. aureus* és az *Enterococcus spp*. követték gyakoriságban (63). West és mtsai-nak vizsgálatában 167 újszülöttkori szepszist vizsgálva egyértelmű *K. pneumoniae* dominancia mutatkozott: a törzsek 58,2% tartozott e speciesbe (36), ez az arány a LOS esetében alacsonyabb volt a *S. aureus* nagyobb szerepe miatt.

Magyarországon, azon belül Budapesten, a Semmelweis Egyetemen Kristóf Katalin végzett átfogó vizsgálatot a neonatális szepszis mikrobiológiai vonatkozásairól. Az egyetem koraszülött/újszülött intenzív osztályain 2001-2007-ig a késői neonatális szepszis kórokozói 113 esetben Gram-negatív baktériumok, 116 esetben Gram-pozitív baktériumok és 50 esetben sarjadzó gombák voltak. A Gram-negatív kórokozók között gyakorisági sorrendben az alábbi kórokozók fordultak elő: *Klebsiella spp., P. aeruginosa, E. coli, Enterobacter cloaceae, S. maltophilia, Acinetobacter spp. Serratia spp., Proteus spp., Citrobacter spp*. (58).

### 1.3.4. Gram-negatív baktériumok okozta nosocomialis járványok

Számos Gram-negatív baktérium vonatkozásában jelentek meg közlések az elmúlt évtizedekben, melyek a kórokozók által kiváltott véráramfertőzés járványokról számolnak be felnőtt, gyermek- és koraszülött intenzív, sebészeti és egyéb osztályokon. Az olykor speciális, fokozott rezisztenciával rendelkező *Klebsiella spp.*(64-67), *Pseudomonas aeruginosa* (68), *Acinetobacter baumannii* (69), *Enterobacter spp.*(24) és egyéb ritkább Gram-negatív patogének (70) által okozott járványok mellett előtérbe kerültek a *S. marcescens* epidémiák is (71). A fentebb leírt NNSR minden évben beszámol a hazánkban előforduló nosocomialis járványokról, így a Gram-negatívok által okozott véráramfertőzés epidémiákról is. 2010 óta minden évben jelentenek Magyarországon *S. marcescens* által okozott járványt (72).

A gyermekgyógyászati és újszülött-intenzív osztályokon zajló *S. marcescens* járványokkal kapcsolatos közlések száma a ’90-es évek végétől kezdett emelkedni. A publikációk a járványok számos lehetséges forrását azonosították (73-76), eset-kontroll vizsgálatok pedig számos rizikófaktort állapítottak meg, amelyek az újszülötteket *S. marcescens* infekcióra hajlamosíthatják. Ilyenek pl. az hosszú PIC-ben való tartózkodás, anyai fertőzés/chorioamnionitis, és az igen alacsony születési súly (77-82). A járványokról szóló összefoglalók fő következtetése a legtöbb esetben az, hogy a járvány gyors felismerése, az azonnali, több szintű intervenció (molekuláris epidemiológiai elemzés, infekciókontroll) elsődleges a járványok megállításában, még akkor is, ha a konkrét forrást nem sikerül azonosítani. Ebből a megfontolásból a vizsgálatunk fontos céljának tartottuk a vizsgálati időszakban jelentkező esetleges epidémia részletes elemezését is.

DOI:10.14753/SE.2016.1956

## 1.4. Antibiotikum-rezisztencia Gram-negatív patogénekben

A baktériumok antibiotikumokkal szembeni ellenálló képessége az antimikróbás szerek bevezetése után rövid időn belül megjelent. Az elmúlt évtizedekben az egyre növekvő antibiotikum-rezisztencia az orvoslás egyik központi, globális problémájává vált, mert növeli a halálozást, a kórházi tartózkodás idejét és a költségeket (53, 83, 84). Az antibiotikum-rezisztencia káros hatásait részletesen a **2. táblázat** mutatja be.

**2. táblázat. Az antibiotikum-rezisztencia káros hatásai**
Friedman és mtsai alapján (83)

| | |
|---|---|
| **Morbiditás és mortalitás** | Morbiditás és mortalitás növekedése |
| | Az infekcióhoz társuló morbiditás és mortalitás növekedése |
| | Kórházi tartózkodás hosszának növekedése |
| | A gépi lélegeztetés hosszának növekedése |
| | A intenzív terápia és invazív eszközök szükségességének növekedése |
| | Több sebészeti beavatkozás szükséges |
| | Funkcióvesztés és az akut ellátás utáni ellátás fokozott szükségessége |
| | Kontakt izoláció szükségessége |
| | Kiesés a munkából |
| **A rendelkezésre álló infrastruktúra és eszközök felhasználása és költségek** | Általános kórházi és intenzív ágyak, akut ellátás utáni ápolási ágyak |
| | Megnövekedett ápolói munka, egyéb ellátási szolgáltatások, diagnosztikus (laboratóriumi és képalkotó) vizsgálatok |
| | Az izolációs helyiségek fokozottabb használata, megnövekedett fogyóeszköz felhasználás (kesztyű, köpeny) |
| | A célzott infekció-kontroll programok (szűrés, izoláció) költségei |
| **Változások a terápiás ajánlásokban** | A szűkebb spektrumú antibiotikumok hatástalanná válnak |
| | Megváltozott empirikus terápiás rezsim |
| | Csökkent hatékonyságú szerek |
| | Fokozott toxicitású szerek |
| **A kórházi teljesítmény csökkenése** | Lezárt osztályok |
| | Elmaradt sebészeti beavatkozások |

A rezisztencia megjelenése nagymértékben függ antibiotikum-alkalmazási gyakorlatunktól. Az antibiotikum-rezisztencia drámai növekedése nem meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy az antibiotikumok a leggyakrabban felírt gyógyszerek között vannak az alapellátásban – kb. 50%-át indokolatlanul alkalmazzuk –, és a felmérések szerint az európai kórházakban fekvő betegek 30-40%-a részesül antibiotikum kezelésben (85). A rezisztenciák kialakulásában és terjedésében nagy szerepe van a környezeti antibiotikum felhasználásnak (elsősorban az állattenyésztésben, élelmiszeriparban) (86), a rezisztencia kórokozók közötti terjedésének, ill. a rezisztens baktériumok emberről emberre terjedésének. A globalizációval, a közlekedési szokások megváltozásával a rezisztencia földrészek közötti továbbítása is extrém módon felgyorsult, egy svéd tanulmány alapján az endémiás területekre (pl. Indiába) utazó turisták 24%-ban kolonizálódnak multirezisztens Gram-negatív baktériummal (87). Az antibiotikum-rezisztencia jelentőségét felismerve az antibiotikum használat racionalizálására széles körben indítottak mind a szakma szereplőit, mind a laikus társadalmat célzó kampányokat, az Európai Unióban az antibiotikumokat, mint hozamfokozókat betiltották, és az antibiotikum-rezisztencia viszonyokat programszerűen monitorozni kezdték. Európában az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC) az Európai Antibiotikum-Rezisztencia Surveillance Hálózat (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net) rendszerben végez surveillance tevékenységet, melynek hazánk is szolgáltat adatokat az Országos Epidemiológiai Központ által. Emellett számos, többek között az Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság (ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) részvételével működő iniciatíva vette fel a harcot az antibiotikum-rezisztencia terjedésével (pl. CEASAR, Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance), ill. hívta fel a figyelmet a probléma súlyosságára (European Antibiotic Awareness Day, Európai Antibiotikum Nap).

A Gram-negatív infekciók között multirezisztencia szempontjából példaként említhetők a területen szerzett húgyúti infekciók, hiszen például az ezeket gyakran okozó *E. coli* törzsek cefalosporin rezisztenciája és kiterjedt-spektrumú β-laktamáz (ESBL) termelése intenzíven emelkedő tendenciát mutat világszerte (88-90). E törzseknél a β-laktámokkal szembeni rezisztencia legtöbbször egyéb ko-rezisztenciával (pl. fluorokinolon- és

trimethoprim/sulfomethoxazol-rezisztenciával) társul. Magyarországon az OEK jelentése szerint 2014-ben a járóbetegek vizeletmintáiból izolált *E. coli* törzsek 92-93%-ban mutatkozott érzékenynek 3. generációs cefalosporinokkal szemben (91).

Bár pozitív fejlemény, hogy az utóbbi években már jelentek meg olyan vizsgálati eredmények, melyek egyes multirezisztens Gram-pozitív kórokozók, például a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) előfordulásának stagnálását, ill. csökkenését mutatták, ezzel szemben Gram-negatív patogének esetében ez kevésbé tapasztalható. Viszont egyre nagyobb eséllyel kell számolnunk valódi terápiás kihívást jelentő pánrezisztens Gram-negatív kórokozókkal (35, 92).

A Gram-negatív baktériumok növekvő antibiotikum-rezisztenciája kiemelt jelentőségű a nosocomialis, invazív infekciók esetében. E fertőzések között elsősorban az *E. coli*, a *Klebsiella speciesek, P. aeruginosa* és *Acinetobacter* spp. fokozódó, olykor extrém mértékű antibiotikum rezisztenciája vált fenyegetővé (47). Az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai esetében a mára igen jelentős cefalosporin-rezisztencia mellett a karbapanem-rezisztencia is megjelent (93). Egy USA-beli felmérés a szerint 2001-től 2011-ig 2%-ról 10 %-ra nőtt például a karbapenemázt termelő *Klebsiella pneumoniae* izolátumok aránya (94), Európában az ECDC jelentése szerint 2011-ben a *K. pneumoniae* törzsek harmadik generációs cefalosporin-rezisztenciáját országonként változóan 2-81%-nak, karbapenem-rezisztenciáját 0-68,2%-nak mérték. Az EDCD adatbázisban hazánk vonatkozásában ezen arányok 53,1% ill. 1,9%-nak mutatkoztak (95). A multirezisztens Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések főként az intenzív osztályon ápolt, ill. immunszupprimált állapotban lévő betegeket érintik. Egy 162 intenzív osztály bevonásával végzett, európai bázisú tanulmány alapján a véráramfertőzést okozó baktériumok 47,8%-a volt multirezisztens, 20,5%-a kiterjedten antibiotikum rezisztens (XDR), és 0,4 %-a pánrezisztens (PDR). E vizsgálatba Magyarországról 36 felnőtt beteget vontak be, az ő esetükben az MDR arány 44%, az XDR arány 19% volt. A felmérés alapján a Gram-negatív törzsek multirezisztenciája lényegesen gyakoribb volt mint a Gram-pozitív törzsek esetében (38). Egy 2009-ben készült összefoglaló elemzés egyértelmű következtetése, hogy a Gram-negatív baktériumok multirezisztenciája növeli a mortalitást, a kórházi tartózkodást és a költségeket intenzív osztályos betegeknél (96). Számos vizsgálat kimutatta, hogy az ITO populáció mellett mind a felnőtt, mind a gyermek hemato-onkológiai betegek

szintén fokozottan kitettek a multirezisztens baktériumok okozta fertőzéseknek (39, 47, 97, 98). Az MDR Gram-negatív fertőzések között elsősorban az *E. coli*, a *Klebsiella* speciesek, a *Pseudomonas aeruginosa* és az *Acinetobacter* speciesek szerepelnek külföldi és hazai vizsgálatokban egyaránt (42, 99, 100). Több felmérés szerint a Gram-negatív véráramfertőzések lényegesen nagyobb mortalitással is járnak, mint a Gram-pozitív infekciók (44). A malignus betegségben szenvedő szeptikus betegeknél is kimutatható a multirezisztencia kimenetelt rontó hatása (47).

A multirezisztens baktériumok problémája Magyarországot sem kerüli el, és ez markánsan érinti a Gram-negatív specieseket. Caini és munkatársai 2005-2010 között végzett felmérésében a multirezisztencia szempontjából kilenc baktériumot vizsgáltak, melyből hat Gram-negatív kórokozó volt. Bár hazánkban a leggyakoribb nosocomialis probléma-baktérium e felmérésben az MRSA volt, ennek gyakorisága a vizsgálat utolsó éveiben már stagnált, szemben a Gram-negatív törzsekkel, melyek rendre növekvő gyakorisággal fordultak elő. Ezek előfordulása gyakoriság szerint csökkenő sorrendben: multirezisztens *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, és *Enterobacter spp.* (92). Tóth Ákos doktori értekezésében beszámolt arról, hogy 2003-tól 2009-ig szinte folytonosan nőtt a vérből izolált *K. pneumoniae* törzsek. 3. generációs cefalosporin-rezisztenciája (10%-ról 40%-ra), mely együtt járt a fluorokinolon és aminoglikozid ko-rezisztencia növekedésével. Hasonló trend az *E. coli* izolátumok esetében is megfigyelhető volt (101). A Semmelweis Egyetem klinikáin 2009-ben az MRSA mellett a leggyakrabban Gram-negatív baktériumfajokban fordult elő multirezisztencia, mely főként az *Enterobacter* specieseket (20,7%), a *P. aeruginosá*t (11,8%), az *A. baumannii*-t (12,2%), a *S. maltophiliá*t (8,7%), az *E. coli*t (7,4%) és a *Klebsiella spp*-t (4,3%) érintette (58).

Az antibiotikum-rezisztencia jelensége az akut ellátásban dolgozók, sürgősségi, intenzív, hemato-onkológiai osztályok orvosai számára mindennapi, meghatározó klinikai problémát jelent. Tekintettel arra, hogy a véráramfertőzések, különösen a súlyos szepszis és a szeptikus sokk esetében a halálozás az antibiotikum bevezetésének késlekedésével minden órában jelentősen (egy gyakran idézett vizsgálat szerint 7,6%-kal) nő a halálozás (102), az esetek döntő többségében empirikusan választott antibiotikumokkal kezdjük az anti-infektív kezelést, és nem várakozunk tenyésztési és egyéb mikrobiológiai tesztek eredményére. A multirezisztencia elterjedése azonban

magával vonja azt, hogy az empirikus kezelés egyre nagyobb eséllyel hatástalan lesz. A hatástalan empirikus terápia és a rossz kimenetel közötti összefüggést Gram-negatív véráramfertőzések esetében több vizsgálat is felvetette, és igazolta is (103, 104).

A Gram-negatív baktériumokra leginkább jellemző, klinikumban legrelevánsabb rezisztencia-mechanizmusokat és annak klinikai vonatkozásait a **3. táblázat**ban tüntettem fel.

**3. táblázat. Legfőbb rezisztencia-mechanizmusok Gram-negatív patogénekben** (Pop-Vicas nyomán (37))

| Kórokozó | Rezisztencia-mechanizmus | Rezisztencia-fenotípus | Terápiás lehetőség |
|---|---|---|---|
| *Escherichia coli* | Kiterjedt spektrumú β-laktamázok (ESBL) | Penicillinek, szűkebb spektrumú cefalosporinok, oxymino-β-laktámok (cefotaxim, ceftazidim, cefepim), aztreonam | Karbapenemek |
| *Klebsiella pneumoniae* | Karbapenemázok (KPC, NDM)* | Penicillinek, cefalosporinok, karbapenemek | Polymyxinek, tigecyclin |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Efflux-pumpa, porin szintézis csökkenése, karbapenemázok | Kinolonok, aminoglikozidok, antipseudomonas pencillinek, cefalosporinok, karbapenemek | Polymyxinek |
| *Acinetobacter baumannii* | Efflux-pumpa, porin szintézis csökkenése, amp-C cefalosporináz, karbapenemázok | Kinolonok, penicillinek, cefalosporinok, karbapenemek | Polymyxinek, tigecyclin |

*KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM: New Delhi metallo-β-lactamase

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# 2. Célkitűzések

## 2.1. A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések mikrobiológiai és epidemiológiai jellemzőinek meghatározása

- A területen szerzett és egészségügyi kezeléssel kapcsolatosan kialakult véráramfertőzéseket okozó gyermekkori Gram-negatív baktériumok meghatározása
- Területen szerzett és egészségügyi kezeléssel kapcsolatosan kialakult gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések összehasonlítása
- A gyermekkori véráramfertőzést okozó Gram-negatív baktériumok antibiotikum-rezisztencia viszonyainak elemzése
- A gyermekkori multirezisztens Gram-negatív fertőzések kialakulásával összefüggésbe hozható tényezők meghatározása
- A gyermekkori multirezisztens Gram-negatív baktériumok által okozott véráramfertőzéseknek fokozottan kitett betegcsoportok azonosítása

## 2.2. A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések klinikai jellemzése

- A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések klinikai súlyosságának, megjelenési formáinak meghatározása
- A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések során kialakuló szervelégtelenségek meghatározása

## 2.3. A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések kimenetelével összefüggő tényezők azonosítása

- Epidemiológiai tényezők (pl. kor, alapbetegségek, társbetegségek, ápolást végző osztály) hatása a kimenetelre
- Mikrobiológiai jellemzők (kórokozó, multirezisztencia) összefüggései a kimenetellel
- Az alkalmazott antibiotikum-kezelés befolyásoló hatása a Gram-negatív véráramfertőzések kimenetelére gyermekekben

DOI:10.14753/SE.2016.1956

## 2.4. A járványos formában jelentkező gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések azonosítása és jellemzése

- A vizsgálati időszakban járványt okozó patogének azonosítása
- Az epidémiás törzs terjedésének és forrásának felderítése az adott kohortban
- A járványos esetek klinikai sajátosságainak leírása

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# 3. Módszerek

Vizsgálatunkban két éves időszakban, 2009. december 1. és 2011. december 30. között prospektív módon gyűjtöttük a Gram-negatív véráramfertőzésben szenvedő gyermekek epidemiológiai, klinikai és mikrobiológiai adatait budapesti gyermekgyógyászati intézmények különböző osztályain. A betegek bevonása és a vizsgálat kivitelezése az alábbi rend szerint történt:

- A vizsgálatban részt vevő osztályokon ápolt betegek kezelőorvosa vagy az adott intézményben a betegek mikrobiológiai vizsgálatait végző laboratóriumi orvos vagy asszisztens munkatárs telefonon vagy elektronikus levélben (bact.study@gmail.com) jelezte számomra, hogy valamely gyermek hemokultúrájából Gram-negatív species tenyészik.
- Azt ezt követő napokban (legtöbbször aznap vagy másnap) a szülő tájékozott beleegyezése után a Függelék fejezetben megtalálható Adatlapon rögzítettük a gyermekek addig elérhető epidemiológiai, klinikai és mikrobiológiai adatait.
- A tenyésző baktériumtörzs identifikálása után külön szélesztésből táptalajon, ill. egyes esetekben fagyasztott mintaként átszállítottuk a kórokozót a mikrobiológiai konfirmálást, ill. kiterjesztett rezisztenciavizsgálatokat végző/ megerősítő intézménybe (Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet).
- 28 nap után a gyermekek kórlefolyását és sorsát áttekintve lezártuk az adatgyűjtést, és az Adatlapot elektronikus formában rögzítettük.

## 3.1. A vizsgálatban részt vevő betegek és intézmények, adatgyűjtés

Tanulmányunkat a **4. táblázat**ban ismertetett kórházi fekvőbeteg osztályok és mikrobiológiai laboratóriumok részvételével végeztük. Az azonosított véráramfertőzéseket a beteget ápoló osztály típusa alapján négy kategóriára osztottuk: 1./ intenzív terápiás osztályok; 2./ újszülött-intenzív osztály; 3./ hematológiai és onkológiai osztályok, ide értve az őssejt-transzplantációs osztályt is; 4./ egyéb

osztályok: csecsemőosztály, újszülött-sebészeti osztály, gyermeksebészeti osztály, gyermekinfektológiai osztály.

**4. táblázat. A vizsgálatban részt vevő kórházi osztályok és laboratóriumok**

| Intézmény | Osztály/Laboratórium | Kategória |
|---|---|---|
| Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika | Intenzív Osztály | ITO |
| | Perinatalis Intenzív Centrum | PIC |
| | Csecsemő Osztály | Egyéb |
| | Újszülött-sebészeti Osztály | Egyéb |
| | Mikrobiológiai Laboratórium | |
| Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika | Hematológiai Osztály | Hemato/Onko |
| | Onkológiai Osztály | Hemato/Onko |
| | Neuroonkológiai Osztály | Hemato/Onko |
| | Sebészeti Osztály | Egyéb |
| | Intenzív Osztály | ITO |
| | Mikrobiológiai Laboratórium | |
| Egyesített Szent István és Szent László Kórház | Gyermekhematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály | Hemato/Onko |
| | Csecsemő- és Gyermekintenzív Osztály | ITO |
| | Gyermekgyógyászati Osztály | Egyéb |
| | Mikrobiológiai Laboratórium | |
| Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet | Gyermekkardiológiai Intenzív Részleg | ITO |
| | Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Részleg | ITO |
| Heim Pál Gyermekkórház Madarász utcai Telephelye | Intenzív Osztály | ITO |
| MRE Bethesda Gyermekkórház | Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály | ITO |
| Semmelweis Egyetem | Orvosi Mikrobiológiai Intézet | |

PIC = Perinatalis Intenzív Centrum; ITO= Intenzív Terápiás Osztály;
Hemato/Onko = Hematológiai és/vagy onkológiai, ill. őssejt-transzplantációs osztály

A vizsgálatba azokat a 0-18 éves betegeket vontuk be, akiknél véráramfertőzés klinikai tüneteit észlelték, hemokultúrát végeztek és abból Gram-negatív baktérium tenyészett. Tekintettel arra, hogy elsősorban azon véráramfertőzéseket kívántuk vizsgálni, melyek kórokozói gyakran állhatnak mind területen szerzett, mind nosocomialis fertőzések hátterében, kizártuk a vizsgálatból azokat a betegeket, akik véréből *Haemophilus influenzeae, Salmonella* spp. ill. *Neisseria* spp. tenyészett. Szintén kizártuk azokat a gyermekeket, akiknél az első véráramfertőzéses epizódhoz képest négy héten belül az

adott baktérium által okozott ismételt véráramfertőzés alakult ki, akiknél a szülők nem egyeztek bele az adatgyűjtésbe, illetve akiknél a klinikai helyzet erősen felvetette kontamináció lehetőségét, vagy egyéb mikroorganizmus (Gram-pozitív baktérium, gomba) is tenyészett a hemokultúrából.

Az adatgyűjtés során az alábbi adatokat jegyeztük fel: kor, nem, három hónaposnál fiatalabb újszülötteknél a gesztációs idő, alapbetegségek és társbetegségek, malignitás (szolid tumor vagy rosszindulatú hematológiai kórkép), kemoterápiás kezelés, szolid szerv vagy őssejt-transzplantáció, a pozitív hemokultúra és a kórházi felvétel között eltelt idő, kórházi kezelés a megelőző 60 napban, antibiotikum kezelés a megelőző 30 napban, a hemokultúra levételekor indított antibiotikum kezelés, változtatás az antibiotikum kezelésben a hemokultúra eredményének ismeretében, a véráramfertőzés fókusza, klinikai súlyosság (véráramfertőzés/szepszis, súlyos szepszis, szeptikus sokk), szervelégtelenségek; a hemokultúra levételét megelőzően indított gépi lélegeztetés, perifériás, centrális vénás, és artériás katéter viselése, hólyagkatéter viselése, sebészeti műtét és/vagy drén viselése, transzfúzió, parenteralis táplálás. Regisztráltuk a hemokultúrás minta eredetét (perifériás punkció vagy centrális véna), a laboratóriumi leletek közül rögzítettük a fehérvérsejt számot, a CRP értéket, a PCT értéket, ha e vizsgálatokat a hemokultúra levételének időpontjához képest +/- 6 órán belül elvégezték. A mikrobiológiai leletek közül feljegyeztük, ha az identifikált invazív kórokozó egyéb mikrobiológiai tenyésztésből is kimutatható volt. A betegek 28 napos túlélését vizsgáltuk, a túlélőknél a beteg további sorsát is rögzítettük (további kórházi kezelés vagy hazabocsátás 28 nap után).

### 3.2. Definíciók

Klinikai véráramfertőzésnek tekintettük, ha egy gyermek véréből kórokozó baktérium tenyészett ki úgy, hogy a gyermek olyan panaszokat és/vagy tünetek mutatott, melyek megfeleltethetőek voltak klinikai infekció jeleinek. Ezek között a súlyos gyulladásos válasz szindróma (SIRS) korhoz adaptált klinikai tünetei (láz vagy hipotermia, fehérvérsejt szám eltérés, tachycardia, tachypnoe) voltak, valamint etetési nehézség csecsemőkorban, illetve hidegrázás, hipotenzió bármely életkorban. Kórházban szerzett (nosocomialis) fertőzésnek tekintettük azokat az eseteket, amelyeknél a kórházi felvételt

követő több mint 48 órával jelentkezett az infekció, egészségügyi kezeléshez kapcsolt fertőzést (healthcare associated infection, HCA) véleményeztünk, ha a beteget a véráramfertőzést megelőző 60 napban valamikor kórházban ápolták, és területen szerzett (community acquired, CA) fertőzésnek tartottuk az összes többi esetet. Polimikróbás fertőzésként definiáltuk azokat az infekciókat, melyeknél több mint egy baktériumfaj nőtt a hemokultúrából 24 órás időintervallumon belül. A 37. gesztációs hétnél korábban világra jött újszülötteket tekintettük koraszülöttnek.

A szepszis klinikai súlyosságának megítélésében (szepszis, súlyos szepszis, szeptikus sokk) Dellinger és Brierley meghatározásait vettük irányadónak (4, 105). A szervelégtelenségek tekintetében az alábbi definíciókat használtuk: 1./ Légzőrendszer: akut tüdőkárosodás (acute lung injury, ALI), akut respirációs distressz szindróma (acute respiratory distress syndrome, ARDS) a klasszikus meghatározás szerint (106), vagy gépi légzéstámogatás szükségessége függetlenül az oxigenizációs státusztól; 2./ Keringés: az adott korcsoport normálértékeihez viszonyított hipotenzió, csökkent vagy eltűnt perifériás artériás pulzáció, márványozott bőr, kapilláris újratelődési idő >2 másodperc; 3./ Májműködés: GOT és/vagy GPT emelkedése a normálérték több mint kétszeresére, vagy szérum bilirubin >220 µmol/l; 4./ Veseműködés: szérum kreatinin >177 µmol/l, anuria >6 órán át, oliguria, vagy vesepótló kezelés szükségessége; 5./ Idegrendszeri működés: a tudatállapot bármely változása: agitáció, aluszékonyság, kóma.

A halálozás vizsgálatakor külön kategóriaként kezeltük a szepszis okozta haláleseteket. Ha a gyermek állapotromlását a klinikai jelek alapján a szepszis magyarázta, és az egyéb halálokok klinikailag kizárhatók voltak, akkor szepszis okozta halálesetként regisztráltuk a szeptikus epizódot.

A véráramfertőzést okozó törzset a Magariakos és mtsai által meghatározott kritériumok teljesülése esetén tartottuk multirezisztensnek (107). A *S. maltophilia* törzsek esetében multirezisztenciát akkor állapítottunk meg, ha az alábbi antibiotikum csoportok közül legalább kettővel szemben rezisztenciát mutatott a törzs: széles spektrumú penicillinszármazékok (piperacillin, ticarcillin, piperacillin/tazobactam), harmadik generációs cefalosporinok, kinolonok (vizsgálatunkban a ciprofloxacin érzékenységet vizsgáltuk).

A polimikróbás fertőzéseknél az esetet akkor tekintettük multirezisztens baktérium által okozott infekciónak, ha legalább az egyik izolált kórokozó multirezisztens volt. Az empirikus antibiotikum kezelést akkor tartottuk hatékonynak, ha az izolált patogén *in vitro* érzékenységet mutatott legalább az egyik alkalmazott antibiotikummal szemben.
A fertőzés forrását a klinikai jelek és tünetek, a hemokultúra mellett történt egyéb tenyésztési, laboratóriumi és radiológiai leletek figyelembevételével határoztuk meg. Járványos formában jelentkező fertőzést akkor állapítottunk meg, ha legalább két összefüggő véráramfertőzéses esetet regisztráltunk, azaz egy időben legalább két gyermeknél jelentkezett azonos kórokozó által okozott véráraminfekció úgy, hogy a kórokozó törzs azonossága epidemiológiai/molekuláris epidemiológiai módszerekkel igazolható volt, függetlenül attól, hogy a fertőzés fókusza, ill. a fertőzés szervi lokalizációja/kiindulópontja azonosítható volt-e, vagy sem.
Katéterrel összefüggő véráramfertőzést (central line associated bloodstream infection, CLABSI) akkor véleményeztünk, ha a kórokozó mind perifériás vérből, mind a véráramfertőzés megjelenéséhez képet +/- két napon belül a centrális vénás kanülből, vagy annak végéről is tenyészthető volt, és nem volt igazolható a fertőzés egyéb szervi fókusza.
A neutropeniát 0,5 G/l-nél kisebb abszolút neutrofil granulocyta számként definiáltuk. A neutropenia fennállásának időtartama szerint három csoportot különítettünk el: 1./ neutropenia < 5 napja; 2./ a neutropenia 5-10 napja áll fenn; 3./ a neutropenia >10 napja áll fenn.

### 3.3. Mikrobiológiai módszerek

#### 3.3.1. Hemokultúra, bakteriológiai identifikálás

A hemokultúrákra szánt vérmintákat az Egészségügyi Minisztérium A v*éráram infekciók mikrobiológiai diagnosztikája* szakmai protokolljában leírtaknak megfelelően vették le az osztályokon dolgozó ápolók (108). A vérmintákat BacT/ALERT PF Pediatric FAN vagy BacT/ALERT FA FAN hemokultúrás palackokba fecskendezve BacT/ALERT 3D automatákban inkubálták (bioMerieux, Franciaország). A klinikai izolátumokat API 20E, VITEK 2 rendszerrel identifikálták (bioMérieux, Franciaország).

### 3.3.2. Antibiotikum érzékenységi vizsgálatok

Az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatokra standard korongdiffúziós módszert (Mast Diagnostica, Németország) és E-tesztet használtak (bioMérieux, Franciaország). Az ESBL és AmpC termelés kimutatására korongdiffúziós (ESBL&AmpC Detection Disc Sets; Mast Diagnostica, Németország) és ESBL E-tesztet használtak (bioMerieux, Franciország) a gyártók utasításai szerint.
Az antibiotikum érzékenységi vizsgálat konfirmálását a Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetében végezték a minimális gátló koncentrációk (minimal inhibitory concentration, MIC) meghatározásával, az alábbi antibiotikumokra: amoxicillin/klavulánsav, piperacillin/tazobactam, ceftazidim, ceftriaxon, cefepim, imipenem, meropenem, gentamicin, tobramycin, trimethoprim/sulfomethoxazol és ciprofloxacin. Referencia törzsként az *E.coli* ATCC 25922 és *K. pneumoniae* ATCC 700603 törzseket használták az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai esetében. Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok értékelésében az EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ajánlásokat vettük figyelembe.

### 3.3.3. Molekuláris genetikai vizsgálatok

A Gram-negatív baktériumok, tanulmányunk esetében a *S. marcescens* törzsek molekuláris epidemiológiai jellemezésére pulzáltatott mezejű gélelektroforézist (Pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) alkalmaztunk. E vizsgálatokat az Országos Epidemiológiai Központ Fágtipizálási és molekuláris epidemiológiai osztályán végezték, Dr. Ivelina Damjanova vezetésével. A *S. marcescens* törzsek emésztését XbaI restrikciós endonuklázzal végezték, a vizsgálatok CHEF DR II (Bio-Rad, USA) típusú készülékkel történtek a CDC standardizált protokollja alapján. A gélek elemzését a Fingerprinting II Informatix Software (Bio-Rad) segítségével elemezték. A mintázatok összehasonlítására a Dice-koefficiens (az azonos méretű fragmensek számát veszi figyelembe) és UPGMA (unweighted pair group method, számtani átlagokat képez) módszereket alkalmazták. A pulzotípusokat a makrorestrikciós mintázat 85%-os hasonlósága alapján azonosították, és betűvel, ill. számokkal jelölték. Az izolált

törzseket akkor tekintettük klonálisan összetartozónak, ha azonos pulzotípusba tartoztak.

### 3.4. Statisztikai módszerek

A gyakorisági elemzésekben kvalitatív változók esetében abszolút számok és százalékok, a folytonos változók esetében medián és interkvartilis tartomány formájában adtuk meg az eredményeket. Az összehasonlító vizsgálatoknál egyváltozós elemzéskor a Pearson-féle Khí-négyzet próbát és a Fisher-féle egzakt próbát használtuk. A folytonos változók összehasonlítására Mann-Whitney U próbát és Kruskal-Wallis próbát alkalmaztunk. A multirezisztenciával és halálozással összefüggő tényezők elemzését lépcsőzetes logisztikus regressziós analízis segítségével végeztük. Az egyes csoportok túlélési görbéjét Wilcoxon próbával (Gehan teszttel) hasonlítottuk össze. Az eredményeket $p<0,05$ érték esetén tartottuk szignifikánsnak. A statisztikai elemzést SPSS Statistics 22 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) statisztikai program használatával végeztük.

### 3.5. Etikai engedélyezés

A gyermekek klinikai adatainak feljegyzéséhez a szülőktől írásos beleegyezést kértünk (lásd Függelék). A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága 845-0/2010-1018EKU (39/PI/010.) számon engedélyezte (lásd Függelék).

DOI:10.14753/SE.2016.1956

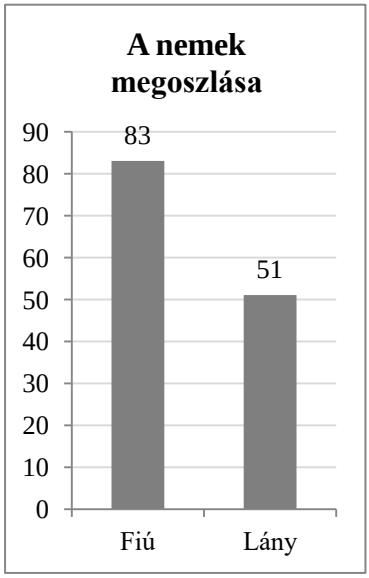
# 4. Eredmények

Két éven át tartó vizsgálatunk során összesen 134 esetet vontunk be a vizsgálatba, mely fertőzésekből összesen 145 kórokozót azonosítottunk. A 134 regisztrált Gram-negatív véráramfertőzés főként nosocomialis vagy HCA (egészségügyi ellátással kapcsolatos) infekció volt, csupán hét esetben jelentkezett területen szerzett fertőzés, ami az esetek 5,2 %-a.

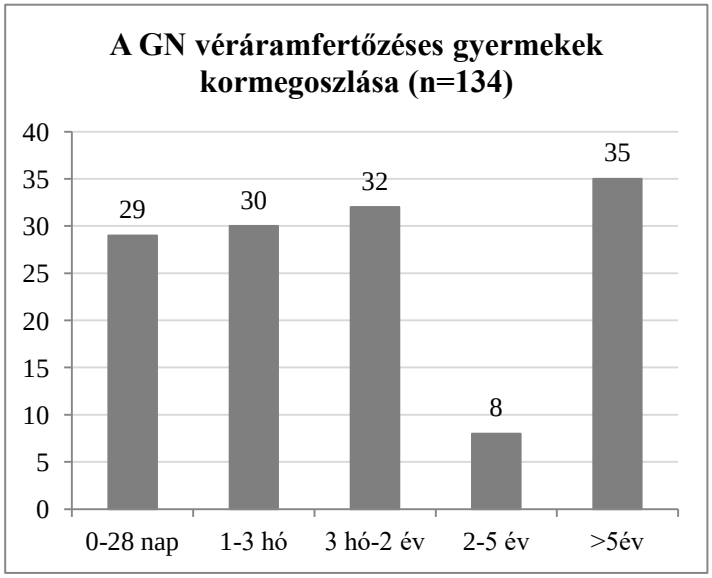
## 4.1. Az esetek demográfiai és klinikai jellemzői

### 4.1.1. Kor és nem

A véráramfertőzéses gyermekek között több fiú volt, ők az esetek 61,9 %-át tették ki **(2. ábra**). A szeptikus gyermekek medián életkora 0,5 év volt, a legfiatalabb beteg egy napos, a legidősebb 17,3 éves volt (IQR 0,6-6,17). Kiemelendő, hogy tanulmányunkban nagyon nagy volt az újszülöttek aránya a többi korcsporthoz képes, a <3 hónapos csecsemők az esetek 44%-át adták (összesen 59 eset). Ritka volt a Gram-negatív szepszis a 2-5 éves [csak nyolc ilyen esetet regisztráltunk (6%)], ill. a >5 éves korcsoportban. A betegek kor szerinti megoszlását a **3. ábrán** tüntettem fel.




**2. ábra**. Nemek megoszlása a szeptikus gyermekeknél



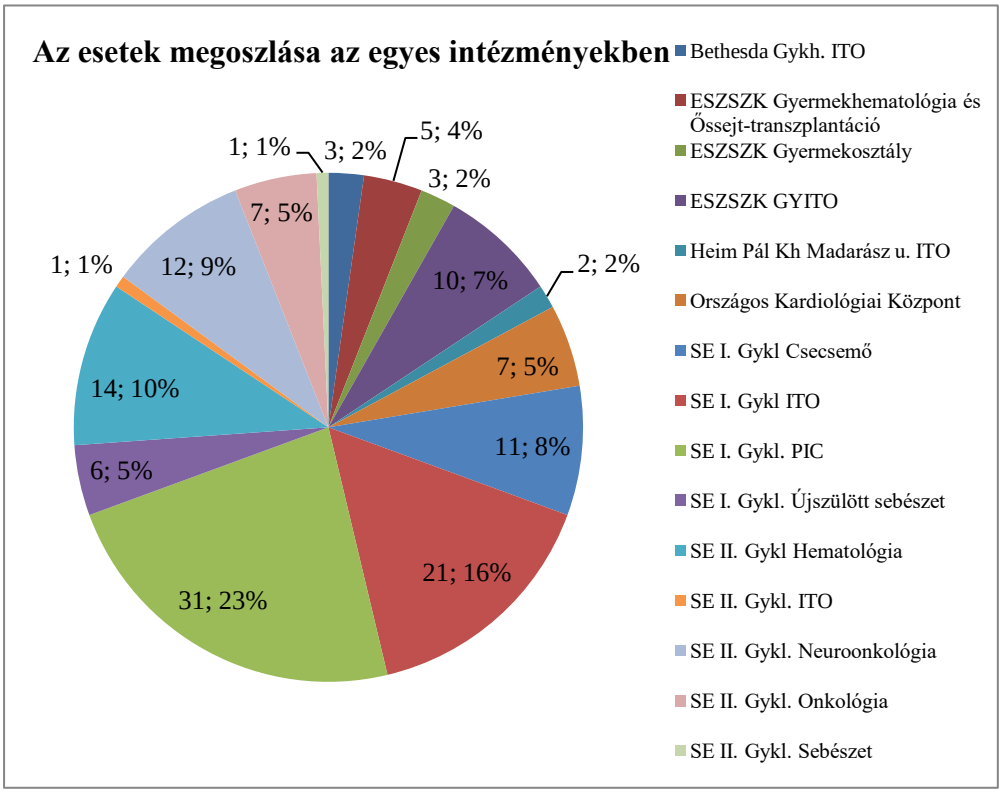

**3. ábra**. A Gram-negatív véráramfertőzéses gyermekek kormegoszlása

DOI:10.14753/SE.2016.1956

### 4.1.2. Az esetek megoszlása az egyes intézményekben és osztályokon

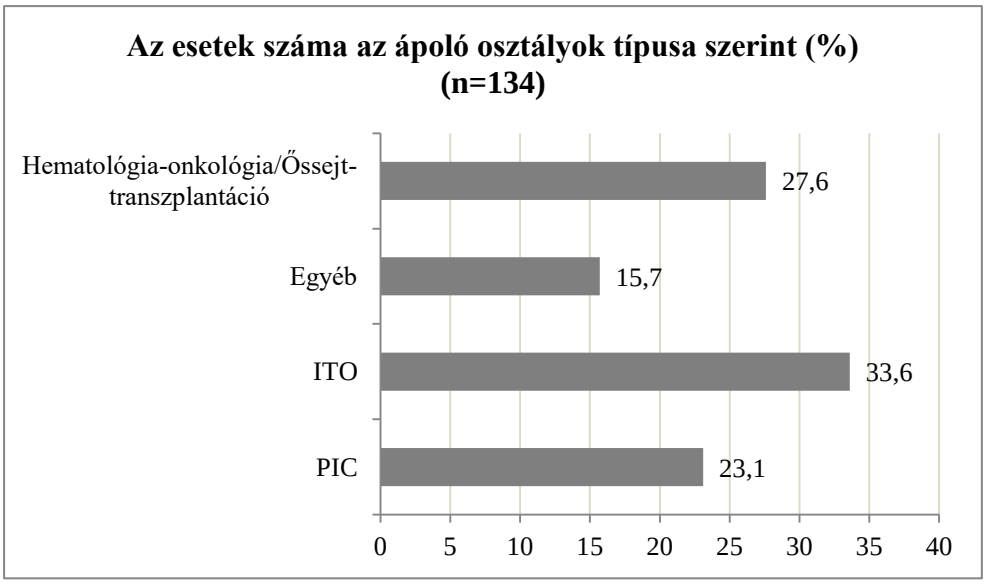
Az esetek megoszlását az egyes intézmények osztályai között a **4. ábra** mutatja be. A legtöbb esetet a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikán vontuk be, elsősorban a PIC-en és az Intenzív Osztályon, emellett a Csecsemő Osztályon és Újszülött-sebészeti Osztályon. Az I. sz. Gyermekklinika vizsgálatban részt vevő osztályainak profiljából adódóan érthető, hogy ebből az intézményből, illetve a Gottsegen György Országos Kardiológiai Központból is főként újszülöttek, és fiatal csecsemők kerültek be tanulmányukba. A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekklinikáról, az Egyesített Szent István és Szent László Kórházból főként kisdedkorúaknál és annál idősebb gyermekeknél észleltünk Gram-negatív véráramfertőzéseket, dominánsan immunszupprimált, kemoterápiás kezelés utáni állapotban.

Az ápoló osztályokat kategorizálva, az esetek megoszlása az **5. ábrán** látható módon alakult. A legtöbb beteget intenzív osztályokon és gyermek hemato-onkológiai osztályokon vontuk be, de nagy arányban regisztráltunk szeptikus betegeket az újszülött-intenzív osztályon is. Lényegesen kisebb számban észleltünk a kritériumoknak megfelelő Gram-negatív véráramfertőzést a gyermekinfektológiai osztályon, a csecsemő-osztályon, újszülött-sebészeti és egyéb osztályokon.




**4. ábra**. Az esetek megoszlása az egyes intézményekben

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**5. ábra.** Az esetek száma az ápoló osztályok típusa szerint

### 4.1.3. Alap-, és társbetegségek, prediszponáló tényezők

A legtöbb gyermek rendelkezett valamilyen társ-, ill. alapbetegséggel, az összes eset 92,5 %-ában kimutatható volt valamely veleszületett vagy szerzett kórfolyamat. Ez az arány lényegesen alacsonyabb volt a területen szerzett infekciót elszenvedett gyermekek körében, ahol a hét esetből csak egynél találtunk társbetegséget. Az alap- és társbetegségeket az **5. táblázat** részletezi.

Az összes gyermek 32,8 %-ánál valamilyen malignus betegség állt a háttérben (44 eset). A rosszindulatú betegséggel diagnosztizált betegek 27,3 %-a az alapbetegség relapszusa miatt állt kezelés alatt a véráramfertőzés időpontjában. Tizennyolc koraszülöttet regisztráltunk a szeptikus betegek között, ez az összes eset 13,4%-át jelentette.

DOI:10.14753/SE.2016.1956

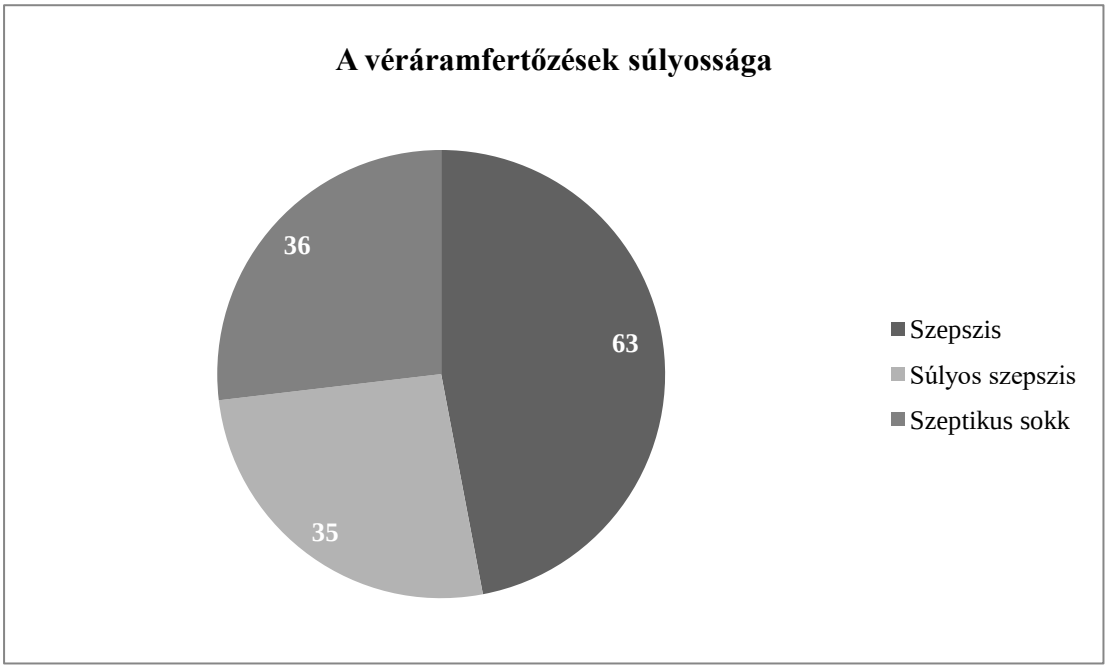
**5. táblázat. Alap-, és társbetegségek előfordulása szeptikus epizódonként**

| Kórkép | Eset-szám | Kórkép | Eset-szám |
|---|---|---|---|
| Koraszülöttség | 18 | Akut lymphoid leukaemia | 17 |
| IUGR | 6 | Osteosarcoma | 4 |
| Bronchopulmonalis dysplasia | 5 | Medulloblastoma | 2 |
| Intracerebralis haemorrhagia | 4 | Myelodysplasia | 2 |
| Mitokondriális betegség | 4 | Neuroblastoma | 2 |
| Bél-atresia (Apple peel) | 3 | Non-Hodgkin lymphoma | 2 |
| Hirschprung betegség | 3 | Primitív neuroectodermalis tumor | 2 |
| Necrotizáló enterocolitis | 2 | Akut myeloid leukaemia | 1 |
| Convulsio neonatorum, encephalopathia | 2 | Burkitt lymphoma | 1 |
| Down szindróma | 2 | Ependymoma | 1 |
| Haemangioma colli | 2 | Glioblastoma multiforme | 1 |
| Hypothyreosis | 2 | Hepatoblastoma | 1 |
| Ileus | 2 | Pinoeblastoma | 1 |
| Toxikus májbetegség | 2 | Ewing sarcoma | 3 |
| Obsruktív légzészavar, asthma | 2 | | |
| Asphyxia neonatorum | 1 | AV-canal defectus | 1 |
| Volvulus, rövidbél szindróma | 1 | VSD | 5 |
| Tracheo-oesophagealis fistula | 1 | Nagyér transzpozíció | 3 |
| Galactosemia | 1 | Dilatativ cardiomyopathia | 2 |
| Neonatális diabetes mellitus | 1 | Fallot-tetralógia | 1 |
| Nager szindróma | 1 | Pulmonális atresia | 1 |
| Adrenoleukodystrophia (X-hez kötött) | 1 | Congenitális koszorúér betegség | 2 |
| Kasabach-Meritt szindróma | 1 | | |
| Extrahepatikus epeút atresia | 1 | Égés | 3 |
| Intestinalis lymphangiectasia | 1 | | |
| Fehérjevesztő enteropathia | 1 | Ataxia teleangiectasia | 1 |
| Sclerosis tuberosa | 1 | SCID | 2 |
| Hypertonia | 1 | | |
| Krónikus hasmenés | 1 | Splenectomia | 1 |
| Subglotticus stenosis | 1 | | |
| | | | |
| Rotavírus infekció | 1 | | |
| Clostridium difficile colitis | 1 | | |

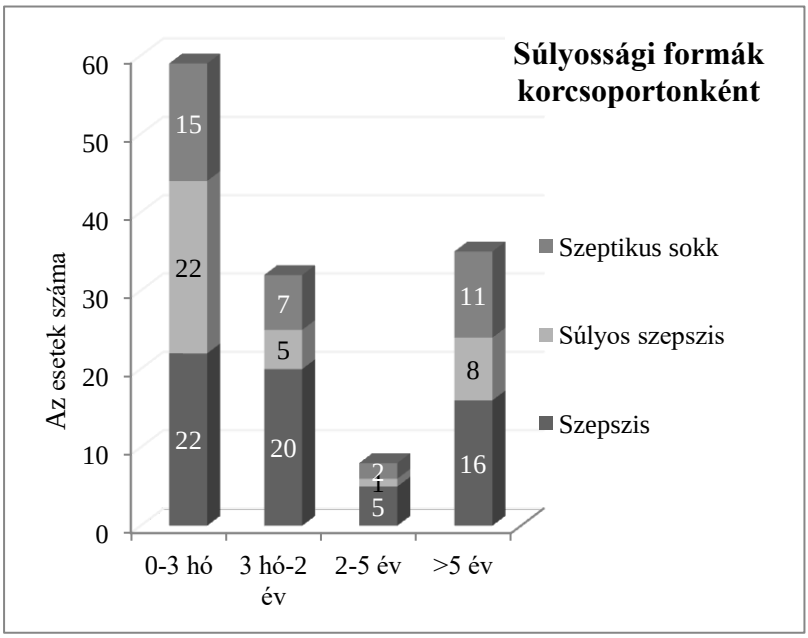
DOI:10.14753/SE.2016.1956

### 4.1.4. A véráramfertőzés klinikai megjelenési formája: súlyosság és szervelégtelenségek

A szeptikus epizódok súlyosságának megoszlását a **6. ábra** mutatja. A 134 eset közel felében (47 %-ban) szervérintettség nélküli szepszist észleltünk, az esetek kb. egy-egy negyedében alakult ki súlyos szepszis (26,1 %), ill. szeptikus sokk (26,9 %).



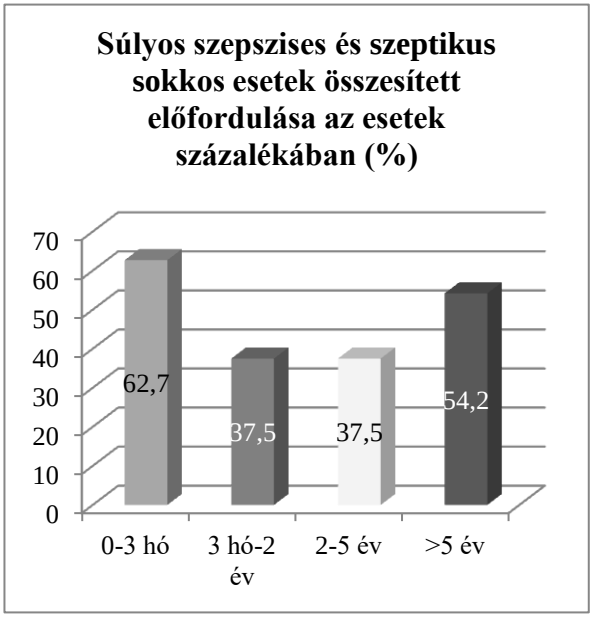

**6. ábra.** A véráramfertőzések súlyossága




**7. ábra**. Súlyossági formák korcsoportonként

A súlyos kórlefolyás a 2-5 éves korú gyermekek körében volt a legritkább. A legtöbb szeptikus sokkos beteg az újszülött, ill. 5 évnél idősebb populációból került ki (**7. ábra**).

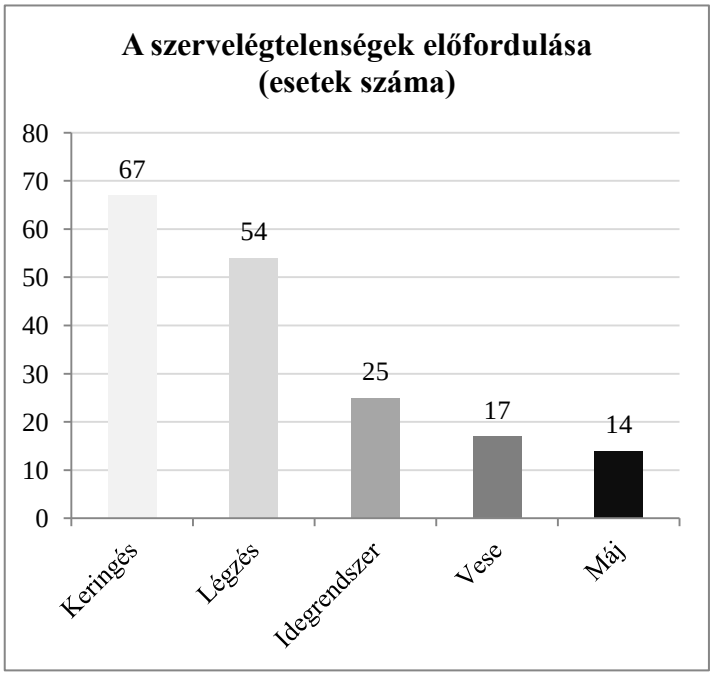
DOI:10.14753/SE.2016.1956




**8. ábra.** Súlyos szepszises és szeptikus sokkos esetek összesített előfordulása az esetek százalékában

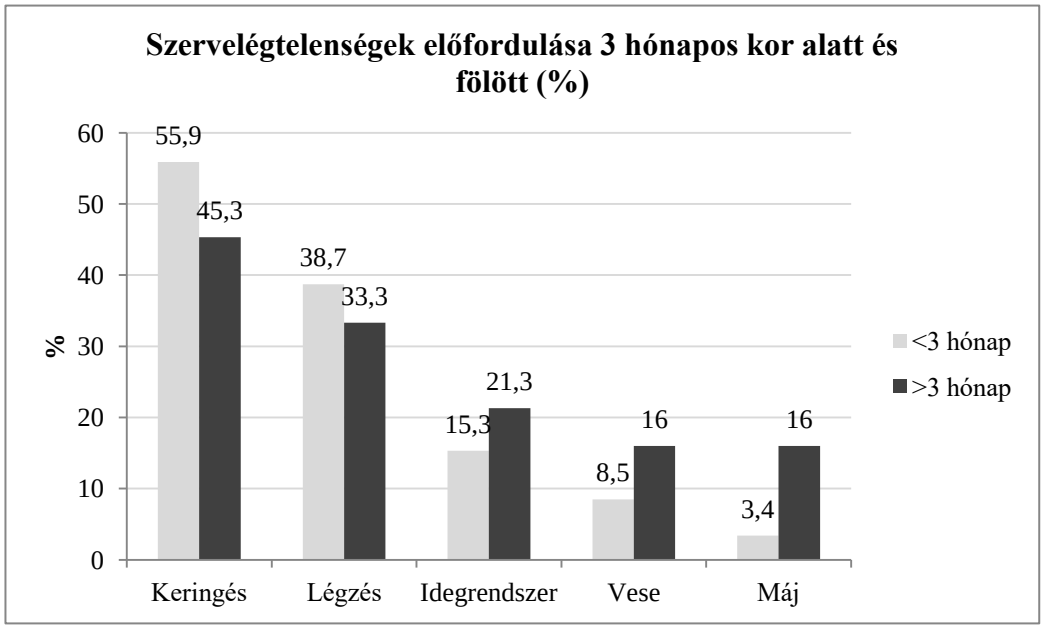
A súlyos betegek összességében is e korcsoportokban voltak jellemzőbbek: a súlyos szepszisben szenvedő és szeptikus sokkos betegek összesen az újszülöttek 62,7 %-át, a >5 éves korcsoport 54,2 %-át tették ki (**8. ábra**), szemben a többi korcsoportban megfigyelt dominánsan enyhébb kórlefolyással.

Szervelégtelenség az esetek 54,1%-ánál alakult ki, a légzési és a keringési elégtelenség jelentkezett leggyakrabban (**9. ábra**). A <3 hónapos korosztályban magasabb volt a keringési és légzési elégtelenség előfordulása, mint az idősebb gyermekeknél, viszont utóbbi korcsoportban sokkal gyakoribb volt a vese- és májérintettség (**10. ábra**).



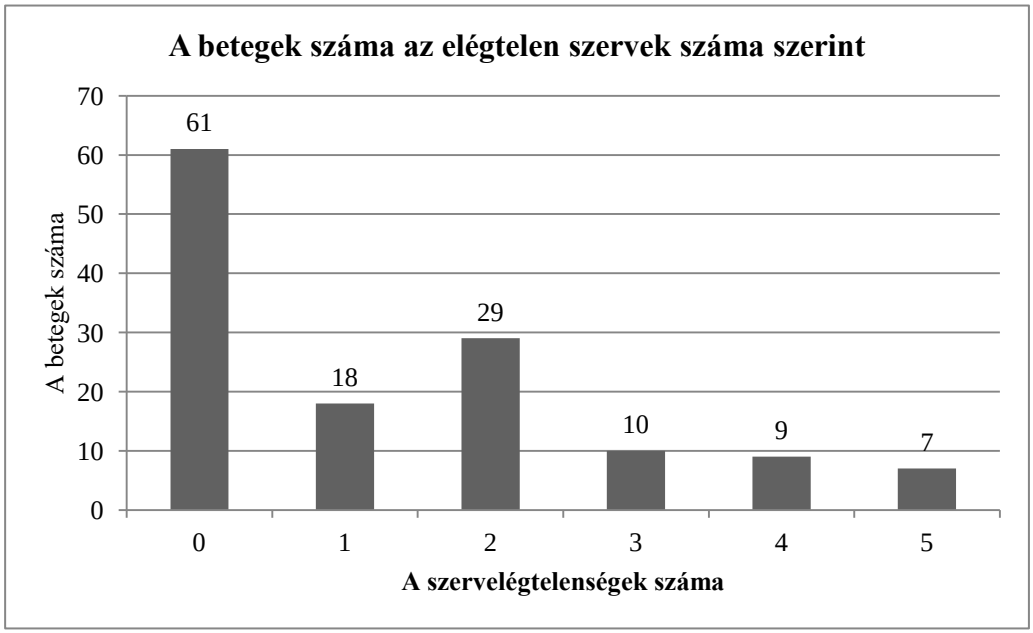

**9. ábra**. A szervelégtelenségek előfordulása (esetek száma)

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**10. ábra**. Szervelégtelenségek előfordulása 3 hónapos kor alatt és fölött

A szervelégtelenséggel kísért szeptikus esetek legnagyobb részében dokumentáltan két szerv érintettsége volt jellemző (**11. ábra**), a keringési és légzési elégtelenséget észlelték leggyakrabban, melyet az idegrendszer, a vese és a máj károsodása követett.




**11. ábra.** A betegek száma az elégtelen szervek száma szerint

Megvizsgáltuk, hogy melyek azok a tényezők, amik a súlyos kórlefolyással igazolható összefüggést mutatnak. A szeptikus sokk kialakulásában a hólyagkatéter viselése, a transzfúzió, az őssejt-transzplantáció és a polimikróbás fertőzés játszott egyértelmű szerepet az egyváltozós, valamint a gépi lélegeztetés és a multirezisztens kórokozóval történő fertőződés az egy- és többváltozós elemzés szerint (**6. táblázat**)

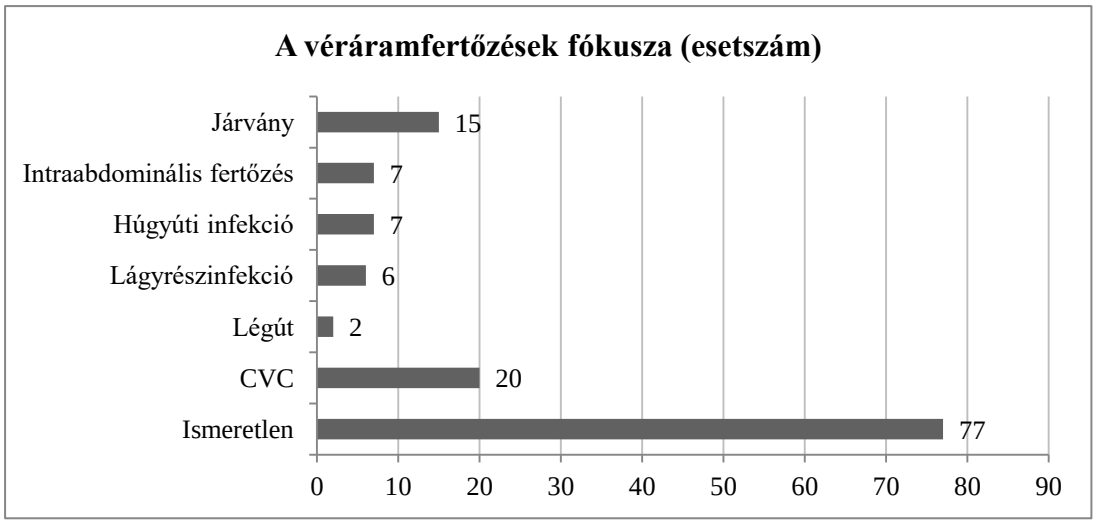
**6. táblázat. A szeptikus sokk kialakulásával összefüggő tényezők Gram-negatív véráramfertőzésben szenvedő gyermekeknél**

| Vizsgált tényezők | Egyváltozós elemzés | | | Többváltozós elemzés | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | p-érték | OR | 95% CI | p-érték |
| **MDR-kórokozó** | **2,63** | **1,19-5,79** | **0,016** | **3,06** | **1,34-7,01** | **<0,01** |
| Hólyagkatéter | 2,38 | 1,00-5,68 | 0,05 | - | - | - |
| Transzfúzió | 2,21 | 1,01-4,81 | 0,045 | - | - | - |
| **Gépi lélegeztetés** | **2,34** | **1,05-5,19** | **0,038** | **2,78** | **1,20-6,46** | **0,048** |
| Őssejt transzplantáció | 3,79 | 0,96-15,0 | 0,058 | - | - | - |
| Polimikróbás vs. monomikróbás fertőzés | 4,70 | 1,24-17,8 | 0,023 | - | - | - |

### 4.1.5. A véráramfertőzések fókusza

Az esetek kevesebb, mint felében sikerült meghatározni a véráramfertőzés fókuszát (**12. ábra**). Mivel a járványosan előforduló véráramfertőzések eseteinek nagy részében nem tudtuk azonosítani a fertőzés fókuszát, ill. szervi lokalizációját, ezért ezeket az eseteket külön csoportba soroltuk. A területen szerzett szepsziseknél 4/7 esetben húgyúti fertőzés kimutatható volt a szepszis forrásaként. A nosocomialis fertőzések esetében a leggyakoribb kimutatott fertőzés-forrás a centrális vénás kanül volt.

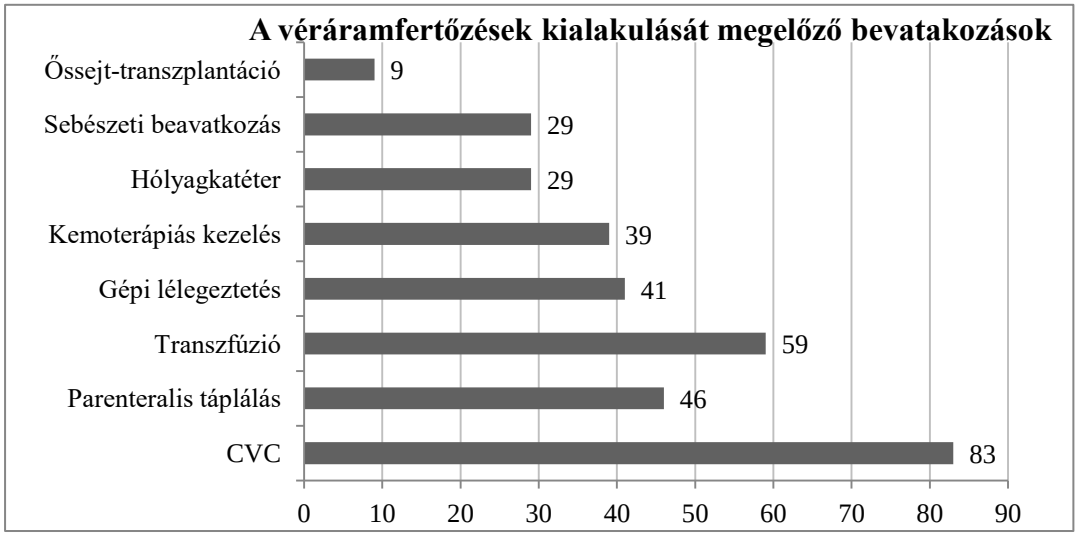
DOI:10.14753/SE.2016.1956




**12. ábra.** A véráramfertőzések fókusza

### 4.1.6. A véráramfertőzést megelőző beavatkozások

A 3. (Módszerek) fejezetben megjelölt intervenciók közül azokat vettük be az elemzésbe, ahol érdemi esetszám keletkezett, és lehetségesnek látszott statisztikai számítás. Tehát kihagytuk az összesítésből az artériás kanül és sebészeti drén viselése kategóriákat. A leggyakoribb véráramfertőzést megelőző invazív beavatkozás a centrális vénás kanül használata volt, melyet 83 betegnél (61,9%-nál) regisztráltunk. Gyakori volt a parenteralis táplálás (34,3%), a transzfúzió (44%) és a gépi lélegeztetés (30,6%), a gyermekek 29,1%-a részesült kemoterápiás kezelésben a szepszist megelőzően (**13. ábra**).




**13. ábra.** A véráramfertőzések kialakulását megelező beavatkozások

Az intravascularis kanült viselő gyermekek között többségben voltak azok, akiknél tartós centrális vénás kanült használtak. (**7. táblázat**). A legnagyobb arányban a v. femoralis viselőknél, legkisebb arányban a v. subclavia, v. umbilicalis és perifériásan bevezetett centrális vénás kanülök (PICC) viselőinél alakult katéter-asszociált véráramfertőzés (CLABSI).

**7. táblázat. Centrális vénás kanül viselése és a katéterrel összefüggő fertőzések előfordulása**

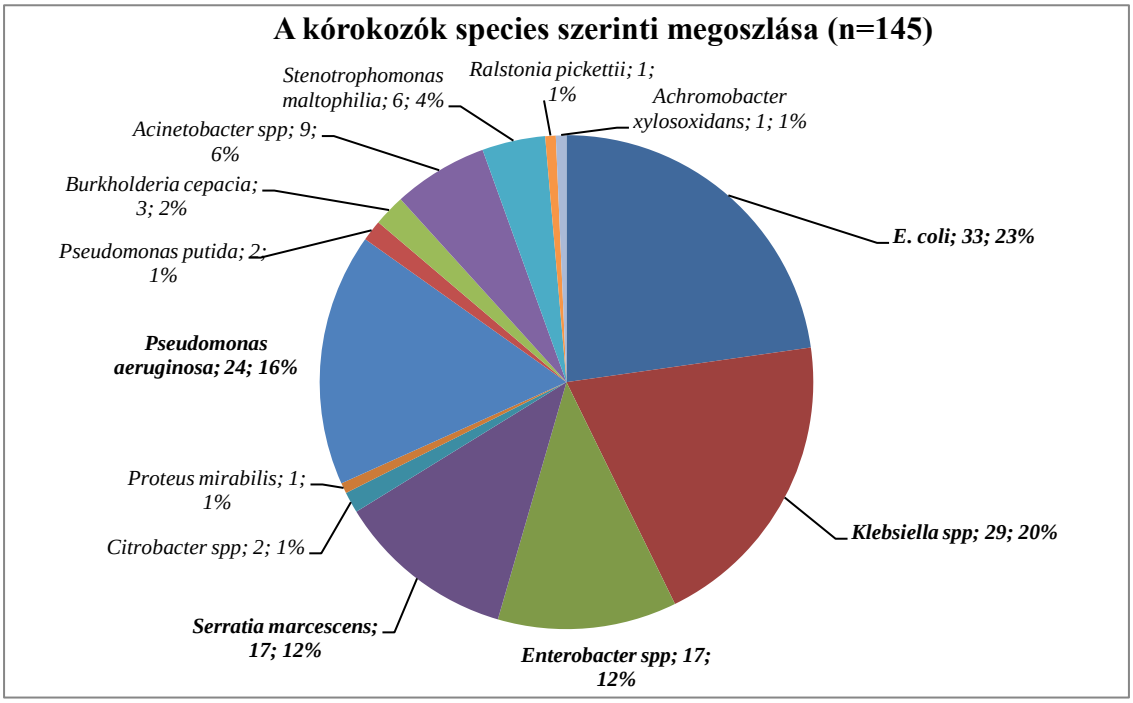
| Centrális vénás kanül típusa | Esetek száma | Katéterrel összefüggő fertőzések száma |
|---|---|---|
| Port-a-cath | 29 | 8 (27,5%) |
| Hickmann | 17 | 4 (23,5%) |
| PICC | 6 | 0 |
| V. femoralis | 10 | 4 (40%) |
| V. jugularis interna | 10 | 2 (20%) |
| V. subclavia | 13 | 2 (15,4%) |
| V. umbilicalis | 1 | 0 |

A véráramfertőzés kialakulásakor 38 gyermeknél (28%) észleltünk kemoterápia indukálta neutropeniát. Az elhúzódó (>10 napig tartó) neutropeniában szenvedő betegek előfordulása 9,7% volt. Az esetek több mint háromnegyedénél (85,8%-ánál) találtunk az anamnézisében kórházi tartózkodást a szepszist megelőző 60 napban.

## 4.2. A véráramfertőzések mikrobiológiai jellemzői

### 4.2.1. Kórokozó megoszlás

A vizsgálat során 145 izolátumot gyűjtöttünk össze 124 monomikróbás és 10 polimikrobás véráraminfekcióból. A törzsek közül 134 (95%) származott nosocomialis (HA vagy HCA) fertőzésből, összesen hét izolátum volt területen szerzett kórokozó. Utóbbiak közé öt *E. coli* és két *P. aeruginosa* törzs tartozott. Az összes patogén között is az *E. coli* volt a leggyakoribb (33 törzs, 22,8%), melyet a *Klebsiella spp.* és a *P. aeruginosa* követtek (**14. ábra**). Az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai összesen a fertőzések 68,3%-át okozták, a csoporton belül az előbb említett baktériumokon kívül gyakori volt még az *Enterobacter spp.*, ill. a halmozottan előforduló *S. marcescens* fertőzések. A nem fermentáló Gram-negatív csoportban a *Pseudomonas spp*-n kívül a *S. maltophilia* és az *Acinetobacter spp.* infekciók fordultak elő jelentősebb számban. A *Pseudomonas spp.* között 2/26 esetben izoláltunk nem *P. aeruginosa* törzset: két esetben *P. putida* tenyészett, 24 *P. aeruginosa* mellett.



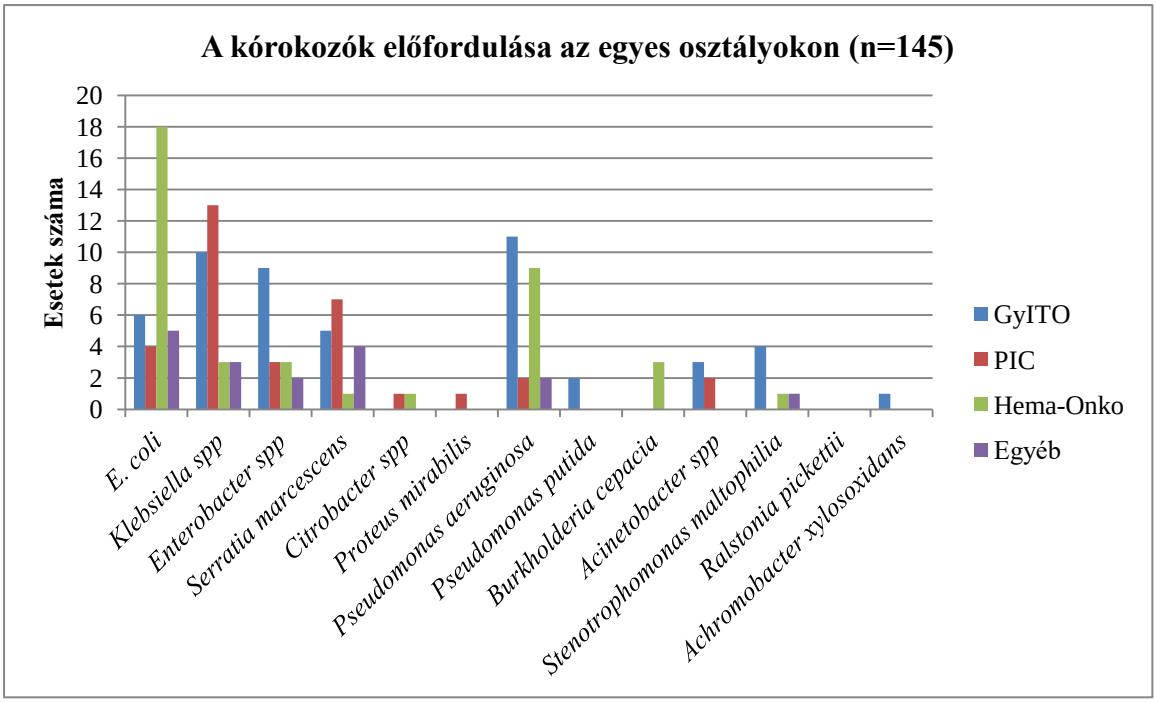

**14. ábra.** A kórokozók species szerinti megoszlása

DOI:10.14753/SE.2016.1956

**8. táblázat. A kórokozók megoszlása az különböző profilú osztályokon**

| Kórokozó | Esetszám (%) n=145 | GyITO (%) n= 51 | PIC (%) n=33 | Hemato-onkológia (%) n=38 | Egyéb (%) n=22 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Enterobacteriaceae** | 99 (68,3) | 30 (58,8) | 29 (87,9) | 25 (65,8) | 14 (63,6) |
| *Escherichia coli* | 33 (22,8) | 6 (11,8) | 4 (12,1) | 18 (47,4) | 5 (22,7) |
| *Klebsiella spp* | 29 (20) | 10 (19,6) | 13 (39,4) | 3 (7,9) | 3 (1,6) |
| *Enterobacter spp* | 17 (11,7) | 9 (17,7) | 3 (9,1) | 2 (5,3) | 2 (9,1) |
| *Serratia marcescens* | 17 (11,7) | 5 (9,8) | 7 (21,2) | 1 (2,6) | 4 (18,2) |
| *Citrobacter spp* | 2 (1,38) | 0 | 1 (3) | 1 (2,6) | 0 |
| *Proteus mirabilis* | 1 (0,7) | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| ***Pseudomonas spp*** | 26 (19,4) | 13 (25,4) | 2 (6,1) | 9 (23,7) | 2 (9,1) |
| ***Burkholderia cepacia*** | 3 (2,1) | 0 | 0 | 3 (7,9) | 0 |
| ***Acinetobacter spp*** | 9 (6,2) | 3 (5,9) | 2 (6,1) | 0 | 4 (18,2) |
| ***Stenotrophomonas maltophilia*** | 6 (4,1) | 4 (7,8) | 0 | 1 (2,6) | 1 (4,6) |
| ***Ralstonia pickettii*** | 1 (0,7) | 0 | 0 | 0 | 1 (4,6) |
| ***Achromobacter xylosoxidans*** | 1 (0,7) | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**15. ábra.** A kórokozók előfordulása az egyes osztályokon

Ahogy a **8. táblázat** és a **15. ábra** mutatja, az újszülött-intenzív osztályon az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai (88%), ezek közül is elsősorban a *Klebsiella spp.* (39,4%), a *S. marcescens* (21,2%) és az *E. coli* (12,1%) domináltak. Az *E. coli* kiugróan gyakori volt a hemato-onkológiai betegek körében, ahogy a *P. aeruginosa* infekciók is. Utóbbi kórokozó a gyermekintenzíves betegek között is nagy számban fordult elő. A ritkább nem-fermentáló Gram-negatív patogének leginkább szintén az ITO és hemato-onkológiai osztályokon jelentek meg.

A fertőzés forrása alapján elemezve a kórokozókat azt találtuk, hogy a húgyúti szepszisek (n=7) egy kivételével mind *E. coli* infekciók voltak, a fennmaradó egy esetben *Enterobacter sp.* volt a kórokozó. A katéter-asszociált véráramfertőzések hátterében leggyakrabban *Pseudomonas sp.* volt kimutatható (7/20 eset), négy *E. coli*, három *Enterobacter spp.*, három *B. cepacia*, egy *Acinetobacter sp.*, és egy S. *marcescens* kanülszepszist regisztráltunk. A *B. cepacia* esetek halmozottan, egy időben jelentkeztek az egyik hemato-onkológiai osztályon.

Egyértelműen járványosan előforduló véráramfertőzésnek a SE I. sz. Gyermekklinika osztályain előforduló halmozott *S. marcescens* fertőzéseket tekintettük. A járványt molekuláris epidemiológiai módszerekkel is igazolták. A járvány lefolyását és sajátosságait az értekezés további fejezeteiben részletesen is elemzem.

**9. táblázat. A polimikróbás fertőzések kórokozói**

| Sorszám | Kórokozó 1 | Kórokozó 2 | Kórokozó 3 |
|---|---|---|---|
| 1 | *Escherichia coli* | *Enterobacter sp.* | |
| 2 | *Klebsiella sp.* | *Enterobacter sp.* | |
| 3 | *Escherichia coli* | *Klebsiella sp.* | |
| 4 | *Klebsiella sp.* | *Enterobacter sp.* | *Acinetobacter sp.* |
| 5 | *Pseudomonas aeruginosa* | *Stenotrophomonas maltophilia* | |
| 6 | *Escherichia coli* | *Pseudomonas aeruginosa* | |
| 7 | *Klebsiella sp.* | *Pseudomonas aeruginosa* | |
| 8 | *Pseudomonas aeruginosa* | *Stenotrophomonas maltophilia* | |
| 9 | *Enterobacter sp.* | *Serratia marcescens* | |
| 10 | *Stenotrophomonas maltophilia* | *Ralstonia pickettii* | |

A polimikróbás fertőzések patogénjeit a **9. táblázat** mutatja be. Kilenc alkalommal két Gram-negatív kórokozó, egy alkalommal három patogén tenyészett a hemokultúrából.

### 4.2.2. Antibiotikum-rezisztencia

Az összes vizsgált kórokozó antibiotikum-érzékenységét a **10. táblázat** ismerteti. A legmagasabb rezisztencia-arányt az összes kórokozó tekintetében az amoxicillin, az amoxicillin/klavulánsav és a cefuroxim esetében észleltünk (76,3%, 59,8% és 43,3%). A harmadik generációs cefalosporin rezisztencia (a cefotaxim esetében) 19,3% volt. A kórokozók 11%-a meropenem-rezisztens, 15,9%-a ceftazidim-, és 21,1%-a piperacillin/tazobactam-rezisztens volt. Az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai közül az *Enterobacter spp*. esetében észleltük a legmagasabb cefotaxim-, ceftazidim-, cefepim- és piperacillin/tazobactam-rezisztenciát (52,9%, 47,1%, 29,4% és 35,3%), de nem volt meropenem-rezisztens törzs e fajokban. Az *Enterobacteriaceae* esetében meropenem-rezisztenciát csak egy *Klebsiella spp*. törzs esetében mutattunk ki. A *Pseudomonas* spp. izolátumok mindegyike érzékeny volt amikacinra, és mind a ceftazidim, mind a cefepim

viszonylag jó *in vitro* hatékonyságot mutatott (a törzsek 88,5%-a érzékeny volt e két antibiotikumra). Az összes *Pseudomonas spp.* esetében 27%-os meropenem-rezisztenciát észleltünk, csak a *P. aeruginosa* törzseket vizsgálva a meropenem-rezisztencia 20,8%-os volt, a *P. putida* törzsek mindkét esetben rezisztensnek bizonyultak.

A kiterjedt természetes rezisztenciával rendelkező *S. maltophilia* esetében hét törzsből egy volt a kezelésre elsőként választandó trimethoprim/sulfomethoxazollal szemben rezisztens, és két törzs volt ciprofloxacinnal szemben ellenálló. A kilenc *Acinetobacter spp.* 44 %-a mutatott cefotaxim-rezisztenciát, a piperacillin/tazobactam-, ill. cefepim-rezisztencia 22%-os volt, karbapenem-rezisztens törzset nem izoláltunk.

A rezisztens törzsek aránya szinte minden antibiotikum esetében magasabb volt a nosocomialis csoportban, ez alól kivétel a trimethoprim/sulfomethoxazol, ahol az arány közel megegyező volt (**16. ábra**). A területen szerzett kórokozók között nem volt olyan törzs, amely ellenálló lett volna cefepimmel, piperacillin/tazobactammal, meropenemmel, aminoglikozidokkal és ciprofloxacinnal szemben.

Az antibiotikum-érzékenységet az egyes korcsoportok függvényében a nosocomialis fertőzések között vizsgáltuk meg. Tekintettel az újszülött-koraszülött (<3 hónapos) korosztály speciális kórokozó spektrumára, ellátási körülményeire (pl. PIC-ek, ill. zárt otthoni környezet), korcsoportra adaptált empirikus antibiotikum kezelési irányelveire, az antibiotikum érzékenység elemzésekor két csoportot alkottunk: 1./ a három hónaposnál fiatalabb és 2./ a három hónaposnál idősebb gyermekekét. Az eredményeket a **17. ábrán** tüntettük fel. Látható, hogy a rezisztencia minden antibiotikum esetében magasabb volt az idősebb gyermekek körében.

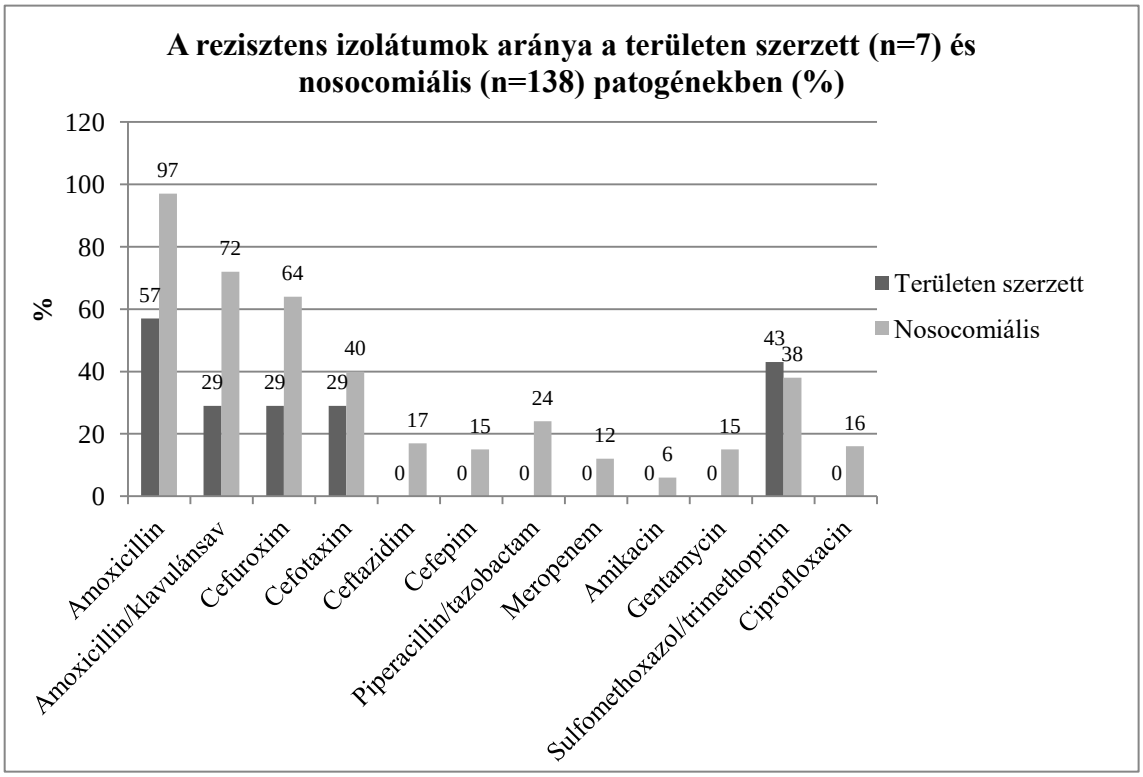
DOI:10.14753/SE.2016.1956

**10. táblázat. Az *in vitro* rezisztens törzsek aránya az egyes kórokozók esetében (esetszámok és százalékok)**

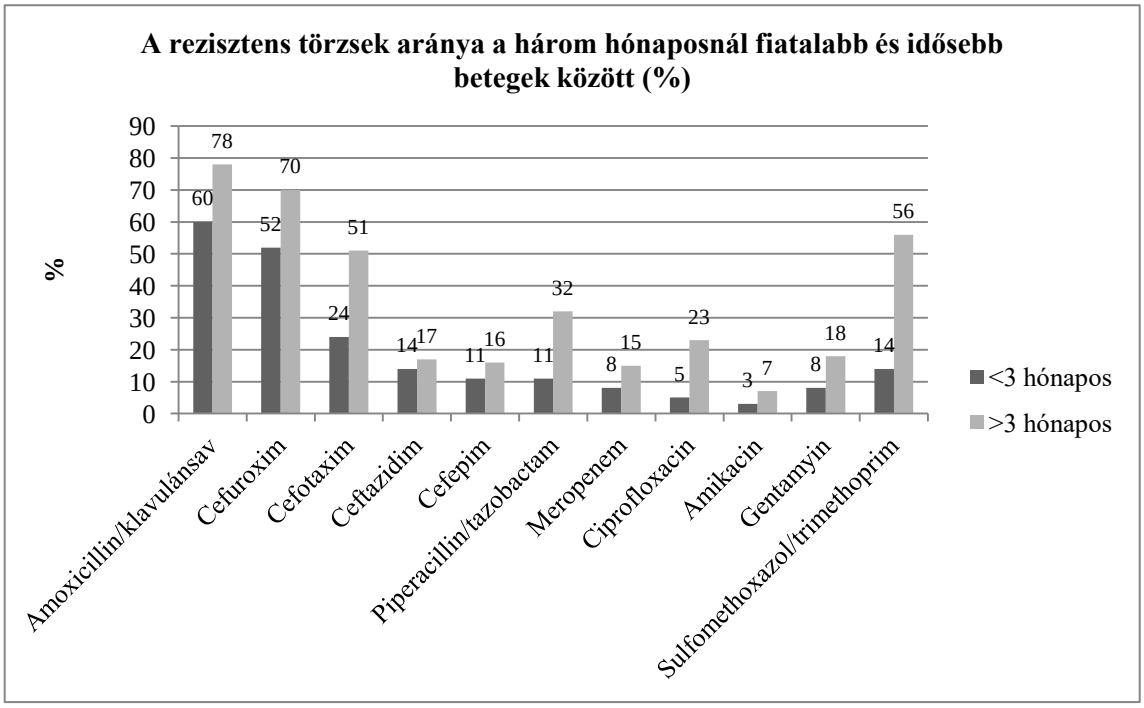
| **Antibiotikum** | AMX | AMC | CXM | CTX | CAZ | FEP | MEM | TZP | GEN | AMK | TOB | CIP | SXT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Összes** Gram-negatív **baktérium (n=145)** | 136 (93,8) | 102 (70,3) | 90 (62,1) | 57 (39,3) | 23 (15,9) | 20 (13,8) | 16 (11,0) | 32 (22,1) | 20 (13,8) | 8 (5,5) | 28 (19,3) | 22 (15,2) | 55 (37,9) |
| **Enterobacteriaceae (n=99)** | 88 (88,9) | 58 (57,5) | 43 (43,4) | 17 (17,2) | 14 (14,1) | 10 (10,1) | 1 (1,01) | 16 (16,2) | 6 (6,1) | 1 (1,01) | 18 (18,2) | 9 (9,1) | 23 (23,2) |
| *Escherichia coli* (n=33) | 24 (72,7) | 15 (45,5) | 11 (33,3) | 4 (12,1) | 3 (9,1) | 3 (9,1) | 0 | 6 (18,2) | 5 (15,2) | 0 | 9 (27,3) | 9 (27,3) | 17 (51,5) |
| *Klebsiella spp* (n=29) | - | 8 (27,6) | 4 (13,8) | 4 (13,8) | 3 (10,3) | 1 (3,4) | 1 (3,4) | 4 (13,8) | 0 | 0 | 3 (10,3) | 0 | 5 (17,2) |
| *Enterobacter spp* (n=17) | - | - | - | 9 (52,9) | 8 (47,1) | 5 (29,4) | 0 | 6 (35,3) | 1 (5,9) | 1 (5,9) | 3 (17,6) | 0 | 1 (5,9) |
| *Serratia marcescens* (n=17) | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5,9) | 0 | 0 |
| *Citrobacter spp* (n=2) | - | 1 (50) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (50) | 0 | 0 |
| *Proteus mirabilis* (n=1) | 1 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Nem-enterobacteriaceae (n=46)** | - | | - | | 9 (19,6) | 11 (23,9) | 15 (32,6) | 14 (30,4) | 14 (30,4) | 4 (8,7) | 11 (23,9) | 13 (28,3) | 32 (69,6) |
| *Pseudomonas spp* (n=26) | - | - | - | - | 3 (11,5) | 3 (11,5) | 7 (26,9) | 7 (26,9) | 7 (26,9) | 0 | 4 (15,4) | 7 (26,9) | - |
| *P. aeruginosa* (n=24) | | | | | 3 (12,5) | 3 (12,5) | 5 (20,8) | 6 (25,1) | 5 (20,8) | 0 | 4 (16,7) | 5 (20,8) | |
| *Burkholderia cepacia* (n=3) | - | - | - | - | 0 | 0 | 3 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 0 |
| *Acinetobacter spp* (n=9) | - | 7 (77,7) | - | 4 (44,4) | 3 (33,3) | 2 (22,2) | 0 | 2 (22,2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (44,4) |
| *Stenotrophomonas maltophilia (n=6)* | - | - | - | - | 3 (50) | 4 (66,7) | 6 (100) | 4 (66,7) | 3 (50) | 3 (50) | 3 (50) | 2 (33,3) | 1 (16,6) |
| *Ralstonia pickettii* (n=1) | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (100) | 0 | 0 | 1 (100) |
| *Achromobacter xylosoxidans* (n=1) | - | - | - | - | 0 | 1 (100) | 0 | 0 | 1 (100) | 1 (100) | 1 (100) | 1 (100) | 0 |

Amikacin=AMK; Amoxicillin=AMX; Amoxicillin/klavulánsav=AMC; Cefepim=FEP; Cefotaxim=CTX; Ceftazidim=CAZ; Cefuroxim=CXM; Ciprofloxacin=CIP; Gentamicin=GEN; Meropenem=MEM; Piperacillin-tazobactam=TZP; Tobramycin=TOB; Trimethoprim/sulfomethoxazol=SXT

DOI:10.14753/SE.2016.1956

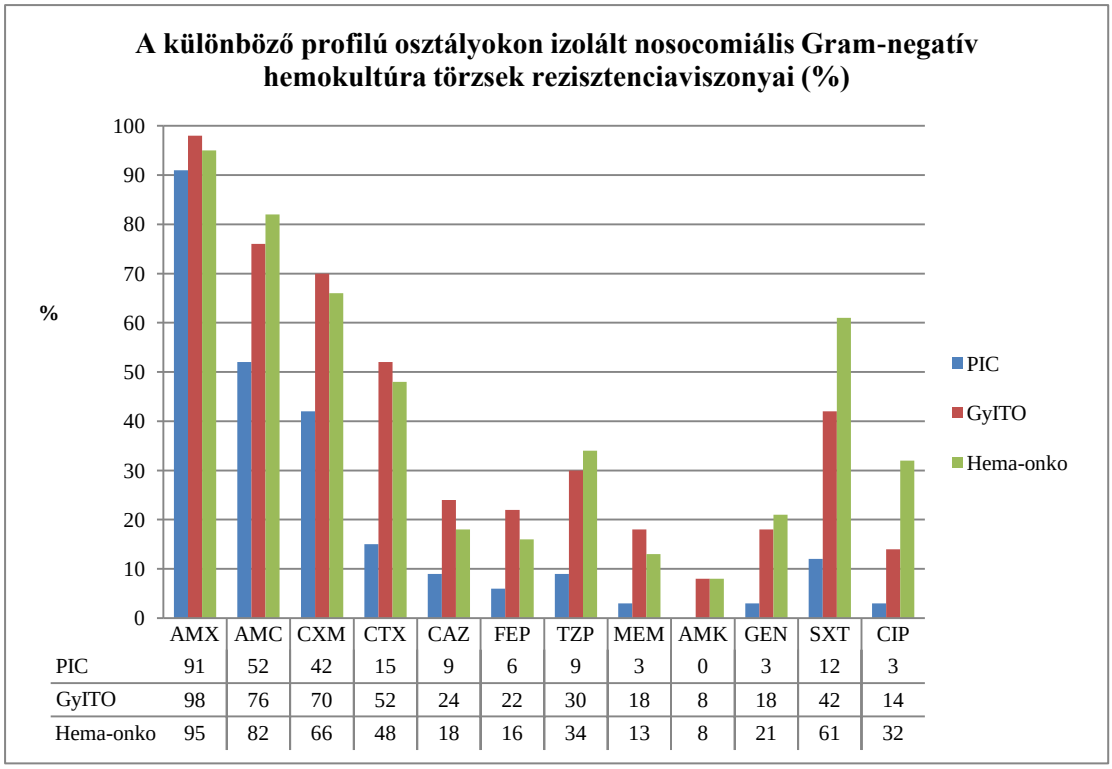



**16. ábra.** A rezisztens izolátumok aránya a területen szerzett (n=7) és nosocomialis (n=138) patogénekben (%)




**17. ábra.** A rezisztens törzsek aránya a három hónaposnál fiatalabb és idősebb betegek között

DOI:10.14753/SE.2016.1956




| | AMX | AMC | CXM | CTX | CAZ | FEP | TZP | MEM | AMK | GEN | SXT | CIP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PIC | 91 | 52 | 42 | 15 | 9 | 6 | 9 | 3 | 0 | 3 | 12 | 3 |
| GyITO | 98 | 76 | 70 | 52 | 24 | 22 | 30 | 18 | 8 | 18 | 42 | 14 |
| Hema-onko | 95 | 82 | 66 | 48 | 18 | 16 | 34 | 13 | 8 | 21 | 61 | 32 |

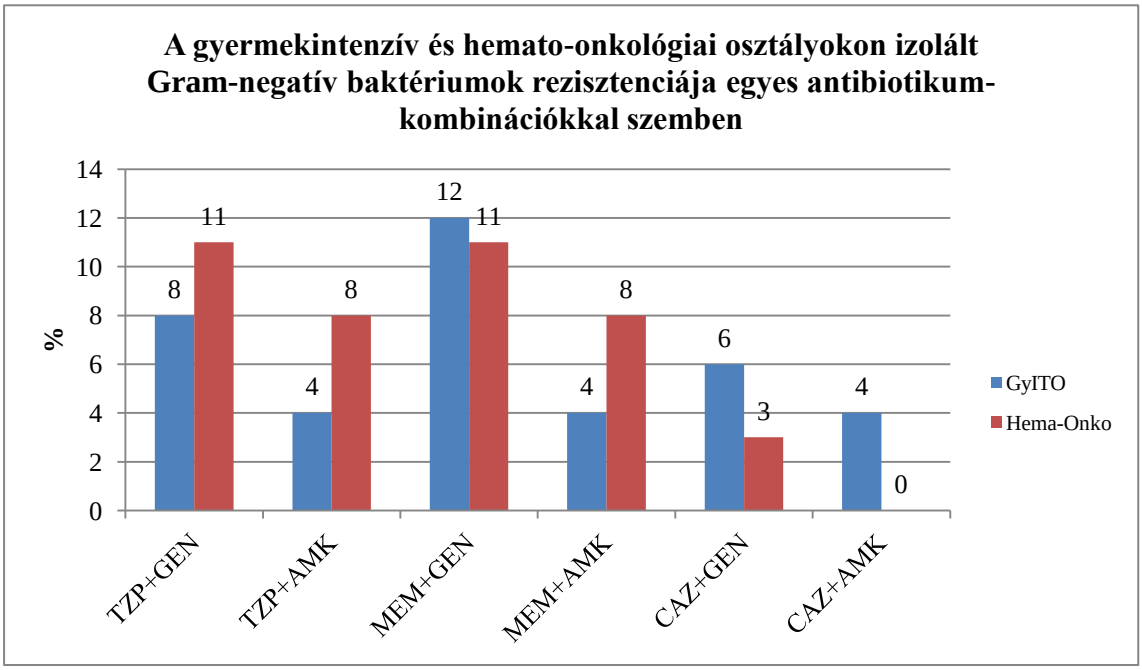
**18. ábra.** A különböző profilú osztályokon izolált nosocomialis Gram-negatív hemokultúra törzsek rezisztenciaviszonyai

A nosocomialis fertőzések esetében rezisztencia szempontjából külön-külön is összehasonlítottuk a különböző profilú osztályokat, hogy az adott betegcsoportok számára alkalmazott kezelési javaslatok alapjául szolgáló következtetéseket vonhassunk le. A három nagy betegcsoport tagjaiból (PIC-en, GyITO-n és hemato-onkológiai osztályokon kezelt betegekből) izolált kórokozók rezisztenciaviszonyait a **18. ábra** mutatja.

Általánosan megfigyelhető, hogy a szélesebb spektrumú béta-laktám antibiotikumok esetében a gyermekintenzív és gyermek hemato-onkológiai és őssejt-transzplantációs osztályokon többszörösen gyakoribb a rezisztens törzsek előfordulása. A gyermekintenzív osztályok és a daganatos betegeket kezelő osztályok között nem mutatkozott nagyságrendi különbség antibiotikum-rezisztencia tekintetében a legtöbb vizsgált szer esetében, kivételt képez ez alól a trimethoprim/sulfomethoxazol és a ciprofloxacin. Utóbbi antibiotikumok egyaránt sokkal kevésbé hatékonyak az onkológiai ellátóhelyeken izolált kórokozókkal szemben, mint a gyermekintenzív osztályon. A legjelentősebb, gyakori baktériumok nosocomialis izolátumainak antibiotikum-érzékenységét a **20-23. ábrák** ismertetik részletesen.

Kiterjedt spektrumú β-laktamáz (ESBL) termelés az *Enterobacteriaceae* csoport specieseiben volt kimutatható, összesen 9 törzs esetében, a csoportba tartozó fajok 9,1%-ában. Az ESBL termelés az alábbi patogéneket érintette: *Enterobacter spp.* (a törzsek 17,7 %-ában), *Klebsiella spp.* (a törzsek 10,3%-ában) és *E. coli* (a törzsek 9,1%-ában). Az AmpC rezisztencia előfordulása szintén az *Enterobacter spp.*-ben volt a leggyakoribb (11,8%), ezen kívül még az *E. coli*-ban fordult elő 3%-ban.

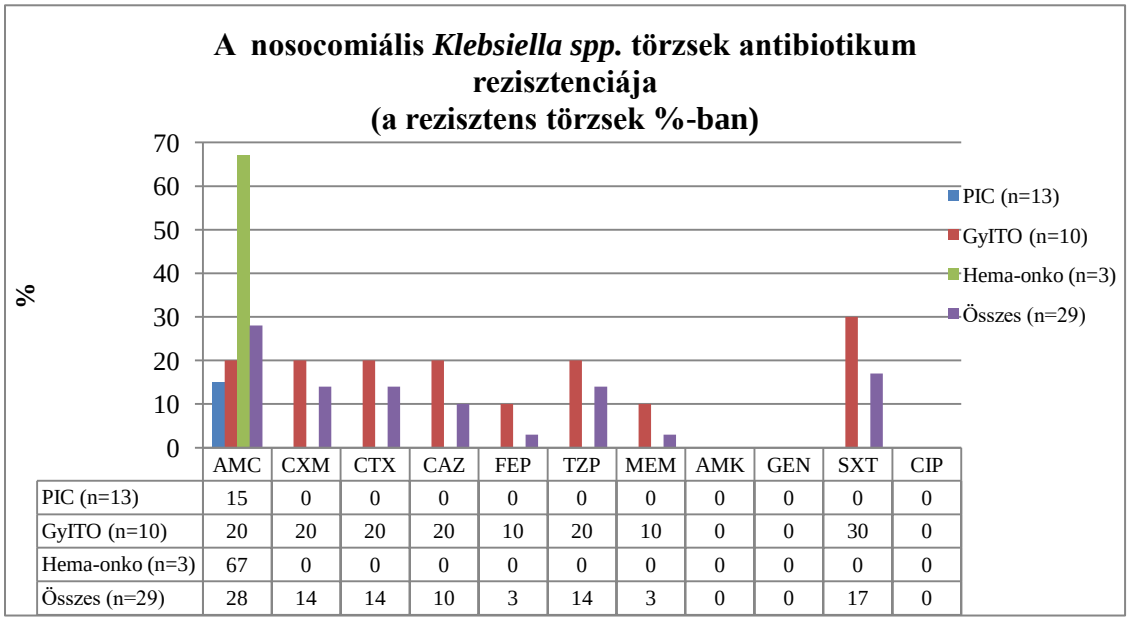
Külön megvizsgáltuk az intenzív és hematológiai osztályon nosocomialis szepszist okozó baktériumok rezisztenciáját egyes – a klinikumban leginkább szóba jövő – antibiotikum-kombinációkkal szemben.




**19. ábra.** A gyermekintenzív és hemato-onkológiai osztályokon izolált Gram-negatív baktériumok rezisztenciája egyes antibiotikum-kombinációkkal szemben (a diagramon csak az egyidejűleg mutatott rezisztenciát tüntettük fel, az antibiotikum kombinációk lehetséges szinergetikus hatását nem vettük figyelembe)

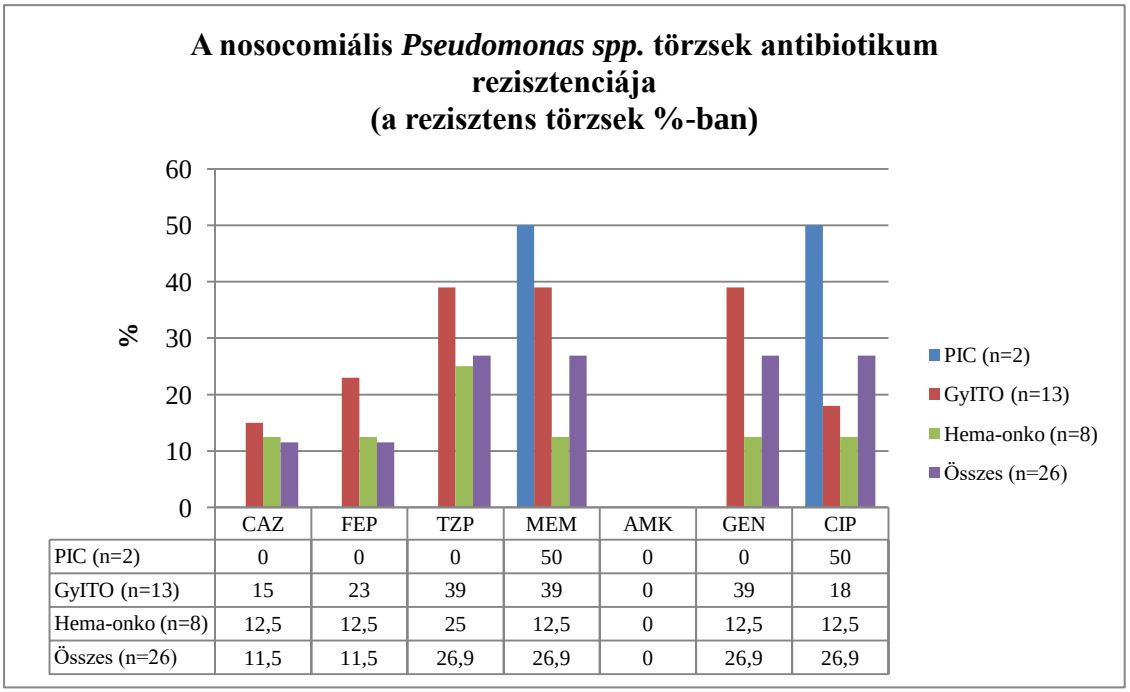
A **19. ábrán** megjelenített *in vitro* érzékenységi eredmények alapján a leginkább hatékony antibiotikum kombináció az intenzív osztályos betegcsoportban a piperacillin/tazobactam+amikacin, a meropenem+amikacin és a ceftazidim+amikacin kombináció lett volna, a hemato-onkológiai betegeknél a ceftazidim+gentamicin és különösen ceftazidim+amikacin lett volna. Megfigyelhető, hogy a kombinációk hatékonyságát leginkább az aminoglikozid antibiotikum típusa, ill. az azzal szemben mutatott rezisztencia határozta meg. Az amikacin-rezisztencia kisebb gyakorisága miatt az ezzel való kombinációt hatékonyabbnak találtuk.

DOI:10.14753/SE.2016.1956




| | AMC | CXM | CTX | CAZ | FEP | TZP | MEM | AMK | GEN | SXT | CIP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PIC (n=13) | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GyITO (n=10) | 20 | 20 | 20 | 20 | 10 | 20 | 10 | 0 | 0 | 30 | 0 |
| Hema-onko (n=3) | 67 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Összes (n=29) | 28 | 14 | 14 | 10 | 3 | 14 | 3 | 0 | 0 | 17 | 0 |

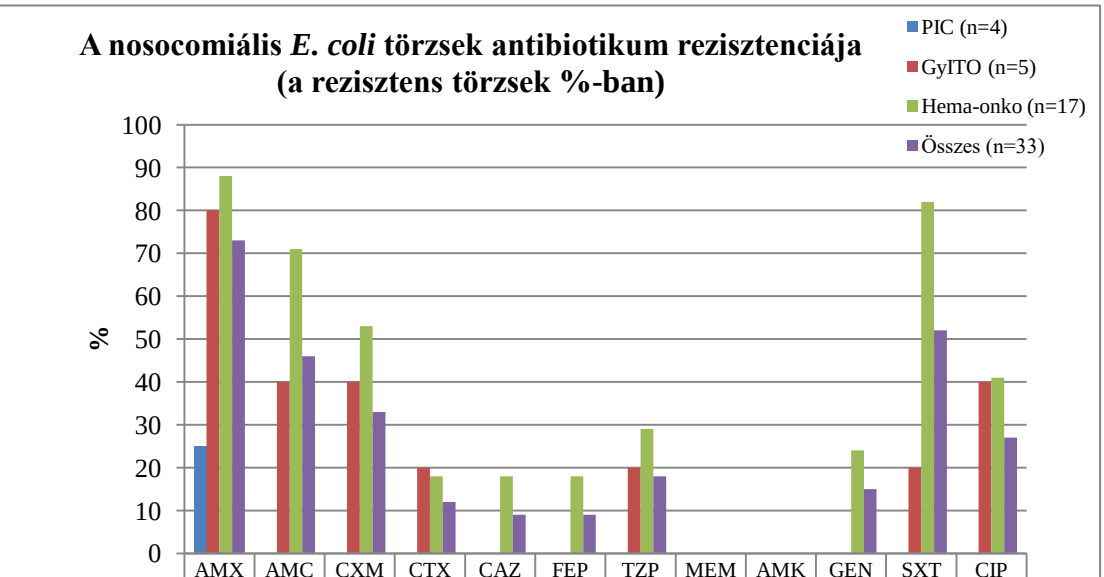
**20. ábra.** A nosocomialis *Klebsiella spp.* törzsek antibiotikum rezisztenciája




| | CAZ | FEP | TZP | MEM | AMK | GEN | CIP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PIC (n=2) | 0 | 0 | 0 | 50 | 0 | 0 | 50 |
| GyITO (n=13) | 15 | 23 | 39 | 39 | 0 | 39 | 18 |
| Hema-onko (n=8) | 12,5 | 12,5 | 25 | 12,5 | 0 | 12,5 | 12,5 |
| Összes (n=26) | 11,5 | 11,5 | 26,9 | 26,9 | 0 | 26,9 | 26,9 |

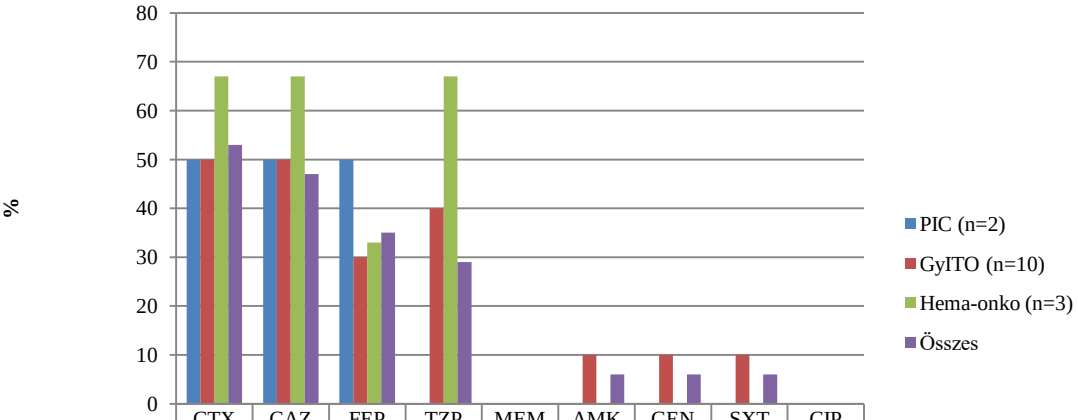
**21. ábra.** A nosocomialis *Pseudomonas spp.* törzsek antibiotikum rezisztenciája

DOI:10.14753/SE.2016.1956




| | AMX | AMC | CXM | CTX | CAZ | FEP | TZP | MEM | AMK | GEN | SXT | CIP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PIC (n=4) | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GyITO (n=5) | 80 | 40 | 40 | 20 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 0 | 20 | 40 |
| Hema-onko (n=17) | 88 | 71 | 53 | 18 | 18 | 18 | 29 | 0 | 0 | 24 | 82 | 41 |
| Összes (n=33) | 73 | 46 | 33 | 12 | 9 | 9 | 18 | 0 | 0 | 15 | 52 | 27 |

**22. ábra.** A nosocomialis *E. coli* törzsek antibiotikum rezisztenciája



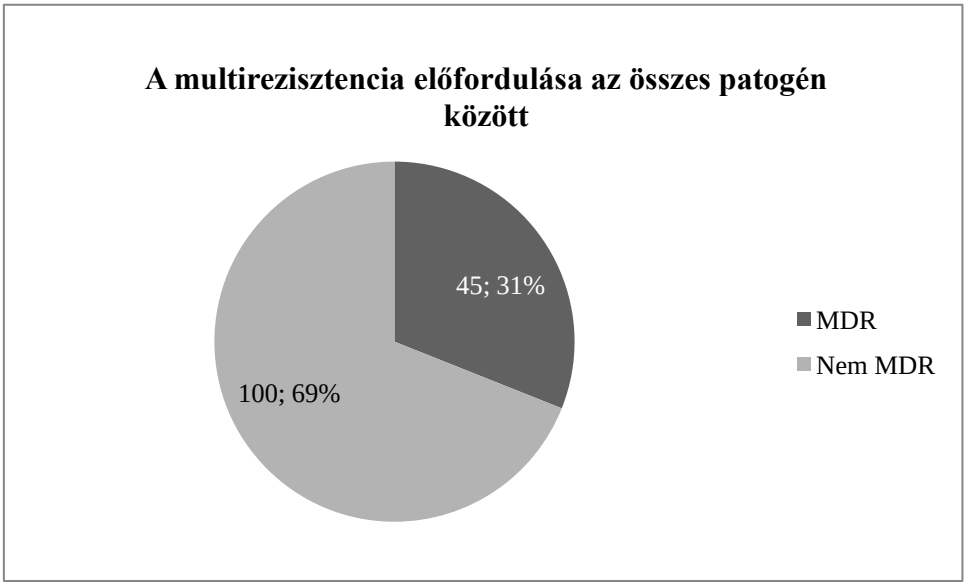

| | CTX | CAZ | FEP | TZP | MEM | AMK | GEN | SXT | CIP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PIC (n=2) | 50 | 50 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GyITO (n=10) | 50 | 50 | 30 | 40 | 0 | 10 | 10 | 10 | 0 |
| Hema-onko (n=3) | 67 | 67 | 33 | 67 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Összes | 53 | 47 | 35 | 29 | 0 | 6 | 6 | 6 | 0 |

**23. ábra**. A nosocomialis *Enterobacter spp.* törzsek antibiotikum retisztenciája

### 4.2.3. Multirezisztencia

A 3. (Módszerek) fejezetben megadott kritériumok alapján a multirezisztens törzsek által okozott véráramfertőzéseket külön is elemeztük. A mono- és polimikróbás fertőzéseket egyaránt bevettük az elemzésbe a feljebb leírt definíciók alapján, így 145 törzset és az ezek által okozott 134 epizódot dolgoztuk fel.

#### 4.2.3.1. A multirezisztens kórokozók előfordulása

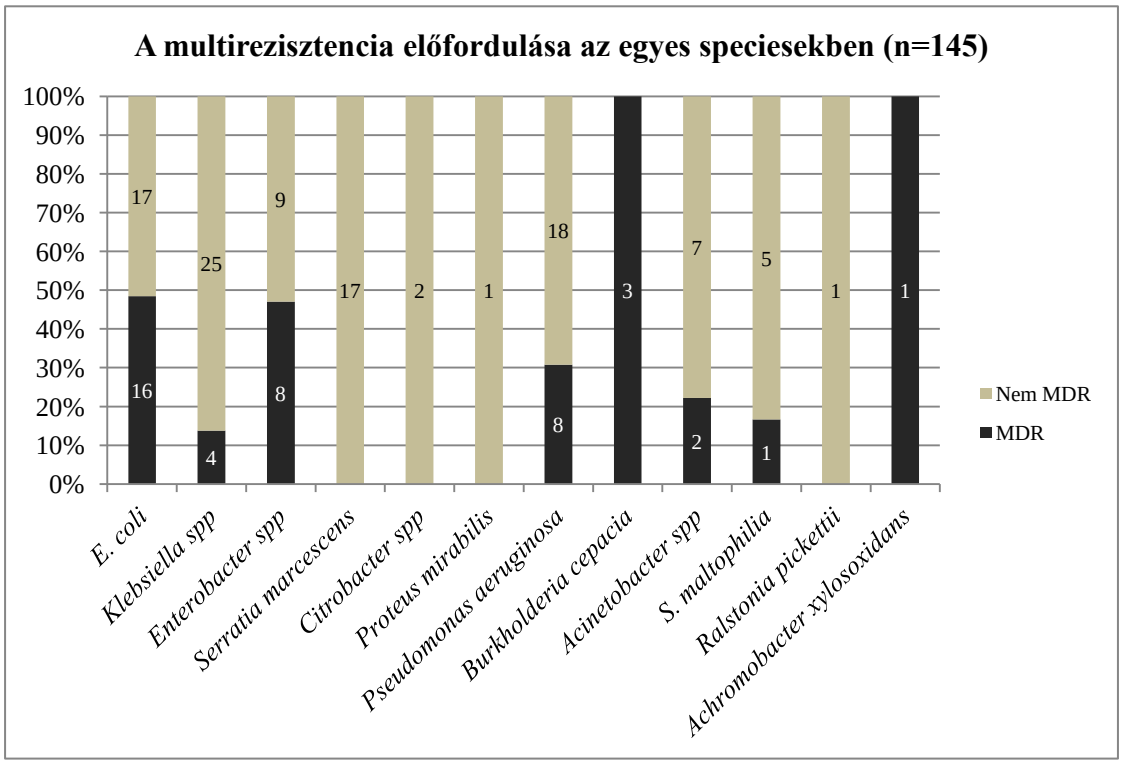



**24. ábra.** A multirezisztencia előfordulása az összes patogén között

Összesen 45 törzs esetében észleltünk multirezisztenciát (31%) (**24. ábra**), melyet leggyakrabban az *E. coli* (48%), a *Pseudomonas spp.*(31%), és *Enterobacter spp.* (47%) izolátumok mutattak (**25. ábra**). Ha az összes szeptikus epizódot nézzük, az esetek 33,5%-a volt MDR-infekció.

A kiterjedt természetes rezisztenciával rendelkező kórokozók között a nem-fermentáló *Burkholderia cepacia* és *Achromobacter xylosoxidans* volt multirezisztens. Viszonylag alacsony multirezisztencia arányt észleltünk az *Acinetobacter spp.* körében (22%), és nem volt multirezisztens törzs a *S. marcescens* izolátumok között. Szintén alacsony volt kiterjedt rezisztencia aránya a *Klebsiella* speciesek esetében (14%).

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**25. ábra.** A multirezisztencia előfordulása az egyes speciesekben

### 4.2.3.2. Multirezisztens kórozók által okozott véráramfertőzések kialakulását meghatározó tényezők

Megvizsgáltuk azokat a demográfiai, epidemiológiai, klinikai és mikrobiológiai faktorokat, amelyek összefüggést mutattak a multirezisztencia előfordulásával. A multirezisztencia gyakrabban volt észlelhető fiúkban, mint lányokban (40% vs. 24%;), a fiú nem a többváltozós elemzésben is a multirezisztencia független rizikófaktora volt (OR 3,13, CI 1,19-8,23; p=0,021). A multirezisztencia főként az idősebb korosztályra volt jellemző, a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzésben szenvedő gyermekek medián életkora 4,33 év volt, szemben az érzékeny kórokozót akviráló gyermekek 0,24 éves medián életkorával (p<0,001). Az újszülöttek és csecsemők körében 13,8% és 16,7%, míg az öt évesnél idősebb gyermekek esetében 54,3 % volt az MDR-arány (p<0,005).

Ez a reláció megfigyelhető volt a különböző profilú osztályok betegeinek összehasonlításakor is. A hemato-onkológiai és intenzív osztályokon gyakrabban kellett számolni MDR-baktérium által okozott szepszissel, mint a PIC-ben (54,1% vs. 12,9%; OR 7,94, CI 2,31-27,3, p<0,01). Kimutatható volt, hogy a neutropeniás betegek gyakrabban fertőződtek multirezisztens kórokozóval (55%), az arány az elhúzódó neutropeniában szenvedőknél extrém magas volt (89%; p<0,01). A malignitás, kemoterápiás kezelés és az előzetes őssejt-transzplantáció szintén összefüggést mutatott a fokozott multirezisztenciával (50%, 51% és 67%; p<0,05). Az MDR-arány több mint kétszerese volt a polimikróbás, mint a monomikróbás szepsziseknél (70% vs. 30,6%; p=0,02). A többváltozós statisztikai elemzés is megerősítette, hogy a polimikróbás fertőzés a multirezisztencia prediktora, a kizárólag *Klebsiella spp*. által okozott fertőzésekhez képest a multirezisztencia esélyhányadosa 12,83 (CI 2,29-71,8). Az *E. coli* esetében lényegesen magasabb (51,7%) volt az MDR-arány, mint a *Klebsiella spp.* esetében (14,8%), az esélyhányados 5,89 volt (CI 1,62-21,4; p<0,01). A súlyosabb klinikai állapotú betegnél gyakrabban fordult elő multirezisztens kórokozó, és a multirezisztencia a szeptikus sokk legerősebb prediktorának bizonyult (OR 3,06, CI 1,34-7,01; p<0,01). Ezen betegek esetében 50% volt az MDR fertőzések aránya, szemben az enyhébb eseteknél (szepszis és súlyos szepszis csoport összevonva) talált 28%-kal. Ugyanígy magasabb volt a 4, ill. 5 szerv elégtelenségével társult esetekben az multirezisztens fertőzések előfordulása (63%; OR 5,72, CI 1,62-20,2; p<0,01), az enyhébb esetekkel szemben. A multirezisztens kórokozók előfordulásával összefüggő klinikai és mikrobiológiai tényezőket a **11. táblázat** ismerteti.

DOI:10.14753/SE.2016.1956

**11. táblázat. Multirezisztens kórokozók előfordulásával összefüggő klinikai és mikrobiológiai tényezők a gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések esetében**

| Vizsgált tényezők | Egyváltozós elemzés | | | Többváltozós elemzés | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | p-érték | OR | 95% CI | p-érték |
| Kor | 1,13 | 1,06-1,22 | <0,001 | - | - | - |
| **Fiú nem** | 2,13 | 0,98-4,76 | 0,056 | 3,13 | 1,19-8,23 | 0,021 |
| Kezelést végző osztály | | | | | | |
| GyITO vs. PIC | 4,50 | 1,35-15,1 | 0,015 | - | - | - |
| **Hemato-onkológia vs. PIC** | 7,94 | 2,31-27,3 | <0,01 | 4,59 | 1,46-14,4 | <0,01 |
| Malignitás | 2,91 | 1,37-6,21 | <0,01 | - | - | - |
| Neutropenia | 3,71 | 1,68-8,16 | <0,01 | - | - | - |
| Neutropenia ideje >10 nap | 8,19 | 2,13-31,6 | <0,01 | - | - | - |
| Őssejt-transzplantáció | 4,41 | 1,05-18,6 | 0,04 | - | - | - |
| **Korábbi cefalosporin kezelés** | 2,58 | 1,03-6,43 | 0,04 | 3,55 | 1,11-11,4 | 0,033 |
| *Klinikai súlyosság* | | | | | | |
| Szepsis vs. súlyos szepszis | 0,87 | 0,34-2,20 | 0,76 | - | - | - |
| Szepsis vs. szeptikus sokk | 2,50 | 1,07-5,86 | 0,035 | | | |
| Polimikróbás vs. monomikróbás | 5,28 | 1,30-21,5 | 0,02 | - | - | - |
| *Kórokozó*[1] | | | | | | |
| *E. coli vs. Klebsiella spp.* | 5,89 | 1,62-21,4 | <0,01 | - | - | - |
| Egyéb Gram-negatív [2] *vs. Klebsiella spp.* | 4,81 | 1,11-21,0 | 0,36 | | | |
| **Polimikróbás vs. *Klebsiella spp.*** | 12,83 | 2,29-71,8 | <0,01 | 15,69 | 3,10-79,3 | <0,001 |
| *A szervelégtelenségek száma* | | | | | | |
| 1 vs. nincs szervelégtelenség | 0,63 | 0,18-2,17 | 0,47 | - | - | - |
| 2-3 vs. nincs szervelégtelenség | 0,98 | 0,41-2,34 | 0,97 | - | - | - |
| **4-5 vs. nincs szervelégtelenség** | 3,68 | 1,17-11,6 | 0,026 | 5,72 | 1,62-20,2 | <0,01 |

[1] A táblázatban szereplő egyéb patogének esetében nem volt kimutatható szignifikáns különbség multirezisztencia tekintetében
[2] *Achromobacter xylosoxidans, Acinetobacter spp, B. cepacia, S. maltophilia*

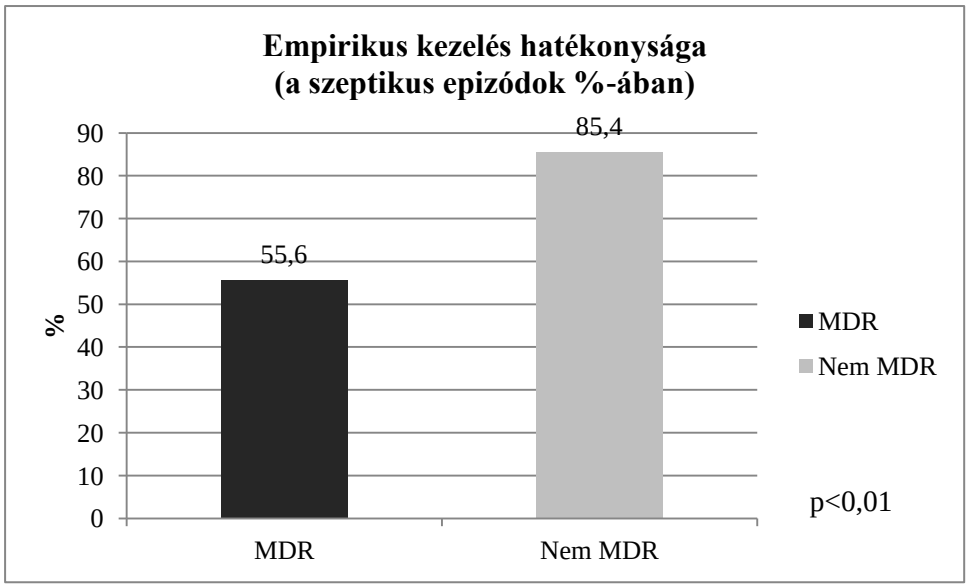
A multirezisztencia kialakulására prediszponáló tényezők céljából megvizsgáltuk az előzetes antibiotikum kezelésre vonatkozó adatokat. A szeptikus epizódok előtti 60 nap antibiotikumok-kezelési adatait és ennek összefüggéseit a multirezisztenciával a **12. táblázat**ban tüntettem fel. A véráramfertőzést megelőző cefalosporin kezelést a MDR-kórokozóval történő infekció független rizikófaktorának találtuk (OR 3,55, CI 1,11-11,4, p=0,033). Az empirikus antimikróbás kezelés szignifikánsan magasabb *in vitro* hatékonyságot mutatott a nem MDR törzsek, mint az MDR törzsek esetében (**26. ábra**). Ennek megfelelően a MDR csoportban gyakrabban volt szükséges az empirikus kezelés változtatása a mikrobiológiai leletek ismeretében (**27. ábra**). Kiemelendő azonban, hogy ez nem minden esetben jelentette a terápia szélesítését: hét esetben szűkebb spektrumú antibiotikumra (pl. amoxicillin/klavulánsavra) lehetett váltani. A terápia szélesítését legtöbbször karbapenem adása jelentette (21 eset), hat esetben ceftazidimet, két esetben ceftriaxont, egy-egy alkalommal ciprofloxacint ill. colistint alkalmaztak.

**12. táblázat. Az előzetes antibiotikum kezelés és a multirezisztencia kapcsolata**

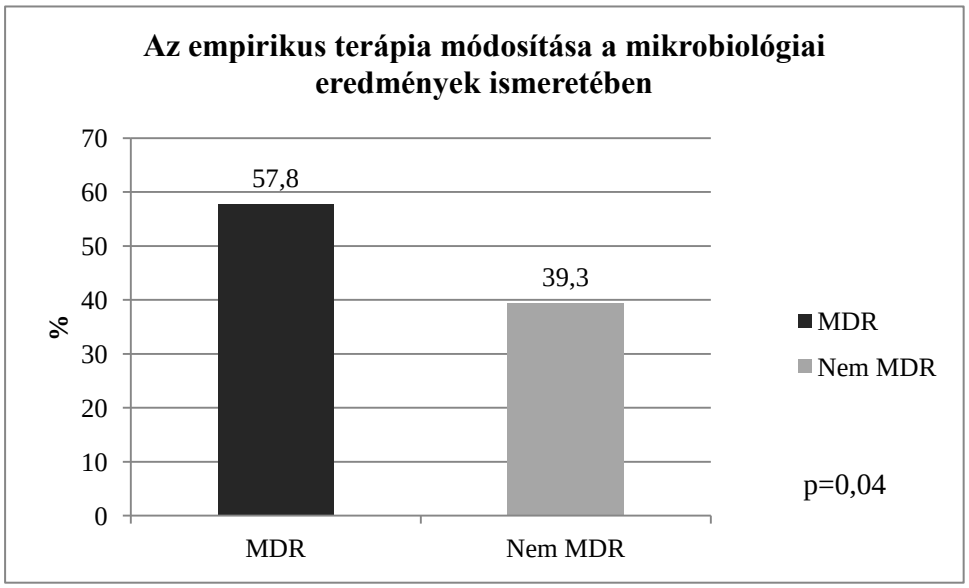
| Antibiotikum előkezelés | Összes eset | MDR | Nem MDR | MDR arány |
|---|---|---|---|---|
| Karbapenem | 37 | 13 | 24 | 35,1% |
| Aminoglikozid | 45 | 12 | 33 | 26,7% |
| Cefalosporin* | 23 | 12 | 11 | 52,2% |
| Aminopenicillin | 54 | 15 | 39 | 27,8% |

*p=0,033

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**26. ábra.** Empirikus kezelés hatékonysága

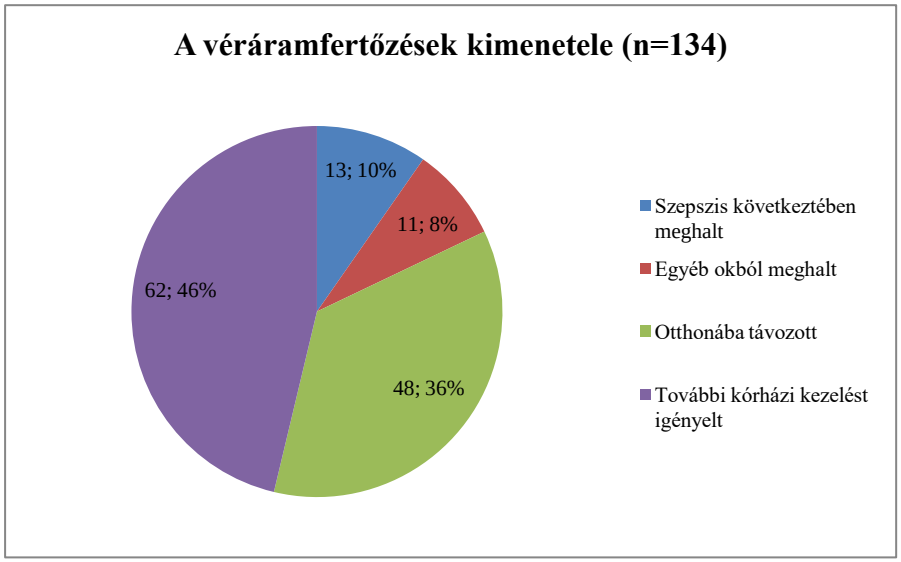



**27. ábra.** Az empirikus terápia módosításának szükségessége a mikrobiológiai eredmények ismeretében

### 4.3. A Gram-negatív véráramfertőzések kimenetele, és az azzal összefüggő tényezők

A 134 szeptikus epizód során a véráramfertőzést követő 28 napban 24 gyermek halt meg, így a halálozási arány minden exitussal járó esetet figyelembe véve 17,9% volt. Ha csak azokat az eseteket vettük figyelembe, ahol a halál hátterében a rendelkezésre álló klinikai adatok alapján a véráramfertőzés állt (tehát nem például az alapbetegség progressziója), akkor a szepszis okozta halálozási rátát 9,7%-nak találtuk (13 gyermek). Megvizsgáltuk azt is, hogy az életben maradt gyermekek közül hányat bocsátottak otthonába, és hány igényelt további kórházi kezelést. A betegek kb. harmada (48 beteg, 35,8%) volt otthonába bocsátható, azonban 62 beteg (46,3%) további kezelést igényelt. A véráramfertőzések kimenetelét a **13. táblázat**ban és a **28. ábrán** tüntettem fel.

| **13. táblázat. A véráramfertőzések kimenetele (n=134)** | |
|---|---|
| Túlélt | 110 (82,1%) |
| Meghalt | 24 (17,9% |
| Szepszis következtében meghalt | 13 (9,7%) |
| Otthonába távozott | 48 (35,8%) |
| További kórházi kezelést igényelt | 62 (46,3%) |




**28. ábra.** A véráramfertőzések kimenetele

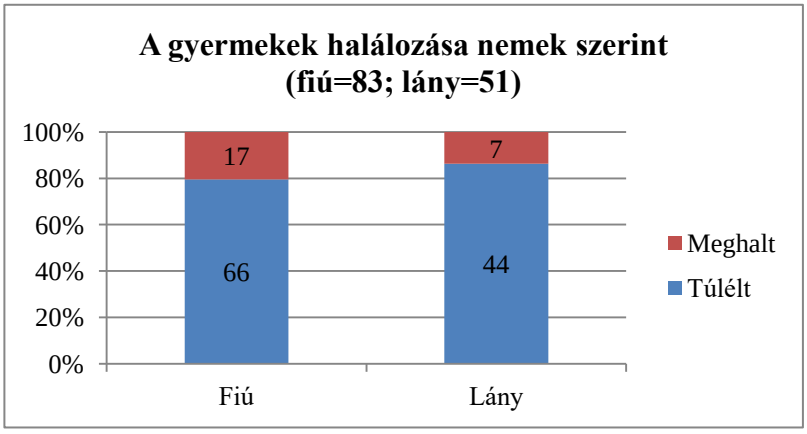
### 4.3.1. Kor és nem

A kor meghatározó tényezőnek bizonyult a véráramfertőzések kimenetelének elemezésekor, jelentős különbség mutatkozott az egyes korcsoportok halálozása között. A három hónaposnál fiatalabbak között a halálozási ráta lényegesen alacsonyabb (8,5%) volt, mint az idősebbeknél, ahol minden további korosztály halálozási aránya meghaladta a 20%-ot. A legmagasabb mortalitást a három hónapos és két éves életkor közötti gyermekeknél volt tapasztalható, utóbbi csoportban elérte a 28%-ot. Az elhunyt betegek 37,5%-a utóbbi korcsoportból, 41,7%-a a 2 évesnél idősebb gyermekek közül került ki. Az egyes korcsoportok halálozási adatait a **14. táblázat** mutatja be.

**14. táblázat. Az egyes korcsoportokba tartozó gyermekek halálozása**

| Korcsoport | Esetek száma (%) (n=134) | Túlélt (%) (n=110) | Meghalt (%) (n=24) | Halálozási ráta |
|---|---|---|---|---|
| Medián életkor (0-17.33 év) | 0,5 IQR 0,1-6,17 | 0,31 IQR 0,09-4.67 | 1,12 IQR 0,29-8,96 | - |
| 0-3 hó | 59 (44) | 54 (49,1) | 5 (20,8) | **8,5%** |
| 0-28 nap | 29 (21,6) | 26 (19,4) | 3 (12,5) | **10,4%** |
| 29 nap – 3 hónap | 30 (22,4) | 28 (25,5) | 2 (8,3) | **6,7%** |
| 3 hónap-2 év | 32 (23,9) | 23 (20,9) | 9 (37,5) | **28,1%** |
| >2 év | 43 (32,1) | 33 (30) | 10 (41,7) | **23,2%** |
| 2-5 év | 8 (6) | 6 (5,5) | 2 (8,3) | **25%** |
| >5 év | 35 (26,1) | 27 (24,6) | 8 (33,3) | **22,9%** |

A többváltozós regressziós elemzés során az életkor szignifikáns rizikófaktora volt a halálozásnak (OR 1,1; 95%-os CI 1,00-1,24; p=0,04) (lásd 16. táblázat).




A fiúk mortalitása kifejezetten magasabb (20,4%) volt, mint a lányoké (13,7%), a különbség azonban nem volt szignifikáns (p=0,32) (**29. ábra**).

**29. ábra**. A gyermekek halálozása nemek szerint

### 4.3.2. A kezelést végző osztály, a véráramfertőzés kialakulásának helye

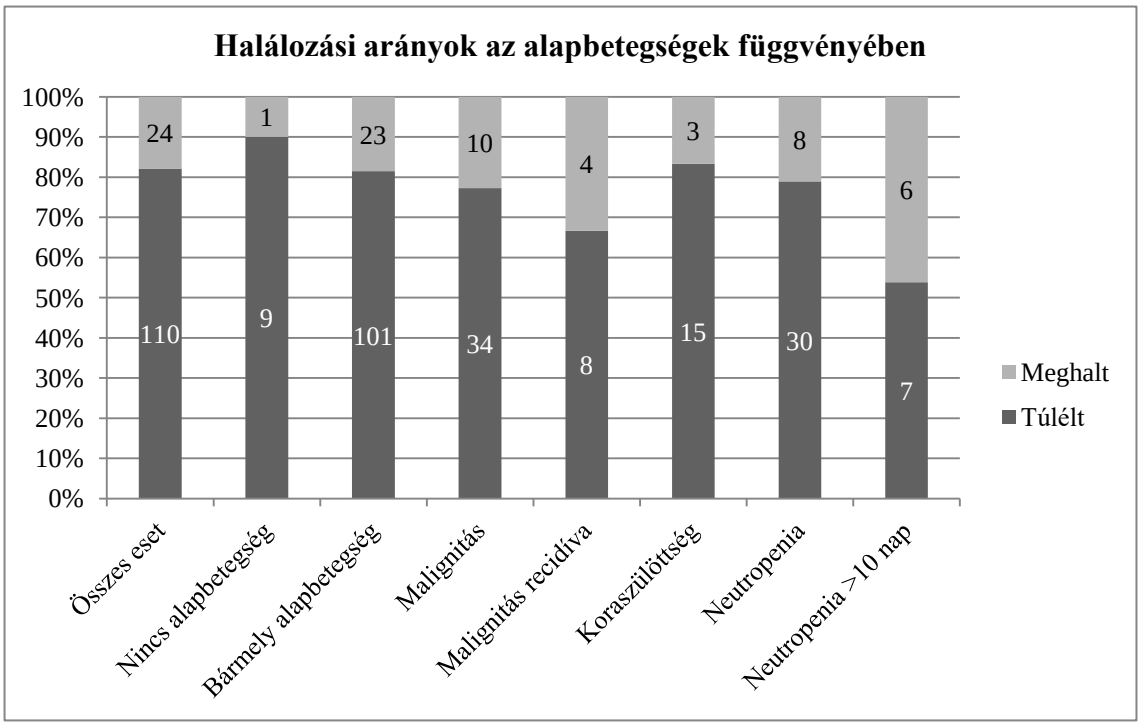
Érdemi különbség mutatkozott az egyes típusú osztályokon ápolt szeptikus epizódok kimenetelében is (**15. táblázat**). A legnagyobb halálozási rátát az intenzív osztályokon regisztráltuk (33,3%), mely még a hemato-onkológiai osztályon észlelt halálozásnak (13,5%) is több mint kétszerese volt. Lényegesen alacsonyabb mortalitást tapasztaltunk a PIC-ben és az egyéb osztályokon. A gyermekintenzív osztályon a halálozás esélyhányadosa a PIC-hez képest 4,67 (p=0,025), a hemato-onkológiai osztályokhoz képest 3,20 (p=0,04), az egyéb osztályokhoz képest 10,00 (p=0,03) volt.

**15. táblázat. A gyermekek halálozása a különböző típusú osztályokon**

| Osztály típusa | Esetek száma (%) (n=134) | Túlélt (%) (n=110) | Meghalt (%) (n=24) | Halálozási ráta |
|---|---|---|---|---|
| PIC | 31 (23,1) | 28 (25,5) | 3 (12,5) | 9,7% |
| GyITO | 45 (33,6) | 30 (27,3) | 15 (62,5) | 33,3% |
| Hemato-onkológia/őssejt-transzplantáció | 37 (27,6) | 32 (29,1) | 5 (20,8) | 13,5% |
| Egyéb osztályok | 21 (15,7) | 20 (18,2) | 1 (4,2) | 4,8% |

### 4.3.3. Alapbetegségek, prediszponáló klinikai állapotok

A betegek döntő többsége (92,5%) rendelkezett valamilyen alapbetegséggel, az ő halálozásuk magasabb volt (18,6%), mint az egyébként egészséges gyermekeké (10%), a különbség azonban nem volt statisztikailag szignifikáns (p=0,43). A malignitás miatt ápolt gyermeknél összességében magasabb volt a mortalitás (22,7 vs. 15,6%), azonban ez csak a bármely okból bekövetkező halálesetek esetében volt így, a szepszis okozta fatális esetek aránya nagyobb volt a nem rosszindulatú betegségben szenvedő esetekben (**16. táblázat**). A **30. ábráról** leolvasható, hogy a legnagyobb arányban a tartós neutropeniában szenvedő gyermekek és recidív rosszindulatú betegséggel kezelt gyermekeknél végződött a szepszis exitussal, e két csoportban a halálozás 46,2% és 33,3% volt.




**30. ábra**. Halálozási arányok az alapbetegségek függvényében

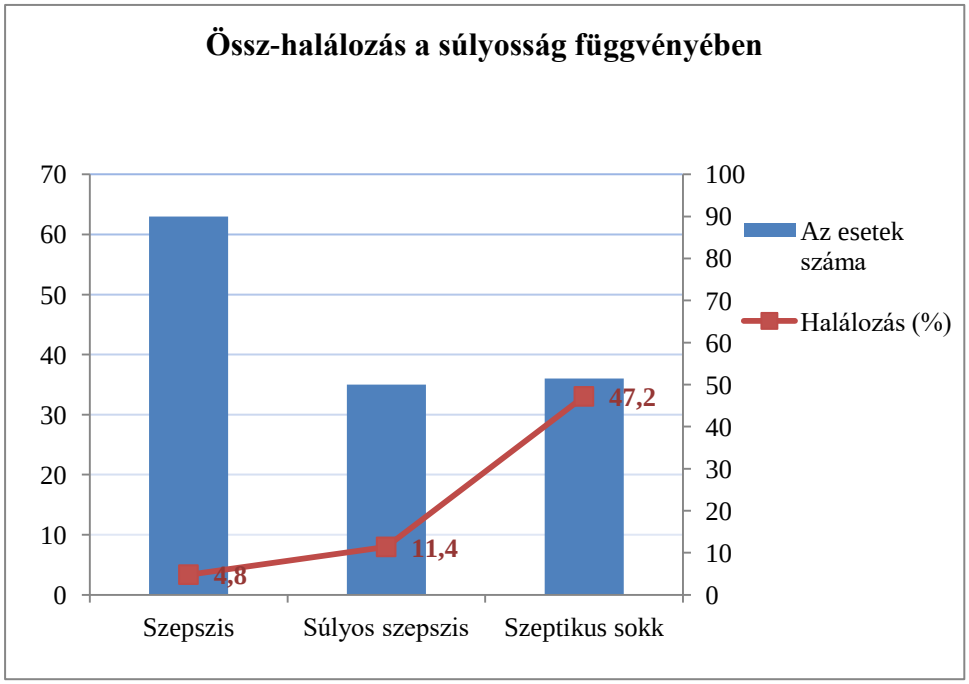
**16. táblázat. Szepszis okozta halálozás a rosszindulatú betegséggel kezelt betegek és a többi beteg összehasonlításában**

| | Túlélt | Meghalt | Halálozás |
|---|---|---|---|
| Malignitás | 41 | 3 | 7,32% |
| Nincs malignitás | 80 | 10 | 11,11% |
| Összesen | 121 | 13 | 9,7% |

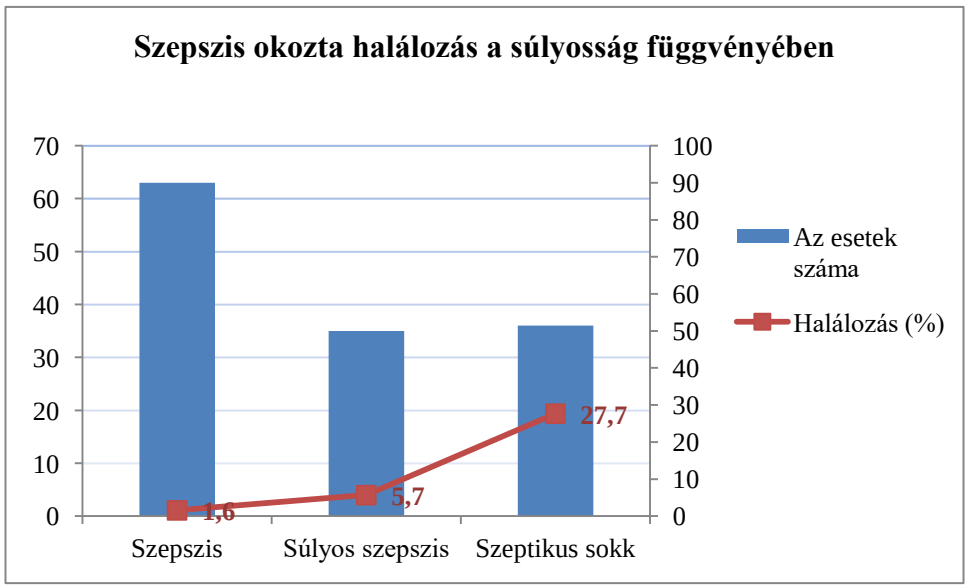
### 4.3.4. Súlyosság, szervelégtelenségek, a fertőzés fókusza, beavatkozások

A halálozás szignifikánsan emelkedett a klinikai súlyosság és a szervelégtelenségek számának növekedésével (**31-33. ábra**). A szeptikus sokk kialakulása a halálozás legerősebb független prediktorának bizonyult (OR 13,03; CI 13,0-40,1; p<0,001). A szervelégtelenséggel nem szövődött esetek közül egy sem végződött halállal, míg a legalább egy szerv elégtelenségét elszenvedő gyermekek halálozása 32,9% volt. Az egy, ill. két szervelégtelenséggel bíró esetekben a mortalitás 10%, ill. 17% volt, míg azoknál, akiknél három vagy több szerv elégtelenségét észleltük, a halálozás 60% fölé

emelkedett (**34. ábra**). Az öt szerv működészavarát mutató gyerekek közül egy sem élte túl a véráramfertőzést.

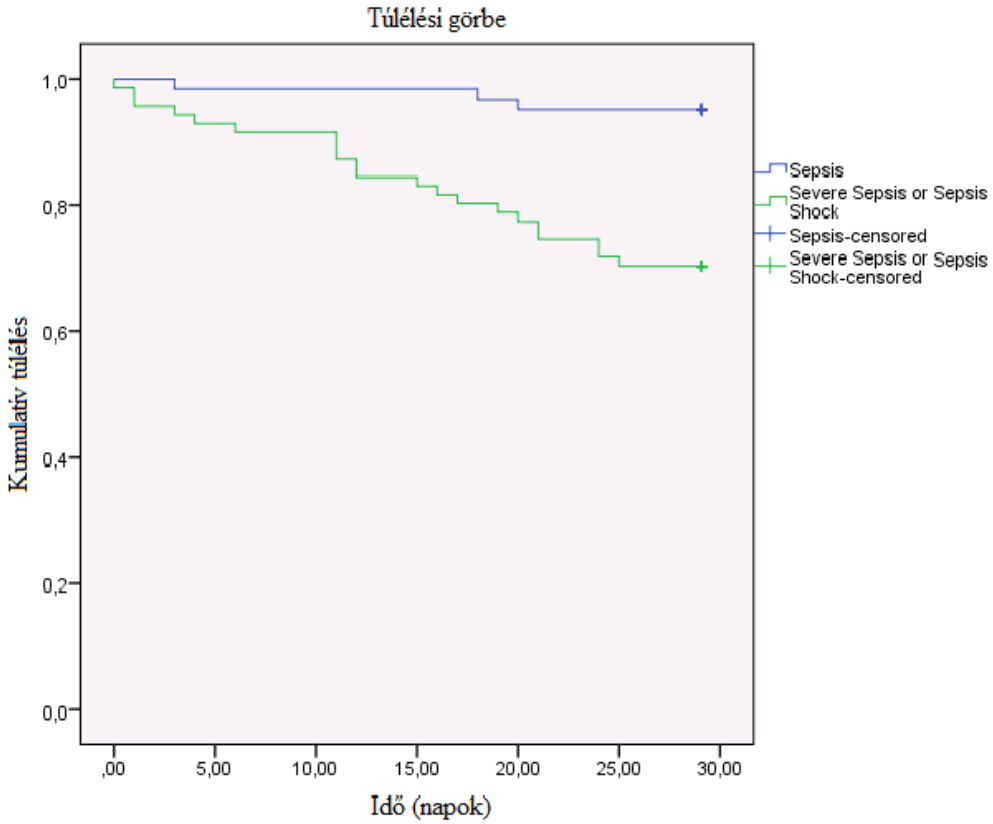



**31. ábra.** Össz-halálozás a súlyosság függvényében

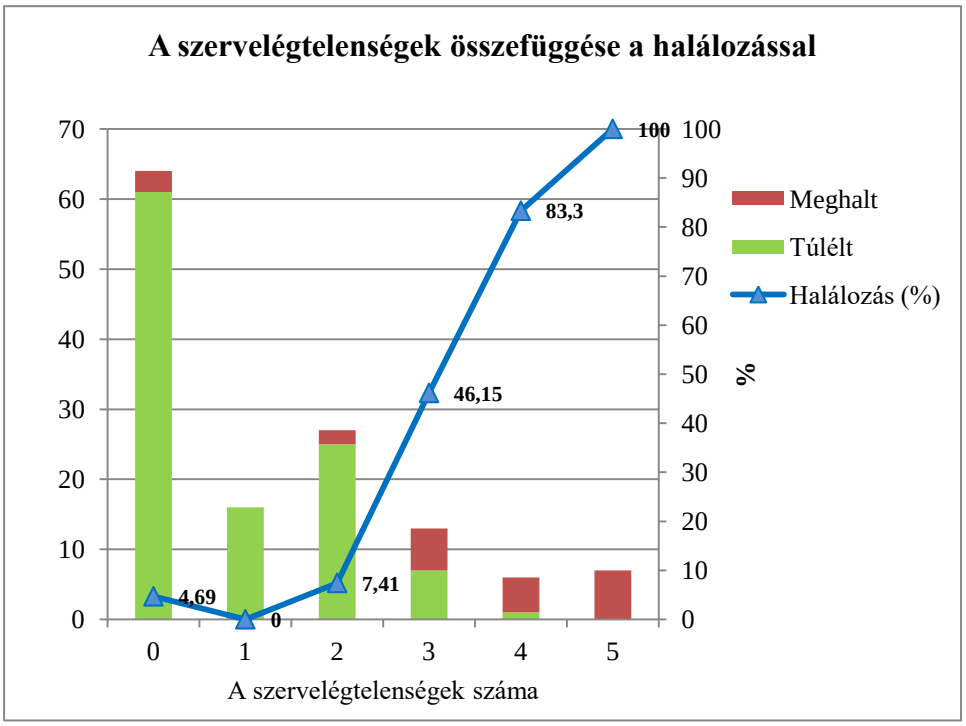



**32. ábra.** Szepszis okozta halálozás a súlyosság függvényében

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**33. ábra.** A szepszisben és a súlyos szepszisben+szeptikus sokkban szenvedő betegek túlélési görbéjének összehasonlítása (Kaplan-Meier analízissel)



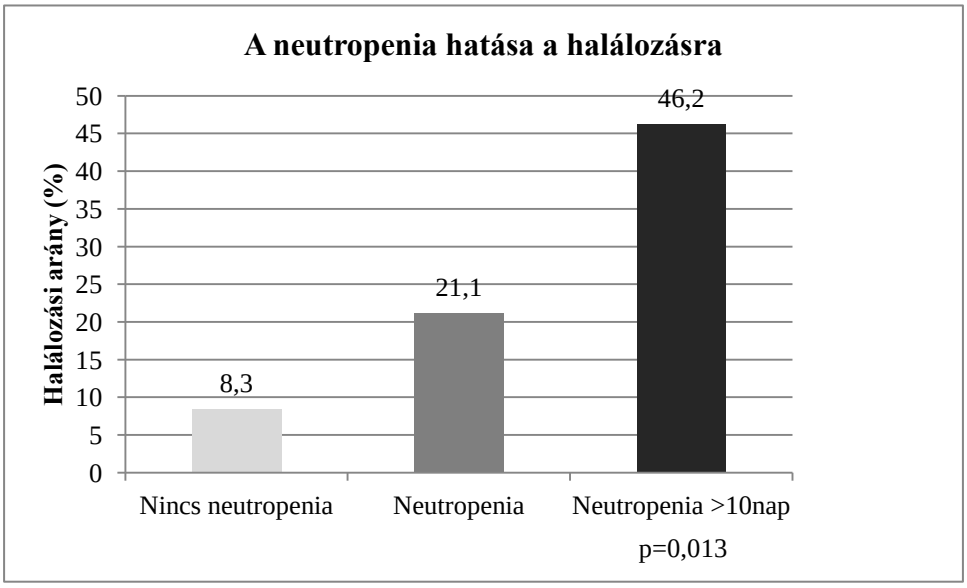

**34. ábra.** A szervelégtelenségek összefüggése a halálozással

Ha a szervelégtelenségeket egyenként vizsgáltuk, a legnagyobb halálozást az idegrendszeri működészavart mutató gyermekek esetében találtuk (76%), a máj- és veseelégtelenséget mutató gyermekek halálozása szintén igen magas, 71,4%, ill. 64,7%-os volt. A meghalt gyermekek esetében a légzési elégtelenség 83,3%-os, a keringési elégtelenség 91,7%-os, a veseelégtelenség 45,8%-os, a májműködés zavar 41,7%-os, az idegrendszeri érintettség 79,2%-os gyakoriságú volt.

A szepszis fókusza és a halálozás között nem volt kimutatható statisztikai erejű kapcsolat. Kiemelendő ugyanakkor, hogy az igazolt CLABSI-k esetében a halálozás lényegesen alacsonyabb volt (10%), mint azokban az esetekben, amikor a fertőzés máshonnan, ill. ismeretlen fókuszból származott (p=0,26).

A véráramfertőzés kialakulása előtt történt beavatkozások közül a transzfúzió, a parenteralis táplálás, a hólyagkatéter viselése, valamint a korábbi őssejt-transzplantáció volt összefüggésbe hozható a halálozással. A többváltozós elemzés során egyedül a parenteralis táplálás volt statisztikailag azonosítható független tényező (OR 7,91, CI 2,41-26,00, p<0,001).

Az egyváltozós elemzés során a neutropenia önmagában nem, de az elhúzódó neutropenia szignifikáns összefüggést mutatott a halálozással (**35. ábra**).



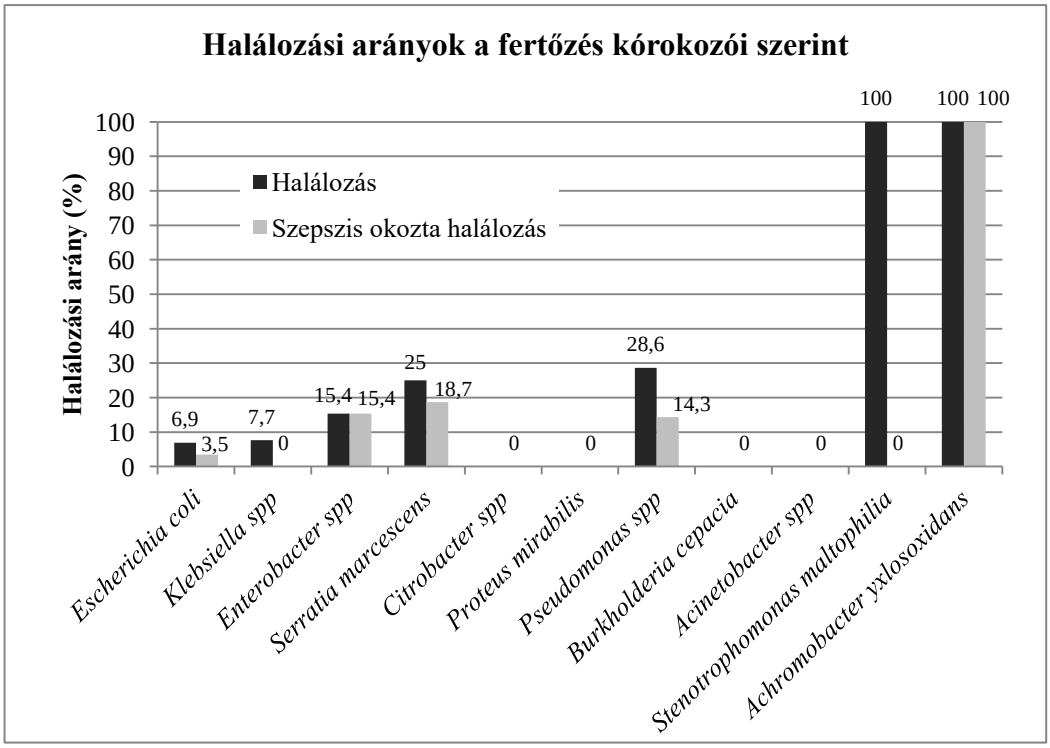

**35. ábra.** A neutropenia hatása a halálozásra

DOI:10.14753/SE.2016.1956

### 4.3.5. Mikrobiológiai tényezők

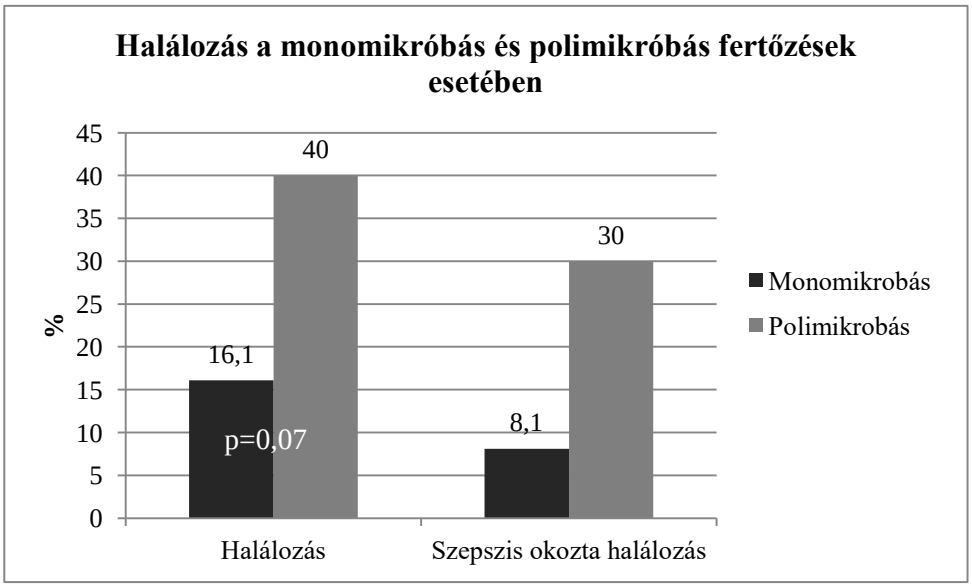
A monomikróbás véráramfertőzések között a gyakori kórokozók esetében a legmagasabb halálozást a *Pseudomonas spp.*, a *S. marcescens* és az *Enterobacter spp.* fertőzéseknél észleltünk (27,3%, 25% és 15,4%) (**36. ábra**). A szepszis okozta halálozás a *S. marcescens* esetében volt a legmagasabb (18,5%), e fertőzések főként egy újszülöttek és csecsemők körében zajló járványhoz kapcsolódtak, melyet a későbbiekben részletesebben elemzek.

A polimikróbás fertőzések szignifikánsan magasabb halálozással bírtak, mint a csak egy kórokozó által okozott szepszisek (16,1% vs. 40%; OR 3,47, CI 0,90-13,4, p=0,07) (**37. ábra**). A polimikróbás fertőzéseket a leggyakoribb kórokozó, az *E. coli* által okozott fertőzésekkel összehasonlítva a halálozás esélyhányadosa 9,00 (CI 1,33-61,0; p=0,025) (**17. táblázat**).

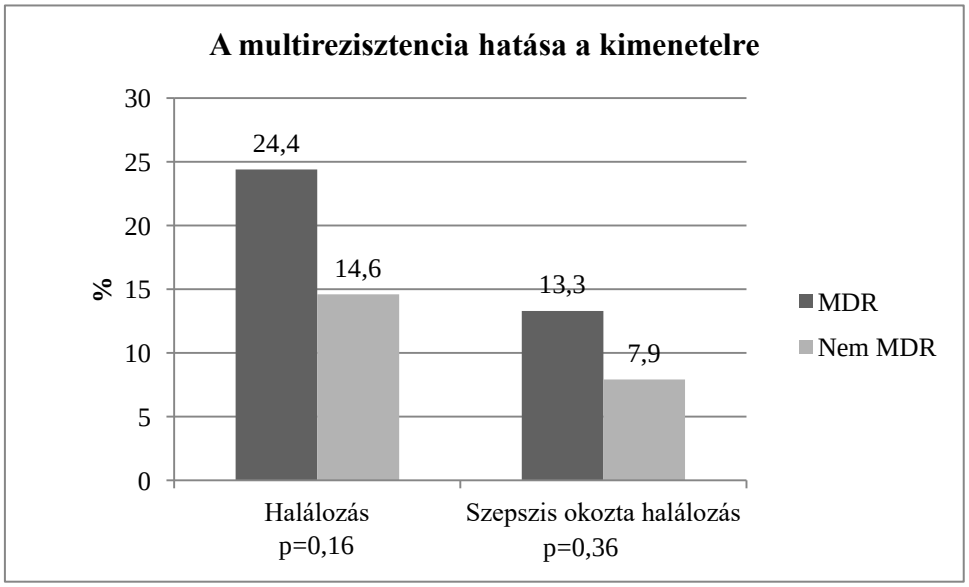



**36. ábra.** Halálozási arányok a fertőzés kórokozói szerint

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**37. ábra.** Halálozás a monomikróbás és polimikróbás fertőzések esetében

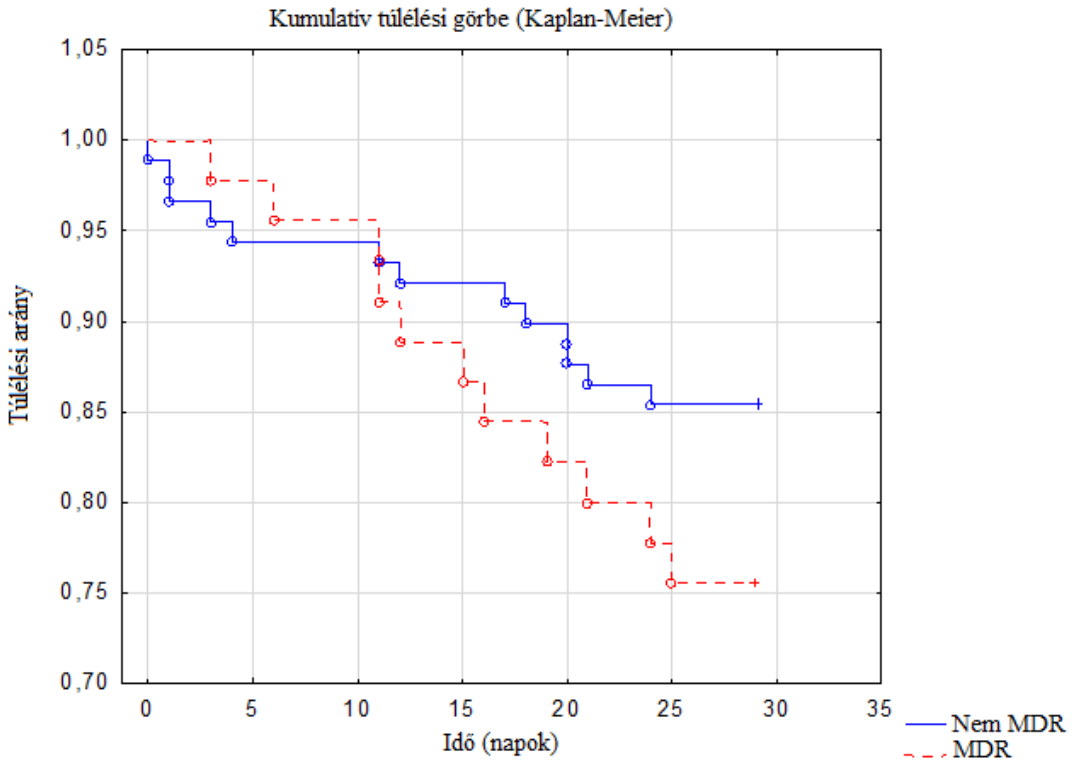



**38. ábra.** A multirezisztencia hatása a kimenetelre

Bár a MDR-kórokozók által okozott fertőzések lényegesen magasabb halálozással jártak, mint a nem-MDR infekciók, a különbség (24,4% vs. 14,6%) nem volt szignifikáns (p=0,16) (**38. ábra**). Ehhez hasonlóan az adekvát és inadekvát empirikus antibiotikummal kezelt esetek kimenetel közötti különbség (16,8% vs. 21,2%) sem volt statisztikai erejű (p=0,57).

A MDR és nem MDR kórokozókkal fertőződődött gyermekek halálozási görbéjét a **39. ábra** mutatja.

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**39. ábra.** A MDR és nem MDR fertőzésben szenvedő gyermekek túlélési görbéjének összehasonlítása (Kaplan-Meier analízissel)

DOI:10.14753/SE.2016.1956

**17. táblázat. A halálozással összefüggő tényezők**

| ***Össz-halálozás (n=24)*** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Faktorok | Egyváltozós elemzés | | | Többváltozós elemzés | | |
| | OR | 95% CI | p-érték | OR | 95% CI | p-érték |
| Kor | 1,04 | 0,96-1,13 | 0,31 | 1,11 | 1,00-1,24 | 0,04 |
| Fiú nem | 1,61 | 0,62-4,17 | 0,32 | - | - | - |
| *A fertőzés helye:* | | | | | | |
| GyITO vs. PIC | 4,67 | 1,22-17,86 | 0,025 | - | - | - |
| GyITO vs. hemato-onkológia | 3,20 | 1,04-9,89 | 0,04 | - | - | - |
| GyITO vs. egyéb osztályok | 10,0 | 1,22-81,8 | 0,03 | - | - | - |
| Őssejt-transzplantáció | 6,97 | 1,72-28,4 | <0,01 | - | - | - |
| Hólyagkatéter | 2,70 | 1,04-7,04 | 0,04 | - | - | - |
| Transzfúzió | 5,05 | 1,85-13,8 | <0,01 | - | - | - |
| **Parenteralis táplálás** | **5,33** | **2,07-13,8** | **<0,001** | **7,91** | **2,41-26,0** | **<0,001** |
| *Súlyosság:* | | | | | | |
| Szepszis vs. súlyos szepszis | 2,58 | 0,54-12,3 | 0,23 | - | - | - |
| **Szepszis vs. szeptikus sokk** | **17,89** | **4,73-67,8** | **<0,001** | **13,03** | **13,0-40,1** | **<0,001** |
| Polimikróbás vs. monomikróbás | 3,47 | 0,90-13,4 | 0,07 | - | - | - |
| Kórokozó[1] | | | | | | |
| Polimikróbás fertőzés vs. *E. coli* | 9,00 | 1,33-61,0 | 0,025 | - | - | - |
| ***Szepszissel összefüggő halálozás (n=13)*** | | | | | | |
| Faktorok | Egyváltozós | | | Többváltozós | | |
| | OR | 95% CI | p-érték | OR | 95% CI | p-érték |
| Parenteralis táplálás | 3,49 | 1,07-11,4 | 0,04 | - | - | - |
| Súlyosság: | | | | | | |
| Szepszis vs. súlyos szepszis | 3,76 | 0,33-43,0 | 0,29 | - | - | - |
| **Szepszis vs. szeptikus sokk** | **23,85** | **2,90-195,9** | **<0,01** | **12,18** | **3,12-47,5** | **<0,001** |
| A szervelégtelenségek száma[2] | | | | | - | - |
| 2-3 vs. 1 | 2,50 | 0,27-23,1 | 0,42 | - | - | - |
| 4-5 vs. 1 | 13,2 | 1,40-124,9 | 0,024 | - | - | - |

[1] A táblázatban nem szereplő kórokozók esetében nem volt kimutatható szignifikáns különbség a mortalitásban
[2] Az elemzést a legalább egy szervelégtelenséget mutató betegeken végeztük

DOI:10.14753/SE.2016.1956

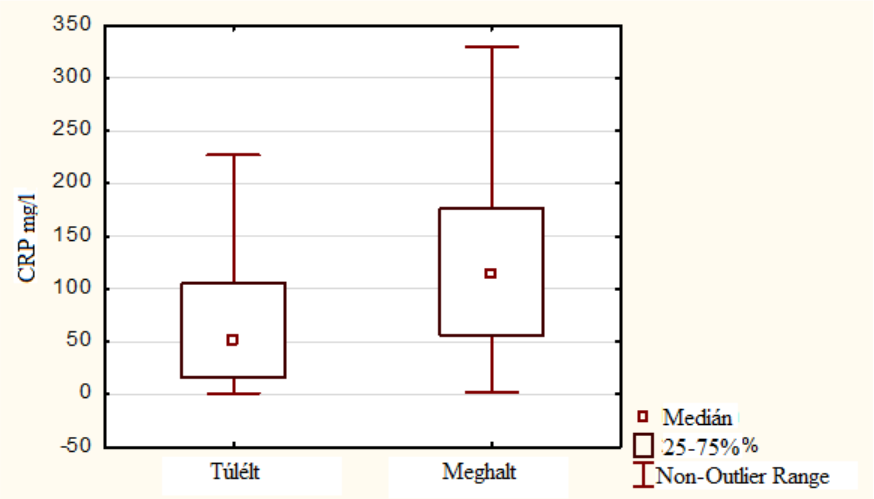
### 4.4. Laboratóriumi paraméterek

A laboratóriumi paraméterek közül a fentebb leírt neutropenián túl a CRP értéket elemeztük, 132 esetben történt a kritériumoknak megfelelően CRP meghatározás. A meghalt betegek CRP szintjei szignifikánsan magasabb tartományban voltak, mint a túlélt betegeké, az értékeket a **18. táblázat**ban és a **40. ábrán** tüntetettem fel.

**18. táblázat. CRP értékek a különböző kimenetelű csoportokban**

| | Túlélt | | Meghalt | | p-érték |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Medián (IQR) | N | Medián (IQR) | |
| CRP (mg/ml) | 110 | 52,5 (15,0-103,0) | 22 | 114,9 (56,0-176,0) | <0,01 |

Említésre méltó megfigyelés, hogy a <3 hónapos korcsoport medián CRP értékei nem mutattak összefüggést a szeptikus folyamat súlyosságával, szemben a >2 éves gyermekekkel, ahol minden alcsoportokban a súlyossággal arányosan nőtt a medián CRP szérumszint (**19. táblázat**). A <3 hónapos és >5 éves gyermekek értékei között szignifikáns különbség volt (p=0,04). Az összes beteget együtt vizsgálva megfigyelhető, hogy a különböző súlyossági formákban regisztrált medián értékek között nagyon kis különbség van.




**40. ábra.** A meghalt és túlélt betegek CRP értékeinek összehasonlítása (p<0,01)

**19. táblázat. CRP értékek (mg/l) korcsoportonként (p=0,049) és súlyossági formánként (p=0,86)**

| Korcsoport | Szepszis | | Súlyos szepszis | | Szeptikus sokk | | Összes | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Medián IQR | n | Medián IQR | n | Medián IQR | n | Medián IQR |
| 0-3 hónapos | 22 | 69,0 10,0-109,0 | 21 | 40,0 16,0-65,0 | 15 | 15,0 3,0-118,0 | 58 | 40,0 10,0-101,0 |
| 3 hónapos-2 éves | 19 | 82,0 15,0-114,8 | 4 | 96,0 45,0-156,0 | 7 | 87,0 19,0-99,0 | 30 | 84,5 21,0-114,8 |
| 2 éves-5 éves | 5 | 46,0 38,5-129,0 | 1 | 82,0 | 2 | 196,5 | 8 | 46,0 38,5-129,0 |
| >5 éves | 15 | 55,0 27,0-76,0 | 8 | 111,5 80,5-205,0 | 11 | 135,0 40,0-236,0 | 34 | 72,5 40,0-192,0 |
| Összes | 61 | 55,0 23,0-101 | 34 | 64,0 22,0-110,0 | 35 | 68,0 8,0-155,0 | 130 | 60,0 21,0-115 |

Prokalcitonin meghatározás 23 esetben történt, a medián érték 4,51 ng/ml volt (tartomány: 0,25-47,9), a meghalt gyermekekben (n=7) a medián érték alacsonyabb volt, mint a túlélőkben. A kisszámú adat miatt következtetések levonása ebből nem volt lehetséges.

## 4.5. Járványos formában előforduló Gram-negatív véráramfertőzések a vizsgálati időszakban

A vizsgálati időszak alatt két helyszínen észleltünk csoportosan előforduló véráramfertőzéseket, melyek közül a SE I. sz. Gyermekklinikán jelentkező, *S. marcescens* által okozott, két periódusban zajló járványt epidemiológiai módszerekkel részletesen is megvizsgáltunk. A SE II. sz. Gyermekklinikán három gyermeknél fordult elő *B. cepacia* okozta, időben és térben összefüggésbe hozható véráraminfekció.

### 4.5.1. A járvány időpontja és helyszíne

2010. májustól júniusig, ill. 2011. augusztustól szeptemberig két periódusban zajló *S. marcescens* okozta járványt észleltünk a SE I. sz. Gyermekklinikáján. A klinika osztályai közül a PIC, az Intenzív Osztály, a Csecsemő Osztály és az Újszülött-sebészeti Osztály volt érintett, melyek 25, 8, 17, ill. 8 ággyal működtek a vizsgálat idején, és összesen 2000-2500 beteget ápolnak évente. Az érintett osztályok a klinika főépületének azonos emeletén találhatók meg, a Csecsemő Osztály kivételével, mely a klinika udvarán található pavilon-épületben kapott helyet. Az ápolt betegek állapotának megfelelően a gyermekeket alkalmanként az egyik osztályról a másikra áthelyezik, tehát egy beteg akár mindegyik osztályon megfordulhat klinikai ápolása során. A betegeket ápoló nővérek csak egy adott osztályon végeznek munkát, műszakonként 1-3 beteget látnak el. Ezzel szemben az orvosok ügyeleti tevékenységük során akár mind a négy osztályon megfordulhatnak a betegellátás kapcsán.

### 4.5.2. Eset-definíció, a betegek és izolátumok kiválasztása

A járvány elemzésekor minden beteg adatát áttekintettük, akinek a járványban szereplő *S. marcescens* törzs által okozott nosocomialis véráramfertőzése zajlott a vizsgált periódusban. Ezen betegeket tekintettük a járványos eseteknek. A járványt okozó törzset a molekuláris epidemiológiai vizsgálatkor meghatározott pulzotípus (PFGE típusa) alapján azonosítottuk, ahogy azt később részletesen is tárgyalom.

Az epidémiás törzs terjedésének és perzisztálásának megértése céljából minden olyan beteget összegyűjtöttünk, akinél a vizsgálati időszakban *S. marcescens* fertőzést vagy kolonizációt észleltünk, ehhez az összes, klinikán végzett tenyésztésből származó *S. marcescens* törzset kikerestük.

Összesen 12 járványos *S. marcescens* véráramfertőzést észleltünk a két járvány-periódus során, emellett két további véráramfertőzés jelentkezett a két periódus között.

Tizenhárom kolonizáló törzset detektáltunk, ill. molekuláris epidemiológiai összehasonlítás céljából két olyan törzset is megvizsgáltunk, melyeket a járványos időszak előtt izoláltak. A vizsgált izolátumok jellemzőit a **20. táblázat** mutatja be.

DOI:10.14753/SE.2016.1956

**20. táblázat. A *Serratia marcescens* izolátumok jellemzői**

| | *Eset* | *Izolálás napja* | *Forrás* | *PFGE típus* |
|---|---|---|---|---|
| | Kontroll 1 | -136. nap | Vér | SM014 |
| | Kontroll 2 | -127. nap | Vér | SM009 |
| **Első periódus** | **Eset 1[a]** | **0. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | Hordozó 1 | 1. nap | Centrális vénás kanül | SM009 |
| | **Eset 2[a]** | **4. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | **Eset 3** | **4. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | **Eset 4** | **4. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | Hordozó 2 | 19. nap | Torok | SM009 |
| | Hordozó 3 | 24. nap | Anus | SM010 |
| | Hordozó 4 | 31. nap | Trachea | SM009 |
| | **Eset 5[a]** | **33. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | **Eset 6** | **33. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | Eset 5[b] | 36. nap | Liquor | SM009 |
| | **Eset 7** | **36. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | **Eset 8** | **38. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | **Eset 9** | **38. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | Hordozó 5 | 41. nap | Orr | SM009 |
| | *Sporadikus 1* | *93. nap* | *Vér* | *SMV1a* |
| | Hordozó 5 | 164. nap | Seb | SM009 |
| | Környezet | 201. nap | Csaptelep | SM009 |
| | Hordozó 6 | 225. nap | Anus | SM009 |
| | *Sporadikus 2* | *266. nap* | *Vér* | *SM015* |
| **Második periódus** | **Eset 10[c]** | **487. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | Hordozó 7 | 501. nap | Orr | SM009 |
| | **Eset 11** | **504. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | **Eset 12** | **507. nap** | **Vér** | **SM009** |
| | Hordozó 8 | 557. nap | Anus | SM009 |
| | Hordozó 9 | 561. nap | Anus | SMV1 |
| | Hordozó 10 | 563. nap | Anus | SMV1 |
| | Hordozó 11 | 585. nap | Anus | SM009 |

A 0. nap azt a napot jelöli, amikor az első, járványos formában jelentkező véráramfertőzést észlelték

A félkövérrel szedett törzsek a járványt okozó SM009 pulzotípusba tartozó törzseket jelölik

A dőlt betűkkel szedett törzsek a sporadikus véráramfertőzést okozó törzseket jelölik

[a] A központi idegrendszeri fertőzést is okozó törzsek

[b] Ez a törzs az „Eset 5” liquorából tenyészett

[c] Ezt az újszülöttet egy másik budapesti intézmény újszülött osztályáról vették át, és a hemokultúrában az átvételhez képest 24 belül észlelték a baktérium növekedését

Az első járvány-periódus során 2010. május elejétől másfél hónapig összesen kilenc klinikai fertőzést és hat esetben hordozást regisztráltunk a klinika PIC osztályán. Az első epidémiás időszak két shubban zajlott. Az első shub négy koraszülött beteg szepszisével kezdődött a járvány 0. és 4. napján (lásd 19. táblázat, **Eset 1-4.**). A második véráraminfekció-sorozat június elején (a járvány 33-38. napján) jelent meg, ekkor öt újszülöttnél tenyészett a hemokultúrából *S. marcescens*. Az egyik koraszülött esetében (**Eset 5**) a kórokozó nem csak a vérből, hanem a liquorból is kimutatható volt. Az első periódus e második shubja során a véráramfertőzéseket nem kizárólag a PIC-ben, hanem részben az ITO-n, az Újszülött-sebészeten és a Csecsemő Osztályon észleltük. A járvány első periódusában hordozás nem volt kimutatható a véráramfertőzésben érintett gyermekeknél. Ezzel szemben öt olyan tünetmentes újszülöttet találtunk (**Hordozó 1-5.),** akinél a *S. marcescens* hordozása detektálható volt. E törzsek a betegek orrából, torkából, tracheájából, végbélnyílásából vett mintákból, ill. egy esetben egy eltávolított CV kanül hegyéről származtak.

A két járványos időszak között, tehát 2010. június és 2011. augusztus között két gyermeknél zajlott *S. marcescens* által okozott sporadikus véráramfertőzés az Újszülött-sebészeti Osztályon (19. táblázat, **Sporadikus 1-2**.), és két esetben a kórokozó hordozását észleltük. 2010 novemberében egy környezeti mintából, azaz egy Csecsemő Osztályon lévő csaptelepről származó mintából volt izolálható egy *S. marcescens* törzs. A járványt okozó törzs egy hordozó csecsemőnél (**Hordozó 5**) két esetben is kimutatható volt, a járvány 41. és 164. napján, ő tehát tartósan hordozta a törzset.

A második járvány-periódus 2011 augusztusában (több mint egy évvel az első periódus után) jelentkezett, az időszak 487. napján. Ennek során három véráramfertőzéses eset (**Eset 10-12**) és két kolonizáció fordult elő a PIC-ben és az ITO-n. Az első újszülött (**Eset 10**), akinél ebben a periódusban *S. marcescens* szepszist észleltek, egy másik kórház újszülött osztályáról került át a klinika koraszülött intenzív osztályára, és hemokultúrájából az első 24 órán belül volt kimutatható a patogén. Az egyik véráramfertőzéses gyermeknél a szemváladék tenyésztése is azonosította a kórokozót a hemokultúra mellett. A második járványos időszak lezajlása után 2011. novemberben és decemberben 4 gyermeknél mutattunk ki *S. marcescens* kolonizációt, de több véráramfertőzés nem jelentkezett vizsgált időszak végéig.

### 4.5.3. A járvány megfékezése érdekében történt intervenciók

2010. májusban neonatológusokból, infektológusból, mikrobiológusból, epidemiológusból és infekció-kontroll nővérből álló team állt fel a járvány felszámolására. Minden dolgozó számára kötelező kézhigiénés képzés indult, az osztályokat intenzívebben fertőtlenítették, fokozták a baktérium lehetséges transzmisszióját gátló eszközök alkalmazását (kesztyű, köpeny, maszk használat). Az intézkedések betartását szisztematikusan ellenőrizték. Az érintett betegeket és hordozókat külön részlegen izolálták, külön nővérek ápolták őket, külön takarító személyzet dolgozott a környezetükben.

### 4.5.4. Környezeti minták

A rutin surveillance minták mellett a járvány idején számos egyéb leoltás történt az alábbi mintákból: anyatej, tápszer, injekciók (gyógyszerek), infúziók, parenteralis táplálás elemei, fertőtlenítő szerek, mosdók, mosogatók, lélegeztetőgépek, légzőkörök, oxigén vezetékek, csövek, csaptelepek, inkubátorok. A dolgozók kezéről szintén rendszeres leoltások történtek. A járvány forrásának felkutatása céljából összesen 326 minta tenyésztését végezték el, melyek közül egy mintából növekedett a járványt okozó *S. marcescens* törzs. Utóbbi minta a két járvány-periódus közötti időszakból (2010. novemberből, a járvány 201. napja), egy Csecsemő Osztályon található csaptelepből származott (lásd. **20. táblázat** és **41. ábra**).

### 4.5.5. A véráramfertőzések klinikai tünetei és kimenetele

Klinikai adatokat a 12 járványhoz kapcsolódó véráramfertőzésről és a két járvány-periódus között észlelt két sporadikus véráramfertőzés-esetről gyűjtöttünk. Az eredményeket a **21. táblázat**ban tüntettem fel. Az újszülöttek és csecsemők medián életkora a fertőzések jelentkezésekor 37 nap volt (5-165 nap). A betegek felvétele és a fertőzések jelentkezése között eltelt idő 1-100 nap volt (medián 24 nap). Az újszülöttek gesztációs idejének mediánja 33,5 hét volt (24-37 hét), a születési súly mediánja 2070 gramm volt (600-3450 g), tehát zömében kissúlyú koraszülöttek voltak érintettek a

fertőzésekben. Öt igen-igen kis súlyú (ELBW) koraszülött volt a betegek között, ők a fertőzöttek 36%-át tették ki. A 14 esetből háromnál (21%) fordult elő a szepszis részeként központi idegrendszeri fertőzés is, két esetben a kórokozó a liquorból is tenyészthető volt (a pozitív hemokultúrák mellett). Fontos adat, hogy a neuroinfekciót elszenvedő betegek közül csak egy volt ELBW-koraszülött. A kis súlyú, ill. koraszülött újszülöttek-csecsemők között a leggyakoribb alapbetegség az IRDS, az IUGR és PDA volt. A 28-napos halálozás 29% volt (4/14 eset), az ELBW-koraszülöttek közül négyből három túlélte a *S. marcescens* véráramfertőzést. A meghalt négy beteg közül három esetben igen súlyos társbetegségek voltak jelen: intraventricularis vérzés, jejunalis atresia, tracheo-oesophagealis fistula.

### 4.5.6. Antibiotikum-érzékenység

Minden invazív izolátum azonos antibiotikum-érzékenységi profilt mutatott. A véráramfertőzéseket okozó törzsek rezisztensek voltak amoxicillinre, amoxicillin/klavulánsavra, cefuroximra, és *in vitro* érzékenynek mutatkoztak ceftriaxonnal, ceftazidimmel, cefepimmel, ciprofloxacinnal, trimethoprim/sulfomethoxazollal, aminoglikozidokkal (tobramycin, gentamicin, amikacin), piperacillin/tazobactammal, imipenemmel és meropenemmel szemben. A kolonizációt okozó törzsek közül egy perianalis mintából származó törzs rezisztens volt ceftriaxonra, piperacillin/tazobactamra, karbapanemekre, aminoglikozidokra, és csak ceftazidimre, ciprofloxacinra és levofloxacinra volt érzékeny. Ez a törzs (**Hordozó 3**) az összes egyéb pulzotípustól eltérő PFGE-mintázatot mutatott.

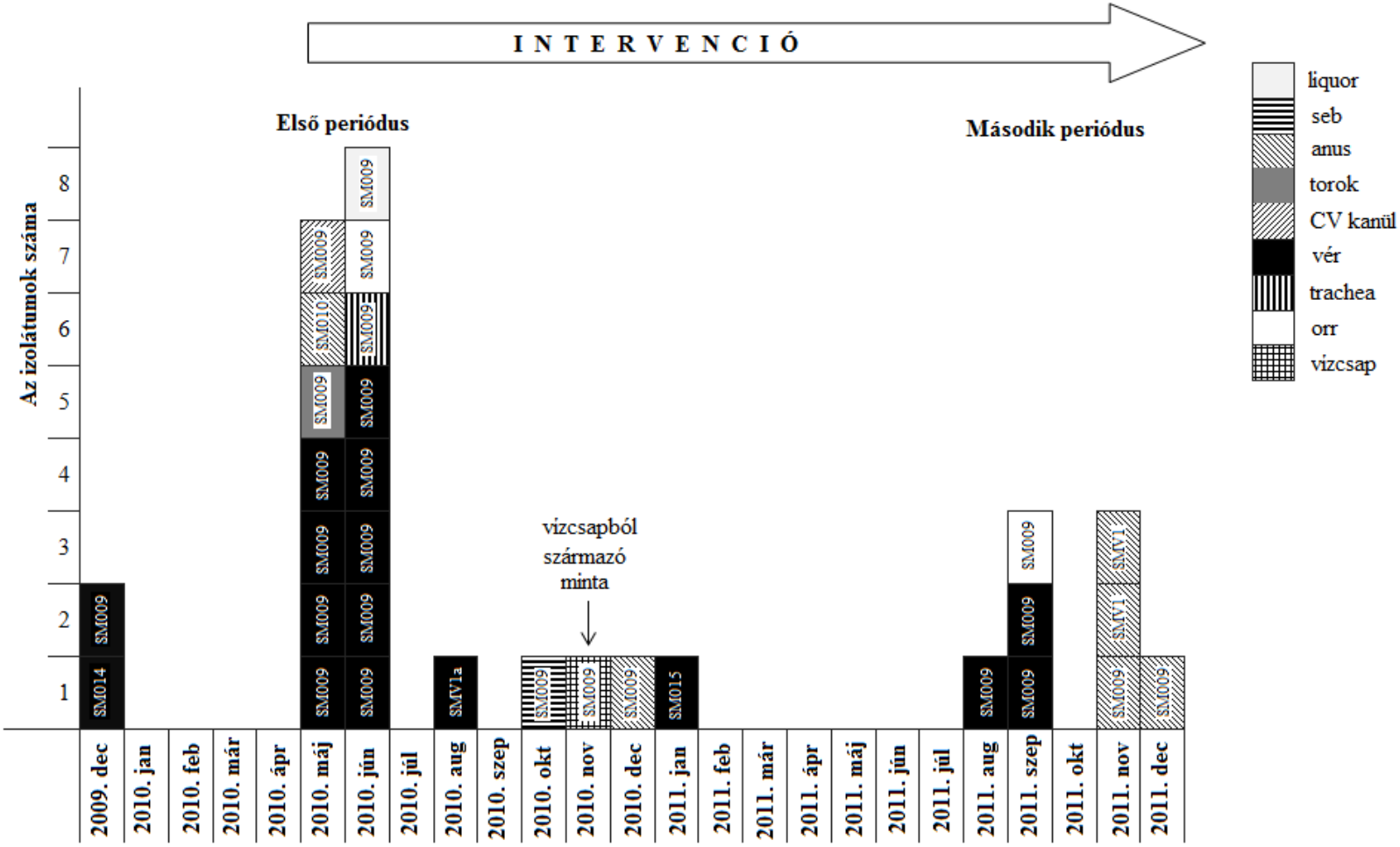
### 4.5.7. Molekuláris epidemiológiai elemzés

A PFGE-analízis 16 véráramfertőzést okozó törzs esetében, egy liquor-izolátum, és 12 kolonizáló törzs, egy csaptelepről származó törzs, és kettő, a járványos fertőzéseket hat hónappal megelőzően izolált hemokultúra törzs esetében történt. (Utóbbi két törzset retrospektíven vizsgáltuk meg). Az eredményeket a **20. táblázat**ban foglaltam össze. Az

izolátumok összesen négyféle pulzotípusba tartoztak: SM009, SM010, SM015, SMV1/V1a.

A járvány két periódusa alatt jelentkező véráramfertőzéseket minden esetben a SM009 pulzotípus törzsei okozták. A két járványos időszak között észlelt szepsziseket okozó *S. marcescens* törzsek két egyéb PFGE-típusba tartoztak, ugyanakkor a kolonizáló törzsek között ebben az időszakban is előfordult a SM009 pulzotípus, és az ebben az időszakban a csaptelepről izolált törzs is SM009-nek bizonyult. Összefoglalóan tehát a járványt okozó SM009 pulzotípus a járvány előtt, a járvány-periódusok között, és a járvány után is kimutatható volt.

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**41. ábra.** Az *S. marcescens* járvány során tenyészett törzsek megjelenésének kronologikus ábrázolása a minták forrásának és a törzsek pulzotípusának feltüntetésével

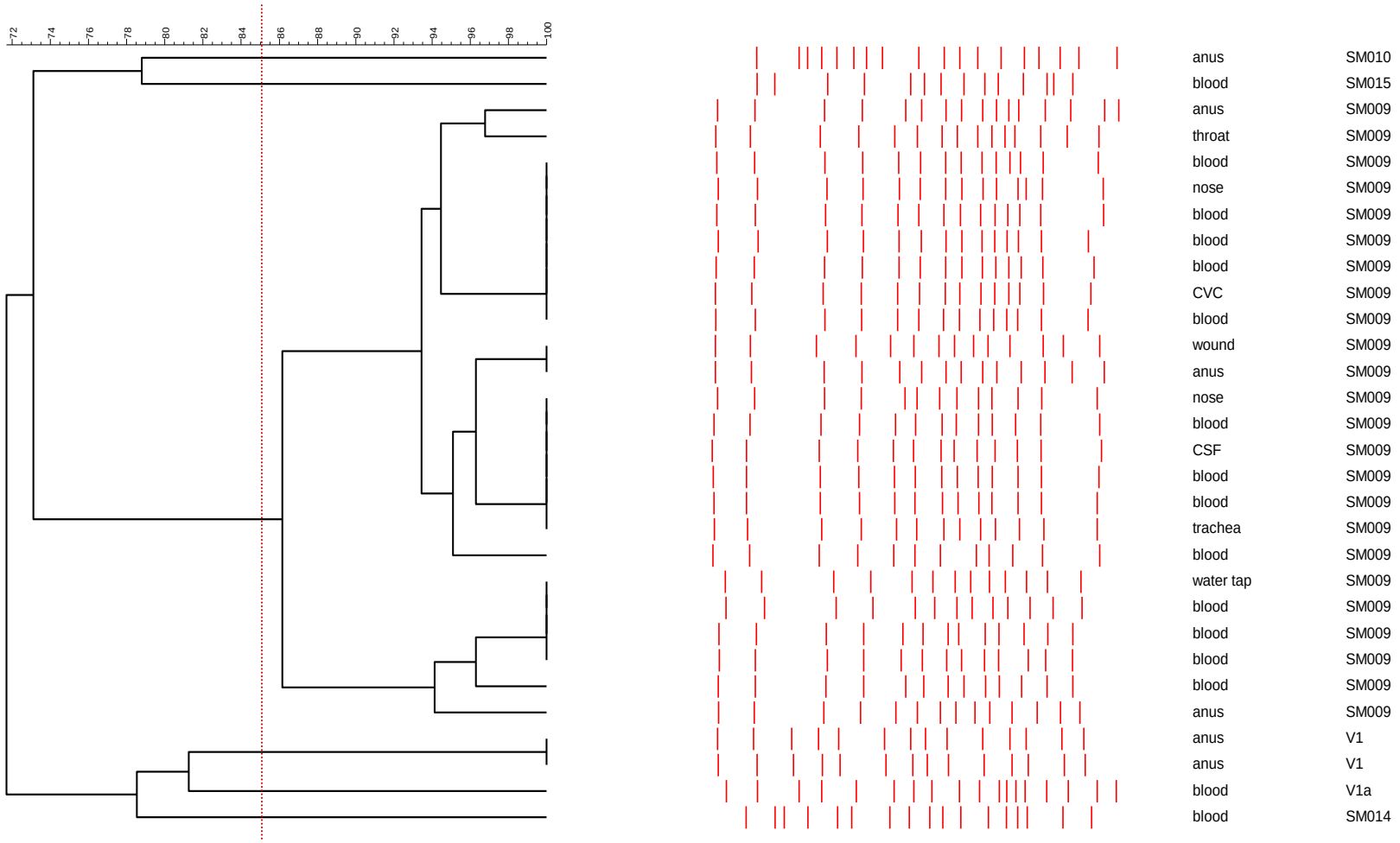
DOI:10.14753/SE.2016.1956

**21. táblázat. A járványos formában jelentkező *S. marcescens* véráramfertőzésben szenvedő gyermekek epidemiológiai és klinikai adatai**

| | Beteg | Osztály | Kor (napok) | Gesztációs idő (hét) | Születési súly (g) | Alapbetegség | A kórházi felvétel és a fertőzés között eltelt napok száma | A mikrobiológiai minta forrása | Klinikai tünetcsoport | 28-napos kimenetel | PFGE típus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Első periódus | **Eset 1** | PIC | 10 | 34 | 1900 | Koraszülöttség, IRDS | 10 | Vér + liquor | Szepszis, meningitis, agytályog | Túlélt | SM009 |
| | **Eset 2** | PIC | 31 | 31 | 990 | Koraszülöttség, IUGR, IRDS, NEC, PDA | 31 | Vér | Sepsis, meningitis | Túlélt | SM009 |
| | **Eset 3** | PIC | 21 | 24 | 600 | Koraszülöttség, IUGR, IRDS, NEC, PDA | 24 | Vér | Szepszis | Túlélt | SM009 |
| | **Eset 4** | PIC | 5 | 24 | 990 | Koraszülöttség, IUGR, IRDS, NEC, PDA, IVH | 24 | Vér | Szepszis | Meghalt | SM009 |
| | **Eset 5** | PIC | 25 | 33 | 2180 | Koraszülöttség, IRDS | 24 | Vér + liquor | Szepszis, meningitis | Meghalt | SM009 |
| | **Eset 6** | Csecsemőosztály | 165 | 34 | 3220 | Intestinalis lymphangiectasia, otitis media | 2 | Vér | Szepszis | Túlélt | SM009 |
| | **Eset 7** | ITO | 51 | 37 | 3450 | Meghatározatlan KIR betegség | 4 | Vér | Szepszis | Túlélt | SM009 |
| | **Eset 8** | Csecsemő-osztály/ITO | 92 | 36 | 2150 | Smith-Lemli-Opitz szindróma | 32 | Vér | Szepszis | Túlélt | SM009 |
| | **Eset 9** | Csecsemőosztály | 11 | 35 | 2800 | Koraszülöttség, dehydratio | 3 | Vér | Bacteriaemia | Túlélt | SM009 |
| | **Sporadikus fertőzés 1** | Újszülött sebészet/ITO | 110 | 33 | 2180 | Koraszülöttség, jejunalis atresia | 110 | Vér | Szepszis | Meghalt | *V1a* |
| | **Sporadikus fertőzés 2** | Újszülött sebészet/ITO | 59 | 34 | 1990 | Koraszülöttség, tracheo-esophagealis fistula, pneumonia | 54 | Vér + trachea | Szepszis | Meghalt | *SM015* |
| Második periódus | **Eset 10** | ITO | 5 | 37 | 2280 | IUGR | 1 | Vér + szemváladék | Szepszis | Túlélt | SM009 |
| | **Eset 11** | PIC | 43 | 25 | 630 | Koraszülöttség, IRDS | 43 | Vér | Szepszis | Túlélt | SM009 |
| | **Eset 12** | PIC | 83 | 25 | 670 | Koraszülöttség, BPD, ROP | 18 | Vér | Szepszis | Túlélt | SM009 |

PIC=Perinatalis Intenzív Centrum, ITO=Intenzív Terápiás Osztály, IRDS=infantilis respiratoricus distressz szindróma, IUGR=intrauterine growth retardation, NEC=necrotizáló enterocolitis, PDA=patent ductus arteriosus, KIR=központi idegrendszer, BPD=bronchopulmonaris dysplasia, ROP=retinopathy of prematurity

DOI:10.14753/SE.2016.1956




**42. ábra. A *S. marcescens* törzsek dendrogramja.** (Dr. Ivelina Damjanova szíves közreműködésével)**.** A piros pontozott vonal a 85% hasonlóságot mutatja, ami *Serratia spp.* esetében a klonális eredetet igazolja. Jól látszik, hogy az SM009-től eltérő típusok a 85%-on kívül esnek. Az SM009 típusú törzsek azért nem azonosak 100%-ban, mert több hónap telt el az egyes izolálások között, és ennyi idő alatt a *S. marcescens* genomjában kisebb mutációk (deleció vagy inszerció) bekövetkezhetnek.

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# 5. Megbeszélés

A vizsgálatból származó Gram-negatív véráramfertőzések epidemiológiai, klinikai jellegzetességeit, kórokozó spektrumát és kimenetelét érintő eredmények jól összehasonlíthatók a témával kapcsolatban az elmúlt évtizedekben megismert eredményekkel. Elsősorban a nemzetközi adatokkal való összevetésre van lehetőség, hiszen a vizsgálat tárgyával kapcsolatban kevés hazai adat jelent meg.

## 5.1. Kórokozó spektrum

A vártnak megfelelően az egyes kórokozók gyakorisága jelentős variabilitást mutatott a különböző korcsoportokban, az egyes osztályokon és a prediszponáló tényezők (pl. alapbetegségek) függvényében. Ahogy azt korábbi, gyermekeken és felnőtteken végzett vizsgálatok is kimutatták, a Gram-negatív baktériumok között minden korcsoportban az *E. coli* és a *Klebsiella spp*. domináltak, 40-88%-ban e kórokozók tehetők felelőssé a Gram-negatív szepszisek kialakulásáért (35, 39, 47, 109-112). Saját vizsgálatunk is ennek megfelelő eredmény hozott, az *Enterobacteriaceae* csoport két leggyakoribb tagja összesen a kórokozók 43%-át tette ki. Az *Enterobacteriaceae* közé tartozó patogének aránya az újszülött csoportban volt a legmagasabb (88%), ahogy azt korábbi felmérések is találták (113). A különböző *Enterobacteriaceae* csoportba tartozó speciesek aránya igen szembetűnő különbségeket mutatott: újszülöttkorban, hasonlóan Kristóf Katalin, West és mtsai, Dramowski és mtsai, Litzow és mtsai eredményeihez, egyértelmű *Klebsiella spp*. dominancia mutatkozott (36, 63, 114), míg az intenzív osztályon és a hematológián az *E. coli* dominált, ill. nagyobb szerepet kaptak az *Enterobacter species*ek. Ennek jelentőségét az adja, hogy az egyes speciesek antibiotikum-rezisztenciája jelentősen különbözött a vizsgálatunkban. Egyéb közlésekkel összhangban a harmadik leggyakoribb kórokozó a *P. aeruginos*a volt (111, 115), főként az intenzív osztályokon és hematológiákon fordult elő, kevésbé a PIC-ben. Fontos megjegyezni, hogy a klasszikusan nosocomialis Pseudomonas fertőzések közül kettő területen szerzett infekció volt, e kettőből az egyik szeptikus sokkhoz és exitushoz vezetett. Ez alátámasztja Ujhelyi Enikő (33), valamint Huang és mtsai megfigyelését (116), mely szerint különösen a nyári időszakban, rapidan kialakuló súlyos szeptikus

tünetek esetén gondolni kell a területen szerzett Pseudomonas infekciókra egyébként egészséges gyermekek esetében is. Ezekben a nagyon nagy mortalitással fenyegető esetekben a korai antipseudomonas kezelés életmentő lehet. A Pseudomonas fertőzések kiemelt jelentőségét a gyermekintenzív osztályon más közlések is leírták, Mitt és mtsai vizsgálatában például a leggyakoribb Gram-negatív patogén volt, és az összes kórokozó között is a harmadik leggyakrabban előforduló baktérium volt (az összes patogén 14%-át tette ki) (117). A *Pseudomonas spp.* szerepe a hemato-onkológiai osztályokon is jelentős, jelen vizsgálatban a Gram-negatív fajok között 24%-ban fordult elő, sokkal gyakrabban, mint pl. Haeusler és mtsai közleményében (47). Ugyanakkor pl. Al-Mulla és mtsai beszámolójában a *Klebsiella spp.* után a második leggyakoribb baktériumfaj volt a *Pseudomonas aeruginosa* (44). Folgori és mtsai 12 hónapos időszakban vizsgálták egy olaszországi gyermekkórház összes betegei között a Gram-negatív véráramfertőzéseket, a *Pseudomonas* vonatkozásában az ő eredményeikhez nagyon hasonló kórokozó megoszlást kaptunk: a *Pseudomonas spp.* gyakorisága náluk 19,8%, nálunk 19,4%-os volt. Az előbbi vizsgálathoz hasonló eredményeket kaptunk *S. marcescens* vonatkozásában is: jelen vizsgálatban 11,7%, az olaszországi vizsgálatban 9,6% volt e kórokozó előfordulása (115). Kiemelendő, hogy vizsgálatunkban a *S. marcescens* fertőzések döntő többsége a fent leírt nosocomialis véráramfertőzés járvány részeként alakult ki (118), Mitt és mtsai felméréséhez hasonlóan (119). Az *Enterobacter spp.* fertőzések szerepe az intenzív osztályokon volt jelentős, nagyarányú multirezisztenciája és jelentős mortalitása miatt fontos megemlítenünk.

Az elmúlt évtizedben rapidan növekvő jelentősége, fokozott virulenciája és antibiotikum-rezisztenciája miatt említést kell tennünk az *Acinetobacter spp*. által okozott véráramfertőzésekről is. E speciesek, különösen az *A. baumannii* növekvő gyakorisággal fordul elő mind felnőttkori, mind gyermekkori véráramfertőzések kórokozójaként (120). Tabah és mtsai felnőtt, főként európai intenzív osztályokon végeztek átfogó felmérést (1156 beteget vontak be), ennek során azt találták, hogy e fajok az összes eset 12,2%-ának hátterében álltak (38). Dramowski és mtsai 550 gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzést vizsgáltak meg, ezek 14,5%-át okozta *A. baumannii*, és további 3%-t egyéb *Acinetobacter spp*. (48). Pereira és mtsai multicentrikus vizsgálatában 2563 nosocomialis véráramfertőzés 9,2%-át okozta e patogén (121). Vizsgálatunkban viszonylag alacsony számban (az összes Gram-negatív

fertőzés 6,2%-ban) fordult elő *Acinetobacter spp.* okozta infekció, ami igen hasonló eredmény Segal és mtsai közléséhez, melyben a 1269 Gram-negatív pálca által kiváltott véráramfertőzések 7%-áért volt felelős e species (120). Az *Acinetobacter spp.* fertőzéseket főként az intenzíves (5,9%) és PIC-es (6,1%) populációban regisztráltuk. Az újszülöttek között így lényegesen magasabb arányban kellett számolni e kórokozóval az általunk vizsgált időszakban és PIC-osztályon, mint Kristóf Katalin által 2001 és 2007 között a Semmelweis Egyetemen észlelt késői neonatális szepszisek esetében (58). Az *Acinetobacter spp.* rezisztencia-viszonyai kifejezetten kedvezőek voltak, más vizsgálatokkal összehasonlítva (93, 122). A malignus betegségben szenvedőknél nem észleltünk e patogén által okozott szepszist jelen tanulmányban.

Az opportunista Gram-negatív nem fermentáló baktériumok között ki kell emelni a *S. maltophiliát*, mely a véráramfertőzések 0,5-0,8%-áért felelős világszerte (123), a 134 véráramfertőzés 4,1%-át képviselte felmérésünkben. Kagen és mtsai 51 *S. maltophilia* által okozott gyermekkori véráramfertőzést hasonlítottak össze egyéb Gram-negatív baktériumok által okozott fertőzésekkel. Vizsgálatukból kiderült, hogy a *S. maltophilia* szepszisben főként immunszuppresszív kezelésben részesülő gyermekek érintettek, általában területen szerzett infekció formájában, gyakran polimikróbás véráramfertőzésként. Ennek ellene szól Furuichi és mtsai közleménye, amelyben megállapítja, hogy a *S. maltophilia* véráramfertőzések gyakran a már karbapenemmel kezelt gyermekek esetében, áttöréses kórházi véráramfertőzésként jelentkeznek (124). Vizsgálatunkban mind a hat *S. maltophilia* fertőzés nosocomialis eredetű volt. A karbapenem előkezelés szembetűnő volt: a betegek 83%-a részesült karbapenem kezelésben a *S. maltophilia* szepszis kialakulása előtt. Segal és mtsai közlésének megfelelően jelen felmérésben is 50%-ban polimikróbás fertőzésekben fordult elő a kórokozó (a hatból három esetben polimikróbás szepszis patogénje volt). Érdekes módon immunszuppressziót okozó kezelést a hatból csak egy kapott, azonban mind a hat beteg polimorbid, krónikusan hospitalizált gyermek volt. Az összes gyermek, aki ezzel a patogénnel fertőződött, meghalt a vizsgálati időszak alatt, azonban egyetlen esetben sem tartottuk közvetlen haláloknak a véráramfertőzést.

Két ritka baktériumot izoláltunk a vizsgálat során. Az egyik egy polimikróbás fertőzésből származó *Ralstonia pickettii* törzs volt, melyet egy, a PIC-ben ápolt újszülöttből izoláltunk. A nem fermentáló, *Pseudomonas*-szal és *Burkholderiá*val

rokonságot mutató baktérium patogén szerepéről eset-riportok szólnak, ezekben pl. véráramfertőzés járványokról (125), ill. natív-billentyű endocarditisről számolnak be (126). A másik ritka patogén az *Achromobacter xylosoxidans* volt, melyet egy intenzív osztályon ápolt gyermeknél találtunk. A gyermeket a multirezisztens baktérium által okozott szepszis harmadik napján a fertőzés miatt elveszítettük. A kórokozóról szintén számos esettanulmány áll rendelkezésre, véráramfertőzések, CLABSI, pneumonia, bőr- és lágyrészinfekciók ritka kórokozójaként tartjuk számon (127-129).

### 5.2. Antibiotikum-rezisztencia és multirezisztencia

A Gram-negatív véráramfertőzések egyre jelentősebb problémát okoznak, elsősorban a fokozottan kitett betegcsoportok, pl. koraszülöttek, malignitás miatt kezelt, immunszupprimált, elhúzódó kórházi kezelést igénylő betegekben (24, 44, 47, 93, 99, 121, 130). Jelen vizsgálatba is főként tartós, ill. visszatérő kezelést igénylő, döntő többségében súlyos alapbetegséggel rendelkező csecsemők és fiatal gyermekek kerültek Gram-negatív szepszis miatt. A hosszú kórházi kezelés, ismétlődő infekciók, sokszoros antibiotikum kezelések okán e betegek között is a multirezisztencia számottevő előfordulásával kellett számolnunk, a multirezisztencia aránya 34% volt, a multirezisztens törzsek 93%-a a gyermekintenzív, hematológiai és PIC osztályokon fordult elő. A többi osztályon (pl. gyermekinfektológiai osztály) kisebb mértékű problémát jelentett a multirezisztencia, mely csak a nosocomialis fertőzéseknél fordult elő. A leggyakrabban multirezisztens patogének az *E. coli* (49%), *Enterobacter spp*. (47%) és *Pseudomonas spp*. (31%) voltak. Az ESBL-termelés *Enterobacter spp*-re (18%) és, a *Klebsiella spp*-re (10,3%) az *E. coli*ra (9,1%) volt leginkább jellemző. Ezek az arányok lényegesen alacsonyabbak, mint a felnőtt vizsgálatokból származó adatok: Tabah és mtsai multicentrikus, felnőtt intenzíves betegeken végzett vizsgálatában, (38), Trecharichi és mtsai hematológiai betegeken végzett felmérésben (99), és Tumbarello és mtsai közleményében (131) egyaránt magasabb arányban jelentettek multirezisztenciát, ill. kiterjedt β-laktám rezisztenciát. Az itt közölt rezisztencia adatok valamivel kedvezőbb képet festenek, mint London egyik gyermekkórházában végzett felmérésben (109), de rosszabbak, mint pl. Tsai és munkatársai vizsgálatában. (112). Ariffin és mtsai a multirezisztencia előfordulását kórházuk újszülött és felnőtt intenzív osztálya között

hasonlították össze. A felnőttek között lényegesen több multirezisztens törzzsel kellett számolniuk (132). Ehhez hasonló tendencia nálunk is megfigyelhető volt: a multirezisztencia sokkal jellemzőbb az idősebb gyermekeket ápoló gyermekintenzív és gyermekhematológiai osztályokon, mint a PIC-ben. Vizsgálatunkban az eddigi közlésekhez képes valamelyest alacsonyabb MDR-arányt találtunk *Klebsiella spp.* esetében (28% amoxicillin/klavulánsavval szemben, és 14% cefuroximmal valamint cefotaximmal szemben) az Olaszországban (115), Észtországban (117), Tajvanon (112), Nigériában (36) és Brazíliában (121) végzett tanulmányokhoz képest, azonban a különbség nem volt jelentős Sarvikivi és mtsai Finnországból (110), Miedema és mtsai Hollandiából és Svájcból származó eredményeivel történő összehasonlításban (133). Mikulska és mtsai hemato-onkológiai betegek véráramfertőzéseit okozó Gram-negatív baktériumok antibiotikum-rezisztenciájával kapcsolatban közöltek összefoglalót 2014-ben. Ebben hasonló rezisztencia adatokról számol be, mint a jelen vizsgálat eredményei (az összes beteget ide értve): a fluorokinolon-rezisztencia vizsgálatunkban 15% volt, az összefoglalóban 7-32%, a karbapenem-rezisztencia 11% vs. 9-11%, a *P. aeruginosa* karbapenem-rezisztenciája 25% vs. 21%, a *P. aeruginosa* ceftazidim rezisztenciája 16% vs. 18-27%. A gentamicin-rezisztencia lényegesen alacsonyabb volt azonban beteganyagunkban: 14% vs. 26% (39). Lutsar és mtsai öt európai országban végeztek vizsgálatot a neonatális szepszis kezelésével kapcsolatban. Azt találták, hogy az *Enterobacteriaceae* csoportba tartozó baktériumok közel harmada volt rezisztens ampicillinnel és gentamicinnel szemben egyszerre, és kimutatták, hogy a Gram-negatív szepszisek nagyobb halálozással járnak, mint a Gram-pozitívok. (62). Az ampicillin-gentamicin rezisztens törzsek aránya vizsgálatunkban az újszülöttek körében sokkal alacsonyabb (8%) volt, a cefotaxim-rezisztencia 12%-os arányt mutatott. Az aminoglikozidok a teljes beteganyagon igen jó hatékonyságot mutattak. A hazai adatokkal való összehasonlítás során nem találtam kirívó eltéréseket. Jelen vizsgálat hemokultúra törzseinek rezisztenciáját az OEK monitor rendszerében az adott évre vonatkozóan megtalálható invazív törzsek rezisztenciájával vetettem össze. Az OEK adatbázisában az invazív mintákból származó *E. coli* cefotaxim rezisztenciája 12,9% volt, míg jelen tanulmányban 12,2% volt. Az aminoglikozid-rezisztencia előfordulása valamivel kisebb volt az én anyagomban (0-5% vs. 6-10%) (134). Mind az OEK, mind a jelen vizsgálat eredményeiben valamelyest alacsonyabb amikacin-rezisztencia látható,

mint gentamicin-rezisztencia. Kiemelendő, hogy a ciprofloxacin-rezisztencia *E. coli* esetében lényegesen magasabb volt anyagunkban, mint az OEK izolátumai között, amelyben felnőtt-gyermek adatokat vegyesen dolgoztak fel (27,3% vs. 13,4%). Ez azért fontos, mert a fluorokinolonok használata a gyermekgyógyászatban a közelmúltig nem volt jellemző, ezért a rezisztencia is később, ill. kevésbé alakult ki, mint a felnőtt populációban. Azonban főként a hematológiai és intenzív osztályokon a rezisztens kórokozók megjelenése miatt a ciprofloxacin-használat növekedése figyelhető meg, melyet az az adat is alátámaszt, hogy vizsgálatunkban a hemato-onkológiai osztályokon az összes kórokozó ciprofloxacin rezisztenciája hozzávetőleg tízszerese volt a PIC-ben tapasztalható rezisztenciának.

Lényegesen alacsonyabb volt tanulmányomban a *Klebsiella spp.* antibiotikumokkal, különösen 3. generációs cefalosporinokkal szemben mutatott rezisztenciája az OEK adataihoz (135), és nemzetközi közlésekhez képest is (27, 136-138). Fontos adat, hogy karbapenem rezisztens törzset az *Enterobacteriaceae* csoportban csak egy *Klebsiella spp*. törzs esetében találtunk, mely arány jelzetten alacsonyabb, mint a monitor rendszerben feltüntetett 0,6-2,2% (135).

A *S. maltophilia* esetében a véráramfertőzéseket okozó törzsek TP/SMX érzékenysége 74-100% között mozog (123). Anyagunkban a hat *S. maltophilia* törzs 83%-ban volt érzékeny az előbbi szerre, ezen kívül a legjobb hatékonyságot a ciprofloxacin mutatta (67%).

Ahogy említettük, a MDR-arány szignifikánsan magasabb volt a hemato-onkológiai betegek és intenzíves betegek, mint PIC-ben ápolt újszülöttek között. A multirezisztenciával statisztikailag is alátámasztva összefüggő tényezők a kor, az előzetes cefalosporin kezelés, a többszervi elégtelenség és a szeptikus sokk voltak. Ennek megfelelően a korábban cefalosporint kapott gyermekeknél, ill. a szeptikus sokkos gyermekeknél sokkal nagyobb arányban számíthatunk multirezisztens Gram-negatív kórokozóra, amit az empirikusan választott antibiotikum kezelésnél figyelembe kell vennünk, különösen a hemato-onkológiai osztályokon.

A cefalosporinok szerepét az antibiotikum-rezisztencia kialakulásában korábbi vizsgálatok is igazolták (130). Például Zaoutis és mtsai is kimutatták, hogy a cefalosporin kezelés egyértelműen hajlamosít ESBL-termelő *E. coli*val és *Klebsiella spp*-vel történő fertőződésre (139), bár az ő vizsgálatukban a lányok között mutattak ki

gyakoribb rezisztenciát, szemben az mi vizsgálatunkkal, melyben a fiúk szignifikánsan nagyobb arányban szenvedtek el MDR infekciót. Tsai és mtsai vizsgálatában az előzetes cefalosporin, ill. karbapenem kezelés, és a háttérben szereplő vesebetegség hajlamosított MDR kórokozó akvirálására újszülöttkori véráramfertőzések esetében (112).

### 5.3. A véráramfertőzések kimenetele

A Gram-negatív véráraminfekciók Gram-pozitívokhoz képest magasabb halálozását több vizsgálat igazolta, mind felnőtt (38), mind gyermek (33, 48, 121) és újszülött populációkban (62, 63). Lutsar és mtsai vizsgálatában pl. az újszülöttkori szepszisekben bekövetkező halálozás 17% volt a Gram-negatív, míg 5% a Gram-pozitív patogének esetében. (62). Al-Hasan és mtsai populáción alapuló felmérésében a területen szerzett gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések 28-napos halálozását 3,5%-nak, a nosocomialis fertőzésekét 15,4%-nak találta (51). Vizsgálatunkban hasonló eredmények mutatkoztak: az össz-halálozás 17,9% volt, a területen szerzett infekciók ugyan magasabb mortalitási aránnyal jártak, azonban ebből következtetés nem vonható le az alacsony esetszám miatt. A direkt módon szepszishez kapcsolható halálozást ennél lényegesen alacsonyabbnak, 9,7%-nak mértük. Adataink hasonlóak Folgori és mtsai közléséhez, melyben az össz-halálozás 16%, a szepszishez kapcsolódó halálozás 9,2%-nak bizonyult (115). Lutsar és mtsai multicentrikus neonatológiai vizsgálatában 17%-os halálozást talált az újszülöttkori Gram-negatív szepsziseknél (62), mely a mi esetünkben alacsonyabb 8,5-10,4% volt. Tsai és mtsai 11-29%-os halálozásról számolnak be, attól függően, hogy nem MDR vagy MDR patogén okozta-e a fertőzést. A hemato-onkológiai betegek vonatkozásában Haeusler és mtsai vizsgálatával összehasonlítva adatainkat, jelentősen magasabb halálozást találunk a magyar gyermekek körében (13,5% szemben a Haeusler és mtsai által talált 4,2-7,1%-kal), megjegyzendő azonban, hogy a hazai fertőzések esetében a multirezisztencia előfordulása is magasabb volt (54,1% vs. 15%) (47). Az általunk vizsgált betegek halálozása (17,9%) nem különbözött jelentősen Ujhelyi Enikő nagy beteganyagában leírt halálozástól, ami a csak Gram-negatív kórokozókra vonatkozóan 21,8% volt.

A betegek között ugyan jellemző volt az újszülöttek és fiatal csecsemők jobb túlélése, azonban a szepszis okozta halálozás esetében ez a különbség már nem volt statisztikailag igazolható. Ennek hátterében az állhat, hogy az idősebb korosztály súlyosabb alapbetegségei miatt a fiatalabb korosztály alapvetően jobb gyógyhajlamot mutatott, a koraszülöttséggel együttjáró lehetséges szövődmények ellenére. Az össz-halálozás vonatkozásában független rizikófaktorként az idősebb kort, a parenteralis táplálást és a szeptikus sokkot azonosítottuk, a szepszis által okozott halálozás esetében azonban már csak a szeptikus sokk szerepelt független kockázati tényezőként, hasonlóan Shime és mtsai intenzív osztályon végzett vizsgálatához (140).

A kórokozók közül a legtöbb szepszsissel összefüggésbe hozható halálozást a *S. marcescens*, az *Enterobacter spp*. és *Pseudomonas spp*. okozták, mely megfelel a korábbi irodalmi közléseknek (141, 142). Kiemelendő, hogy a *Pseudomonas spp*. esetében, a nem szepszis által közvetlenül okozott halálozás kétszerese volt a szepszis által okozott halálozásnak. Ez rávilágít arra az általános megfigyelésre, hogy a kimenetelben nagyon nagy szerepet játszottak az alapbetegségek. Ezt e megfigyelést Grisaru-Soen és mtsai vizsgálata is alátámasztja (142). Említést érdemel, hogy a *S. maltophilia* fertőzésben szenvedő gyermekek közül egy sem élte túl a vizsgálati időszakot, azonban a halált a rendelkezésre álló adatok szerint nem közvetlenül a szepszis okozta, tehát ez esetben is az alapbetegségek meghatározó szerepével kell számolnunk. Ezzel együtt, a nagyon magas letalitást miatt fokozott óvatossággal kell eljárnunk a *S. maltophilia* szepszis miatt kezelt gyermekek esetében. Meg kell említenünk, hogy a polimikróbás fertőzések lényegesen rontották a túlélést, és gyakrabban találkoztunk esetükben multirezisztens kórokozók előfordulásával. Tsai és mtsai vizsgálatában kimutatták, hogy a Gram-negatív baktériumok szerepe kimagasló a gyermekkori polimikróbás fertőzések esetében, és általában véve súlyosabb fertőzéseket okoznak, sokszor egyébként egészséges újszülöttekben is (143). A polimikróbás gyermekkori szepszisek súlyosabb lefolyását Suttler és mtsai tanulmánya is megerősítette, mely azonban főleg súlyos alapbetegséggel rendelkező, krónikusan kórházi kezelést igénylő gyermekeknél talált ilyen infekciót (144). Mindkét vizsgálatban, ahogy saját anyagunkban is kimutatható, hogy a polimikróbás fertőzések esetében gyakrabban van szükség az empirikus antibiotikum kezelés módosítására.

A Gram-negatív szepszisek kimenetelének értékelésekor meg kell említenünk, hogy a túlélő gyermekek kisebb része (az összes eset 36%-a) tudott jó állapotban otthonába távozni, míg a további kórházi kezelést igénylő gyermekek aránya 46% volt. Ennek oka jó eséllyel részben a véráramfertőzések kialakulása előtt is meglévő súlyos alapbetegségekben keresendő, melyek prognózisán azonban bizonyosan ront egy-egy interkurrens szeptikus epizód. A kérdés pontos tisztázására hosszú távú utánkövetéses vizsgálatok lennének szükségesek, melyek segítségével tisztább képet kaphatnánk a szepszisen túleső gyermekek életkilátásairól, életminőségéről.

### 5.4. A gyermekkori Gram-negatív szepszis kezelése

A Gram-negatív véráramfertőzések kezelése komplex feladat, mert önmagában sem az oki, sem a szupportív kezelés nem elegendő a megfelelő kimenetel biztosításához (145). Az oki kezelés részeként alapvető a hatékony antibiotikum kezelés, de nem elhanyagolható az esetleges góc sebészeti szanálása sem, pl. bélperforatio, peritonitis esetén laparotomia és resectio, tályog esetén drenázs. Emellett kiemelt szerepet kap a szupportív kezelés (folyadékterápia, keringéstámogatás, légzéstámogatás, hemoszubsztitúció), melyhez elengedhetetlen a megfelelő klinikai és műszeres monitorizálás. Az idő szerepe a szepszis hatékony kezelésében mára egyértelművé vált, melyet az is alátámaszt, hogy minél súlyosabb stádiumában észleljük a betegséget, annál nagyobb esélye, hogy elveszítjük a betegünket. Ismert, hogy az antibiotikum kezelés elindításában bekövetkező késlekedés nagyban rontja a kimenetelt (102), azonban ugyanúgy igaz ez a szupportív terápia megkezdésének késésére is. Rivers és mtsai írták le elsőként a korai, célorintált terápia jelentőségét szeptikus betegekben (146), melynek halálozást csökkentő hatását azóta több egyéb vizsgálat is megerősítette mind a felnőtt (147), mind a gyermek populációban (148). Tehát a komplex kezelés minden elemének ismerete nélkül nehéz következtetéseket levonni a kezelést és így a kimenetelt meghatározó tényezők vonatkozásában, ami vizsgálatom egyik fő korlátozó körülménye, mert e vizsgálatban a szupportív terápia időzítését és minőségét nem tanulmányoztuk. Felmérésünk fő célja a klinikai és epidemiológiai leírás mellett az antibiotikum rezisztencia, az antimikróbás kezelés és a kimenetel összefüggéseinek elemzése volt.

A korai hatékony antibiotikum terápia tehát meghatározza a szepszis túlélését, ezt azonban nagyban befolyásolja az adott kórokozók antibiotikum rezisztenciája. A multirezisztencia megjelenése szükségessé teszi, hogy az egyes betegcsoportokra vonatkozó, empirikus kezelési ajánlásokat [pl. a neutropeniás láz kezelésére vonatkozó ajánlásokat (149, 150)] a helyi epidemiológiai és mikrobiológiai viszonyokat is figyelembe véve az adott populációra adaptáljuk. Erre akkor van lehetőség, ha folyamatos surveillance-szal adatokat gyűjtünk az epidemiológiai és rezisztencia-helyzetről (151), és különböző modellek segítségével a kapott adatokat az empirikus antibiotikum-választási protokollunkba ültetjük (152). Számos vizsgálat igazolta, hogy a multirezisztencia csökkenti az empirikus terápia hatékonyságának valószínűségét, illetve közvetlenül rontja a kimenetelt (37, 38, 54, 96, 103, 112, 115, 131, 153-156). Tanulmányomban az empirikus antimikróbás kezelés nagyobb eséllyel volt *in vitro* hatékony a nem-MDR, mint az MDR csoportban, és az empirikus antimikróbás terápia megváltoztatására gyakrabban volt szükség a MDR-csoportban. Viszont számos korábbi tanulmánnyal ellentétben [pl. (112)] e vizsgálatban nem tudtuk igazolni a multirezisztencia és a kimenetel közvetlen összefüggését. Fontos azonban, hogy a MDR-fertőzéseket elszenvedő gyermekek nagyobb eséllyel haltak meg, de az eredmény nem volt szignifikáns (p=0,16), ahogy Peralta és mtsai sem volt statisztikai erejű a multirezisztencia negatív hatása a Gram-negatív szepszisek kimenetelére (104). Ennek hátterében vélhetően a mortalitást befolyásoló, antibiotikum rezisztenciától független tényezők (szupportív terápia indítása, alapbetegségek) álltak, akárcsak Fitzpatrick és mtsai vizsgálatában (157). Emellett vannak olyan közlemények, amelyek a multirezisztencia mortalitásra gyakorolt hatását ugyan nem, de a kórházi kezelés meghosszabbítását okozó hatását bizonyították (53). Ilyen eredményeket mutat Haeusler és mtsai kutatása, amit gyermek-onkológiai osztályon Gram-negatív szepszisben szenvedő gyermekeken végeztek (47). Metan és mtsai egyértelmű összefüggést találtak az inadekvát empirikus kezelés és a rossz kimenetel között felnőtt hemato-onkológiai betegeken, azonban ez esetükben sem mutatott szignifikáns összefüggést a multirezisztenciával (158).

Felmerül a kérdés, hogy hogyan növelhető az empirikus antibiotikum kezelés találati aránya a Gram-negatív szepszisben szenvedő gyermekeknél? Általánosságban az empirikus kezelés hatékonyságát a multirezisztencia szempontjából rizikót jelentő

betegek kiválasztása, és az így szelektált betegek számára szélesebbb spektrumú, kombinált antibiotikum adása növelheti. A kérdés pontos megválaszolására a vizsgálat alapján rizikó-betegnek tartott (az elhúzódóan neutropéniás, a szeptikus sokkos, valamint az előzőleg cefalosporin kezelésben részesült) eseteket külön is megvizsgáltam, és elemeztem az 1./ az empirikus antibiotikum kezelés hatékonyságát e csoportban; 2./ a multirezisztencia arányát e betegeknél; 3./az alternatív empirikus kezelés hatékonyságát akkor, ha ezen eseteknél az (1) meropenem vagy (2) meropenem+amikacin kombinációt alkalmazták volna. Összesen 58 ilyen beteget találtam, jelentős adat, hogy a 24 meghalt gyermekből 20 ebbe a csoportba tartozott (83%), a szepszis miatt meghalt betegek esetében az arány még magasabb volt (10/11, 91%).

A multirezisztencia aránya 48,3%, az empirikus kezelés hatékonysága 67,2% volt ebben az összesített csoportban, tehát hozzávetőleg e betegek 2/3-a kapott adekvát antimikróbás kezelést. Ha ezen betegeknél a meropenemet alkalmazták volna, akkor az empirikus kezelés hatékonysága 83%-ra emelkedett volna, ha a meropenem+amikacin kombinációt használták volna, akkor a hatékonyság 93%-os lett volna e csoportban. Tekintettel arra, hogy majdnem az összes szepszis miatt meghalt gyermek ezek közül a betegek közül került ki, lehetséges, hogy a szepszis okozta halandóság csökkenthető lett volna, ha szeptikus sokkos, az előzetesen cefalosporin kezelésben részesült és az elhúzódóan neutropéniás gyermekek a fenti antibiotikum kombinációt kapják. Fontos kiemelni azonban, hogy a meropenem hatástalanságának hátterében 10 esetből négyben a *S. maltophilia* kóroki szerepe állt volna (két esetben polimikróbás fertőzés formájában). Megjegyzendő, hogy ezekben az esetekben az amikacin hozzáadása nem jelentett volna valódi terápiás előnyt, tehát csak a *S. maltophilia* infekció korai gyanúja és trimethoprim/sulfomethoxazol empirikus adása növelhette volna. Az *S. maltophilia* infekciók egyik fő hajlamosító tényezője a korábbi karbapenem kezelés, mely vizsgálatunkban is igazolódott: a patogénnel fertőződött gyermekek 83%-a (5/6 eset) részesült korábban meropenem kezelésben. Következtetésképpen megállapítható, hogy a karbapenemmel előkezelt gyermekek esetében, főként klinikai terápiás kudarc, ill. polimikróbás fertőzés esetén fel kell, hogy merüljön a *S. maltophilia* kóroki szerepe és TP/SMX empirikus adása is.

A terápiás megközelítés szempontjából kiemelkedő jelentőségű a fertőző ágens akvirálásának helye, mert nagy különbség mutatkozik a területen szerzett és nosocomialis (HCA/HA) Gram-negatív véráramfertőzések kimenetelében (3,5% vs. 15,4%) (51). A fertőzések klasszikus besorolása területen szerzett illetve nosocomialis kategóriákba pusztán a kórházban eltöltött idő és a véráramfertőzés keletkezésének ideje alapján [<2 nap esetén területen szerzett infekció (159)] azonban erősen megkérdőjelezhető (160). Erre utal például Henderson és mtsai Angliában végzett tanulmánya, amelyben a jellemzően kórházi fertőzéseket okozó patogének (*Enterococcus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*.) több mint két harmadát a kórházba kerüléshez képest <2 napon belül izolálták. A szerzők jogos következtetése, hogy nem lehet pusztán a véráramfertőzés kialakulásának ideje, ill. az előző 30-90 nap kórházi bentfekvései alapján következtetéseket levonni a szóba jövő kórokozókra, hanem a gyermek teljes egészségügyi történetét, alapbetegségeit, korábbi kezeléseit, esetleges tenyésztési eredményeit is figyelembe kell venni (161). Egyéb vizsgálatok is igazolták, hogy az alapbetegségek alapvetően befolyásolják mind a kórokozó spektrumot, mind a kimenetelt a gyermekkori véráramfertőzések esetében (162).

Paterson összefoglaló közleményében kiemeli az egyes osztályok patogénjeinek kombinált antibiogramját, mely az empirikus kezelésben felhasználható. A szerző az alábbi javaslatokat teszi az empirikus kezelés megválasztására (163):

- ki kell választani a lehetségesen hatékony antibiotikumokat az osztályos antibiogram alapján: pl. az intenzív osztályon azokat az elsősorban *P. aeruginosa* ellenes antibiotikumokat (pl. cefepim, ceftazidim, piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem, doripenem), amelyek az elmúlt 12 hónapban >80%-*os in vitro* hatékonyságot mutattak az osztályon izolált törzsekkel szemben
- az adott betegnél az előző egy hónapban használt antibiotikumokat számba kell venni, és ezek használatát kerülni kell az aktuális fertőzés kezelésében
- a beteg egy hónapon belüli tenyésztési eredményeit át kell tekinteni, és ezt figyelembe kell venni az adott empirikus kezelés megválasztásánál (pl. ha két héttel az aktuális fertőzés előtt ceftazidim-rezisztens *Enterobacter spp*. tenyészett a betegből, akkor a ceftazidim adása kerülendő)

- elemezni kell a kombinált antibiogramokat a gyakori ko-rezisztenciák szempontjából, ami azt jelenti, hogy az egyes speciesek esetében figyelembe vesszük, hogy az adott patogén egyik szerrel szemben tanúsított rezisztenciája milyen eséllyel jelenti egy másik antimikróbás szerrel szemben mutatott rezisztenciát is (pl. a ceftazidim-rezisztens *P. aeruginosa* törzsek milyen esélyes rezisztensek fluorokinolonokkal, aminoglikozidokkal szemben), így támpontot kaphatunk az esetleges kombinált antibiotikum kezeléshez

Paterson a multirezisztens baktériumok kezelésére a **22. táblázat**ban bemutatott terápiás javaslatot teszi.

**22. táblázat. Multirezisztens Gram-negatív baktériumok antibiotikum kezelése Paterson nyomán**

| Kórokozó | Ajánlott terápia |
|---|---|
| *Pseudomonas aeruginosa* | Antipseudomonas β-laktám |
| ESBL-termelő Enterobacteriaceae | Karbapenem |
| Ceftazidim rezisztens *Enterobacter sp.* | Fluorokinolon*, karbapenem vagy cefepim |
| Karbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* | Colistin/polymyxin B, tigecyclin, vagy ampicillin/sulbactam, az in vitro érzékenység és a fertőzés helye alapján |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | Trimethoprim/sulfomethoxazol és ticarcillin/klavulánsav |

*Tekintettel arra, hogy a fluorokinolonok alkalmazása gyermekkorban lehetséges mellékhatásai miatt off-label (indikáción túli) használatnak minősül, amennyiben valamelyik másik javasolt szer hatásosnak bizonyul, akkor előnyben részesítendő a fluorokinolonokkal szemben, ezek hatástalansága esetén azonban a fluorokinolon használat javasolt gyermekek esetében is (164).

A karbapenem-rezisztens *Enterobacteriaceae* esetében a colistin és aminoglikozid kezelés, ill. a tigecylin alkalmazása jön szóba, melyet gyermekgyógyászati beszámolók is alátámasztanak (93, 165). Véráramfertőzések esetén azonban tigecylcin monoterápia nem javasolható (37, 166).

A *S. maltophilia* kezelésére elsőként választandó szer a TP/SMX, erre anyagomban 5/6 törzs érzékeny volt. Alternatív, mentő terápiát jelenthetnek a fluorokinolonok, amelyek elleni rezisztencia szintén jelen volt, sőt, két törzs esetében is észlelhető volt. Hatékony lehet a tigecylin, minocyclin, és a colistin terápia is. A rezisztens törzsek esetében megfontolandó a kombinációs kezelés, a fent sorolt gyógyszereket, ill. széles spektrumú β-laktámokat aminoglikoziddal, ill. egyes közlések szerint fluorokinolonnal, tigecyclinnel, rifampicinnel vagy a lipogylocopeptidek közé tartozó televancinnal kombinálhatjuk (123).

A multirezisztens Gram-negatívok kezelésére két új antibiotikummal, ill. kombinációval kapcsolatban gyűlt biztató tapasztalat az elmúlt években. Az egyik ezek közül a ceftazidim/avibactam, az ebben megtalálható új β-laktamáz gátló (avibactam) alkalmas a *Klebsiella pneumoniae* karbapenemázok (KPC-k), a C molekuláris osztályba (AmpC), és egyes D molekuláris osztályba tartozó β-laktamázok (OXA) gátlására, így lényegesen szélesítheti a ceftazidim hatékonyságát. A másik ígéretes β-laktám származék az antipseudomonas hatású ceftolozan/tazobactam, mely multirezisztens (ESBL) Enterobacteriaceae és *P. aeruginosa* infekciók (elsősorban húgyúti és intra-abdominális fertőzések) kezelésében tűnik hatékonynak (167, 168).

A hemato-onkológiai betegeknél, különösen lázas neutropeniában kérdéses a monoterápia, ill. a kombinált kezelés közötti döntés (169), melyet többek az adott osztályon észlelt rezisztencia viszonyok határoznak meg, ahogy azt is, hogy melyik széles spektrumú Gram-negatív ellenes szert választjuk. A jelen tanulmányban vizsgált Gram-negatív kórokozók egyértelműen jobb érzékenységet mutattak meropenemmel, mint piperacillin/tazobactammal szemben, tehát utóbbi helyett meropenem választása ésszerűbb, monoterápiában vagy aminoglikoziddal kombinálva. Az aminoglikozidok hatékonysága a hemato-onkológiai osztályokon is kiváló volt, tehát ezekkel (különösen az amikacinnal) való kombináció közel 100%-osan hatékony lehet a Gram-negatív kórokozókkal szemben. A *P. aeruginosa* esetében az antipseudomonas β-laktámok közül a ceftazidim és a cefepim mutatta a legnagyobb hatékonyságot, így ez a szer

javasolható ismert, de még antibiogram nélküli *Pseudomonas* infekcióban. A kórokozó spektrum a legfontosabb szóba jövő antibiotikumokkal (piperacillin/tazobactam, meropenem, ceftazidim, cefepim) szembeni rezisztenciája azért kiemelkedően fontos, mert ahol csak lehet, monoterápiára kell törekednünk. A kombinált kezelés veszélyeit jól példázza Tamma és mtsainak vizsgálata, amelyben 879 Gram-negatív szepszis antibiotikum kezelését vizsgálták meg (537-en β-laktám+aminoglikozid, 342-en β-laktám monoterápiát kaptak). A halálozásban nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között (monoterápia esetén: 6,7%, kombinált terápia esetén: 7,6%; p=0,61), azonban a nephrotoxicitás rizikója lényegesen magasabb volt a kombinált kezelést kapó csoportban (OR 2,15, CI 2,09-2,21; p<0,01) (170). Ezt árnyalja Leibovici és mtsainak közleménye, amelyben szintén nagy számú (n=2124) Gram-negatív szepszis antibiotikum kezelését vizsgálták meg. A statisztikai elemzés során a kombinált antibiotikum kezelés jótékony hatását két betegcsoportban tudták igazolni, ezek a neutropeniás betegek és *Pseudomonas aeruginosa* bacteriaemiában szenvedő betegek voltak (171). Sick és mtsai vizsgálatában az empirikus β-laktám+aminoglikozid kezelés hatását vizsgálták meg Gram-negatív gyermekkori véráramfertőzésekben, e tanulmányban szintén nem mutatkozott előny a kombinációs terápia esetén még a súlyos állapotú (PRISM III>15) és mélyen neutropeniás betegek esetében sem. Az egyetlen csoport, amely profitált a kombinált kezelésből, a MDR kórokozóval fertőzött csoport volt (172). A Menzo és mtsai által kidolgozott döntési protokollokban a neutropeniás láz kezelésében figyelembe veszi az osztályukon rutinszerűen történő rektális törlésből származó tenyésztések eredményeit, ill. a klinikai súlyosságot. Ezek alapján, ha a tenyésztésekből nem nőtt sem ESBL-, sem KPC-termelő törzs, akkor ha súlyos szepszis van, meropenem+aminoglikozid kombinációt, ha nincs súlyos szepszis, piperacillin/tazobactam monoterápiát alkalmaznak. ESBL-termelő kórokozót mutató korábbi rektális minták esetén meropenem+aminoglikozid kezelést, KPC-törzs esetén colistin+tigecyclin+meropenem/aminoglikozid terápiát indítanak. Utóbbi csoport kezelése a hazai gyermekpopulációban még ritkábban fordul elő, azonban a rezisztencia-trendeket figyelembe véve számítanunk kell szélesebb körű megjelenésére. A hazai gyakorlat többnyire követi Menzo és mtsainál leírt elvet, mely szerint a súlyos szepszissel, szeptikus sokkal járó eseteknél gyakrabban alkalmaznak kombinált kezelést, míg az enyhébb lefolyású eseteknél inkább választanak monoterápiát.

Külön kihívást jelenthet egyes ritkább, virulens, természetes multirezisztenciával rendelkező Gram-negatív patogének antimikróbás kezelése, ilyen pl. a *Burkholderia cepacia*. A kórokozó kezelésére leggyakrabban trimethoprim/sulfomethoxazolt alkalmazunk, de az irodalmi közlések alapján alternatívát jelenthetnek egyes széles spektrumú β-laktám antibiotikumok, pl. ceftazidim, piperacillin/tazobactam, meropenem monoterápiában, vagy egyéb antibiotikummal (aminoglikoziddal, colistinnel) kombinálva (173). Az optimális kezelés megválasztásához az antibiogram ismerete természetesen szükséges. Anyagunkban a három előforduló *B. cepacia* fertőzés esetében az empirikusan alkalmazott piperacillin/tazobactamról két esetben ceftazidim monoterápiára, egy esetben ceftazidim-trimethoprim/sulfomethoxazol kezelésre módosították (bár mindhárom törzs TMP/SMX érzékeny volt).

Az XDR (kiterjedt rezisztenciájú, azaz az összes antibiotikum csoport közül legfeljebb két csoporttal szembeni érzékenységet mutató) baktériumok kombinált antibiotikum kezelésére Guan és mtsai dolgoztak ki konszenzuson alapuló javaslatot, melyet a **23. táblázat**ban ismertetek, a két legjelentősebb csoport (az XDR *Enterobacteriaceae* és XDR *P. aeruginosa*) vonatkozásában.

**23. táblázat. XDR baktériumok kombinált antimikróbás kezelés Guan és mtsai nyomán** (174)

| Kórokozó csoport | Kettős antibiotikum kombináció | Hármas antibiotikum kombináció |
|---|---|---|
| XDR *Enterobacteriaceae* | *Tigecyclin-alapú kombinációk*:<br>• Tigecyclin + polymyxin<br><br>*Polymyxin-alapú kombinációk:*<br>• Polymyxin + fosfomycin<br>•<br>*Egyéb kombinációk:*<br>• Polymyxin + karbapenem<br>• Polymyxin + tigecyclin<br>• Fosfomycin + aminoglikozid<br>• (ceftazidim vagy cefepim) + amoxicillin/klavulánsav<br>• Aztreonam + aminoglikozid | • Tigecyclin + polymyxin + karbapenem |
| XDR *P. aeruginosa* | *Polymyxin-alapú kombinációk*:<br>• Polymyxin + antipseudomonas β-laktám<br>• Polymyxin + ciprofloxacin<br>• Polymyxin + fosfomycin<br>• Polymyxin + rifampicin<br><br>*Antipseudomonas β-laktám-alapú kombinációk:*<br>• Antipseudomonas β-laktám + aminoglikozid<br>• Antipseudomonas β-laktám + ciprofloxacin<br>• Antipseudomonas β-laktám + fosfomycin<br><br>*Ciprofloxacin-alapú kombinációk:*<br>• Ciprofloxacin + antipseudomonas β-laktám<br>• Ciprofloxacin + aminoglikozid<br><br>*Két β-laktám kombinációja:*<br>• (ceftazidim vagy aztreonam) + piperacillin/tazobactam<br>• Ceftazidim + cefoperazon/sulbactam<br>• Aztreonam + ceftazidim | • Polymyxin + antipseudomonas β-laktám + ciprofloxacin<br>• Polymyxin + antipseudomonas β-laktám + fosfomycin<br>• Polymyxin IV infúzió + karbapenem + polymyxin<br>aeroszol inhaláció<br>• Aztreonam + ceftazidim + amikacin |

Az újszülöttkori szepszis antimikróbás kezelésének tárgyalásakor nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy ebben a populációban különösen kis arányban van mikrobiológiai támpont a szepszis kórokozójával kapcsolatban, kb. az esetek 90%-ban csak az empirikus terápiára támaszkodhatunk, ami számos negatív hatással járhat (pl. elhúzódó antibiotikum adás, necrotizáló enterocolitis rizikójának emelkedése) (175, 176).

Az újszülöttkori szepszis, főként az EOS esetében leggyakrabban alkalmazott ampicillin/gentamicin kombináció a teljes újszülött betegcsoport esetében jó hatékonyságot mutatott jelen vizsgálatban, mely a kórokozó törzsek igen alacsony aminoglikozid-rezisztenciájának köszönhető még a nosocomialis fertőzések esetében is. Ezért csak speciális helyzetekben, a multirezisztencia rizikófaktorainak (pl. tartós parenteralis táplálás, gépi lélegeztetés) elemzése mellett, súlyos esetekben javasolható a szélesebb spektrumú β-laktámok használata a Gram-negatív véráramfertőzések kezelésére ebben a populációban.

Lutsar és mtsainak széles körű, számos európai ország újszülött intenzív osztályain zajló felmérése rávilágít arra, hogy a késői neonatális szepszis kezelésére alkalmazott antibiotikum nagyon széles spektrumon mutatnak variabilitást. A helyi antibiotikum protokollok, és az átfogó, evidencia-alapú, széles körben használható irányelvek kidolgozásához folyamatos surveillanc-ra, multicentrikus nemzetközi vizsgálatokra és az adatok ajánlásokba építésére van szükség (62). Tzialla és mtsai 2015-ben megjelent közleményükben áttekintették az újszülöttkori szepszis infektológiai vonatkozásával kapcsolatos ismereteket, az empirikus kezeléssel kapcsolatban adott ajánlásukat **a 24. táblázat**ban ismertetem.

Az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia (AAP, American Academy of Pediatrics) munkacsoportja 2012-ben publikált jelentésében összefoglalta az újszülöttkori szepszis diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos evidenciákat (177). A szerzők megállapítják, hogy a cefotaxim jó alternatívája lehet az aminoglikozidoknak az EOS Gram-negatív ellenes kezelésében, de a gyorsan megjelenő rezisztencia és a szekunder *Candida* szepszis nagyobb rizikója miatt túlzott használatát kerülni kell. Jelen tanulmány alapján cefotaxim kezelés racionális választás lehet a LOS kezelésére a hazai betegekben is (PIC-ben tapasztalt rezisztencia 15%), de a súlyos, sokkal járó esetekben továbbra is javasolható az aminoglikozid hozzáadása a terápiához. Az XDR törzsek

kezelésére az újszülött populációban is szóba jöhet a colistin alkalmazása (178), anyagunkban erre eddig nem volt szükség.

**24. táblázat. Antibiotikum választás neonatális szepszisek kezelésére [Tzialla és mtsai nyomán (176)]**

| **A neonatális szepszis típusa** | **Választandó antibiotikum** |
|---|---|
| EOS | Penicillin + gentamicin<br>*Listeria monocytogenes*: amoxicillin + **gentamicin**<br>*S. aureus*: flucloxacillin + **gentamicin** |
| LOS | *Első vonalbeli*:<br>flucloxacillin + **gentamicin**<br>*Második vonalbeli*:<br>- vancomycin + **gentamicin** (óvatossággal alkalmazandó kombináció)<br>- vancomycin + **piperacillin/tazobactam** (a Gram-negatív ellenes spektrum kiterjesztésére)<br>*Harmadik vonalbeli:*<br>- **meropenem**, **ciprofloxacin** |
| Multirezisztens Gram-negatív baktériumok | *Jelenleg elérhető antibiotikumok:*<br>az **aminoglikozidok** és a **cefalosporinok** a választandó szerek;<br><br>alternatív szerek: **karbapenemek**, **colistin**, **trimethoprim/sulfomethoxazol**, **ticarcillin/klavulánsav**;<br><br>a **fluorokinolonok** (**ciprofloxacin**), a **tigecyclin** és a **tetraciklinek** használata csak extrém helyzetekben, ultimum refugiumként javasolható<br><br>*A jövőben várható antibiotikumok*: a közeljövőben elérhetővé váló új antibiotikumok száma extrém módon limitált |

A Gram-negatív ellenes hatás miatt adott készítményeket félkövér betűkkel szedtem.

A multirezisztens neonatális infekciók kezelésére Tzialla és munkacsoportja az alábbi javaslatokat teszi (179):

- aminoglikozid-rezisztencia esetén cefotaxim, karbapenemek (meropenem), és esetleg piperacillin/tazobactam (utóbbi használata meningitis esetén kérdéses a β-laktamáz gátló bizonytalan koncentrációja miatt a liquorban)
- EBSL-termelő Gram-negatív baktériumok: a karbapenemek, főként a meropenem kezelés javasolt
- karbapenem rezisztens Gram-negatív baktériumok: alacsony szintű rezisztencia esetén magas dózisú karbapenem folyamatos infúzióban + aminoglikozid vagy fluorokinolon vagy colistin; magas szintű rezisztencia esetén colistin kezelés javasolt, mellyel bőséges neonatológiai tapasztalat van, azonban figyelembe kell venni, hogy *Proteus* és *Serratia spp*. ellen hatástalan
- XDR törzsek esetében chloramphenicol és TP/SMX, fosfomycin, tigecyclin terápia jön szóba

## 5.5. A *Serratia marcescens* által okozott nosocomialis járvány jellegzetességei

### 5.5.1. Epidemiológia megfontolások

A vizsgálati időszakban két periódusban zajló, visszatérő *S. marcescens* járványt észleltünk az egyik vizsgálatban részt vevő intézmény osztályain, főként kora-újszülöttek és fiatal csecsemők körében. A járványok alatt, illetve az előtt és után is izolált *S. marcescens* törzseket megvizsgálva négy pulzotípust azonosítottunk.

A járványokat leíró közlemények nagy számban számolnak be olyan epidémiákról, amelyek esetében a környezeti minták tenyésztésével azonosítható volt a járvány kiindulópontja. A *S. marcescens* forrásként sok közlés szerint az egészségügyi dolgozók keze (75, 79, 180-182), a kézmosó szappan (180, 183, 184), a mosdó lefolyója (185), az inkubátor (75), a laringoszkóp (74, 186), különböző gyógyszerek (187), a parenteralis táplálás oldatai (188), és babasampon szerepeltek (189). A dolgozatban bemutatott epidémia esetében a járványos időszakokban nem tudtuk kimutatni a járványt okozó

SM009 pulzotípusú törzset a környezeti mintákból, de az adott törzs mindvégig jelen volt a klinika betegeiben kolonizáló törzsként, és a két járványos időszak között az egyik érintett osztály csaptelepéről is tenyészett. Több másik szerzővel összhangban azt gondoljuk, hogy a környezeti forrás (csaptelep) mellett a kolonizált betegek szolgáltak az epidémiás törzs rezervoárjaként, és az újabb járványos periódus fókuszául (190-193). Ennek megfelelően, a potenciálisan veszélyes kórokozók nyomon követésére fontosnak tartjuk a rendszeresen végzett szűrő mintavételeket az esetleges hordozók azonosítására, a Gram-negatív kórokozók irányában végzett szűrő minták támpontot jelenthetnek az empirikus antibiotikum kezelésben (194), ill. korán azonosíthatók vele a járványt okozni képes baktériumok, pl. a *S. marcescens*. A SE I. sz. Gyermekklinika PIC osztályán 2008 óta végzik hetente az anális minták tenyésztését multirezisztens és EBSL-termelő Gram-negatív baktériumok hordozására. Egy járvány esetén a szűrő tenyésztéseket ki kell terjeszteni adott epidémiás kórokozóra (pl. vancomycin-rezisztens *Enterococcus spp.*, MRSA). A klinikán 2010-2011-ben, a járványok idején a szűrést ki is terjesztették a *S. marcescensre*. Ebben az időszakban összesen 3386 szűrő jellegű tenyésztés történt. E tenyésztések és a molekuláris epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy a kórokozó pulzotípus mindvégig jelen volt a klinikán a betegekben, ezzel szemben a környezetben csak akkor volt kimutatható, amikor nem voltak e pulzotípus által okozott invazív fertőzések.

Az első járványos időszak után hét hónappal az SM009 pulzotípus átmenetileg eltűnt, hordozást sem lehetett kimutatni ebben az időszakban. A törzs csak a második járványos időszakban bukkant fel újra, véráramfertőzés formájában, egy másik intézetből átvett újszülöttnél, akinek hemokultúrájából az átvételhez képest 24 órán belül tenyészett a kórokozó. Ez úgy értelmezhető, hogy az SM009 törzset lehetséges módon az átvett újszülött hozta újra a klinikára, ahol aztán a járvány ismételten kialakult. Ennek, és az ehhez hasonló esetek tisztázására érdemes volna azonosítani az egyes ellátóhelyeken izolált kolonizáló törzsek leggyakoribb pulzotípusait, hogy a járványos törzsek terjedése követhető legyen. A horizontális terjedés elkerülésére a járványok esetén a fertőzött és kolonizált betegek izolációjára van szükség. A klinikán a fertőzött és kolonizált gyermekeket egyágyas boxokba helyezték, külön nővér ápolta őket, kesztyű, köpeny és maszk használatával. Rendszeres kézhigiénés oktatás történt a teljes érintett személyzet számára.

### 5.5.2. Klinikai jellemzők: a neuroinfekciók halmozódása

Figyelemre méltó az első járványos időszak során észlelt szepszisek esetében az idegrendszeri érintettség magas aránya (33,3%). Két gyermeknél meningitis, egy újszülöttnél agytályog alakult ki, ami ismert, de ritka komplikáció ebben a betegcsoportban (195, 196). Az irodalmi közlések alapján a *S. marcescens* járványok kapcsán előforduló neuroinfekciók gyakorisága 0-90%. Voelz és mtsai összefoglalójában 27 járványt vizsgált meg, melyben 239 eset fordult elő, akiknél 7%-ban szerepelt idegrendszeri érintettség. (71). A legmagasabb arány Berger és mtsai leírásában volt, amiben öt esetből háromnál alakult ki meningoencephalitis agytályoggal (197). Madani és mtsai ennél alacsonyabb, 14%-os rátáról számolnak be (14 gyermekből kettőnek volt meningitise) (189). A járványok mellett a sporadikus formában jelentkező *S. marcescens* fertőzések esetében is megfigyelhető ez a tendencia. Bizarro és mtsai sporadikus újszülöttkori *S. marcescens* véráramfertőzéseket hasonlítottak össze *Escherichia coli* fertőzésekkel. Jelentős volt a különbség az idegrendszeri érintettségben a két kórokozó esetében: a *S. marcescens*-nél 24%, *az E. coli*nál 7% volt (198). Ezek az adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy az újszülöttkori *S. marcescens* fertőzések esetében észlelt gyakori idegrendszeri érintettség miatt korai, vér-agy gáton átjutó, a liquorba jól penetráló antibiotikummal történő kezelés szükséges. Habár a vizsgált járványban kedvező rezisztencia-profilú törzs okozta a fertőzéseket, fontos szem előtt tartani a *S. marcescens* természetes és indukálható rezisztenciáit, nem ritkán kiterjedt rezisztenciáját az antimikróbás kezelés megválasztásakor. A központi idegrendszeri szövődmények (pl. agytályog) felismerésére kis gyanú esetén is korai képalkotó vizsgálat (MRI) javasolt.

### 5.5.6. Újabb lehetőségek a véráramfertőzések hatékony diagnosztikájában

A szepszis korai diagnosztikájával kapcsolatban intenzív kutatás fókuszában állnak a véráramfertőzések laboratóriumi markerei, melyek lehetőséget adhatnak a terápia megfelelő időben, esetleg az egyértelmű tünetek kialakulása előtti időszakban történő elindítására, ill. a felesleges kezelések elkerülésére (6, 199, 200). A szepszis, különösen a Gram-negatív szepszis szóba jövő biomarkereinek ismertetése azonban meghaladja e dolgozat kereteit.

A hemokultúrák szenzitivitásának növelésére jól időzített, kellő számú, az előírásoknak megfelelő módon történt mintavételre van szükség, mely nagyban növelheti a vértenyésztés hasznosságát (201)(202). Emellett egyre inkább teret nyernek a hemokultúrákban megtalálható baktériumok azonosítását tenyésztés nélkül végző, ill. a tenyésztési idő lényeges lerövidítésével kivitelezhető, az identifikálást (pl. MALDI TOF vagy PCR alapú identifikációval) és az antibiotikum-rezisztencia meghatározást (PCR alapú kimutatással) meggyorsító módszerek. A MALDI-TOF (Mátrix által segített lézer deszorpció ionizáció; Matrix Assisted Laser Desorption Ionization) a tömegspektrometria (TOF, az ionok útját vizsgáló repülési idő analizátor) elvét használja ki, és ennek segítségével 5-6 óra tenyésztés után >80%-os sikerrátával képes a kórokozót identifikálni mind monomikróbás, mind polimikróbás fertőzések esetében (202). Az automatizált fenotípusos módszert alkalmazó rendszerek (pl. VITEK2; bioMérieux, Franciaország) segítségével az identifikálás és rezisztencia-vizsgálat eredményeit a hemokultúra-pozitivitásától számított 2-18 órán belül megkaphatjuk. A genetikai alapú módszerek általában gyorsabbak, mint a fenotípus vizsgálatán alapuló módszerek, ezek közül a nukleinsavak amplifikációjával végzett metódus (pl. polimeráz-láncreakció, PCR) és a hibridizációs módszerek (pl. FISH, fluoreszcensz *in situ* hibridizáció) közvetlenül a hemokultúrás palackból is elvégezhetők, nem szükséges hozzájuk rövid idejű tenyésztés sem. A PCR technika alkalmas rezisztenciagének, Gram-negatívok esetében elsősorban ESBL-t (pl. KPC, NDM, IMP, VIM, AmpC, TEM, SHV, OXA) kódoló szekvenciák jelenlétének kimutatására. Léteznek PCR alapú módszerek, melyek direkt módon, a teljes vérből, hemokultúrás palack és abban történt inkubáció nélkül mutatják egyes kórokozók genetikai állományának jelenlétét. Ezek a módszerek – mivel kevesebb vérre van szükség hozzájuk – különösen olyan betegeknél lehetnek előnyösek, akiknél a nagyobb mennyiségű (pl. 8-10 ml hemokultúrás

palackonként) vér levétele nehézségekbe ütközik (pl. gyermekeknél), azonban tudni kell, hogy a kontamináció lehetősége nagyobb, mint a konvencionális hemokultúránál. Az egyes kórokozók kimutatására alkalmas PCR rendszerek mellett multiplex real-time PCR módszerek is rendelkezésre állnak (pl. Lightcycler Septifast, Roche, Svájc; MagicPlex Sepsis, Seegene, Korea), melyek több kórokozó kimutatására alkalmasak egy vizsgálatban. A módszer szenzitivitása és specificitása az egyes tanulmányokban széles határok között változik (203). A genetikai és tömegspektrometria alapú módszerek kombinálásával is végeztek tanulmányokat, pl. Vincent és mtsai multicentrikus európai vizsgálatában kritikus állapotú betegeken, mely szintén bíztató eredménnyel zárult, a kombinált új módszer lényegesebben szenzitívebb volt, mint a hemokultúra, és a szerzők véleménye szerint ez terápiás előnyt is jelentett (204).

Összefoglalásul elmondható, hogy a véráramfertőzések mikrobiológiai diagnózisának arany-standardja ma is a jól, pontosan kivitelezett hemokultúra vizsgálat, de gyorsabban eredményt adó genetikai, tömegspektrometrián alapuló és automatizált fenotípusos vizsgálatok lényeges előnyt jelenthetnek a szepszis korai, célzott antimikróbás kezelésében a jövőben.

# 6. Következtetések

1. Vizsgálatunk tudomásunk szerint az egyetlen olyan, az elmúlt évtizedekben végzett hazai kutatás, amely széles körben, multicentrikus formában egyszerre vizsgálta a gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések klinikai és mikrobiológiai jellegzetességeit.
2. A megadott Gram-negatív kórokozó spektrum alapján vizsgálatunkba döntő többségben nosocomialis véráramfertőzést elszenvedő gyermekeket vontunk be. Az infekciók legnagyobb részben alapbetegséggel rendelkező gyermekeket érintettek, közöttük a három legnagyobb csoportot a hemato-onkológiai és az intenzív osztályon kezelt betegek, valamint a Perinatalis Intenzív Centrumban ápolt újszülöttek jelentették.
3. A korábbi közlésekhez hasonló kórokozó megoszlással találkoztunk, a leggyakoribb patogének az Enterobacteriaceae csoport tagjai (*E. coli, Klebsiella spp., Serratia marcescens, Enterobacter spp.*) és a *Pseudomonas aeruginosa* voltak. Ezek közül a legnagyobb halálozással a *P. aeruginosa, S. marcescens* és *Enterobacter spp.* fertőzések jártak.
4. Jelentős arányban találtunk antibiotikum-rezisztens törzseket, multirezisztens kórokozó a szeptikus epizódok 33,6% -ában volt jelen. Viszonylag jó hatékonyságot mutatott a cefotaxim, a meropenem, és a piperacillin/tazobactam. Az aminoglikozidokra, főként az amikacinra minden betegcsoport izolátumai kiváló érzékenységet mutatattak. A hemato-onkológiai osztályokról származó törzsekben a meropenem és a ceftazidim hatékonyabb volt, mint a piperacillin/tazobactam. A multirezisztencia összefüggést mutatott a korral (az idősebbeknél gyakrabban fordult elő), és az ápoló osztály típusával (az intenzív osztályon és a hemato-onkológián gyakoribb volt, mint a PIC-ben). Őssejt-transzplantáción átesett betegekben, neutropéniás (különösen elhúzódóan neutropéniás) betegekben többször találkoztunk multirezisztens kórokozóval, és ez így volt a polimikrobás fertőzések esetében is, a monomikróbás infekciókkal összehasonlítva. A gyakori patogének között leginkább az *E. coli,* a *P. aeruginosa* és az *Enterobacter* speciesek között kellet multirezisztenciával számolnunk. A korábbi cefalosporin kezelés független

rizikófaktornak bizonyult a multirezisztencia kialakulásában, és a sokszervi elégtelenségben szignifikánsan gyakrabban kellett számítani a multirezisztenciára. Következésképp az említett betegcsoportokban, különösen a súlyos, többszervi elégtelenségben szenvedő betegeknél - a kiterjedt antibiotikum rezisztenciára számítva - célszerű az empirikus kezelésben az igen széles spektrumú antimikróbás kezelés (meropenem), valamint az empirikus antibiotikum kombináció adása (pl. széles spektrumú, antipseudomonas hatású β-laktám és aminoglikozid).

5. Vizsgálatunkban a halálozás nem mutatott érdemi különbséget a korábbi közlések eredményeihez képest. Fontos megállapítás, hogy a szepszissel közvetlenül összefüggésbe hozható halálozás lényegesen alacsonyabb volt, mint az össz-halálozás a szeptikus betegekben. Ennek hátterében a súlyos alapbetegségek állhatnak, ezek progressziója okozhatta a nem-szeptikus okból bekövetkező haláleseteket. A malignus betegséget kezelő hemato-onkológiai és különösen a gyermekintenzív osztályok halálozási rátája szignifikánsan magasabb volt, mint a PIC-ben kezelt betegeké. Megállapítottuk, hogy a halálozás rizikótényezői között az intenzív osztályos ápolás mellett a transzfúzió, az őssejt-transzplantáció, a hólyagkatéter viselése és független rizikófaktorként a parenteralis táplálás és a szeptikus sokk kialakulása volt. A multirezisztencia ugyan nem befolyásolta szignifikánsan a kimenetelt, de megfigyelhető volt az MDR kórokozóval fertőzött gyermekek nagyobb halálozásának tendenciája.
6. Megállapítottuk, hogy a Gram-negatív szepszis kialakulását követő 28 napot túlélő gyermekek csak kisebb hányada tudja egészségesen elhagyni a kórházat, nagyobb részük további kórházi kezelést igényel. Ezt a prognózis megítélésekor mindenképpen figyelembe kell vennünk. Emellett fontos lenne a Gram-negatív szepszis hosszabb távú, életkilátásokra és életminőségre gyakorolt hatásának tanulmányozása hosszabb kifutású, kontrollált vizsgálatokkal.
7. A vizsgálatunk időszakában zajló járvány alapján kimondhatjuk, hogy egy járvány okozására képes, virulens *Serratia marcescens* törzs, hónapokon keresztül is perzisztálhat egy intézmény betegeiben tünetmentes hordázás formájában, anélkül, hogy mindvégig járványosan halmozódó invazív infekciókat okozna. A járványok forrásaként a környezeti tényezők (pl. gyógyszerek, berendezések, csapok, dolgozók) mellett fel kell, hogy merüljön a hordozó betegek rezervoár szerepe, mely újabb

járványok kiindulópontjaként szolgálhat. A járványt okozni képes, virulens törzsek intézményeken belüli és intézmények közötti cirkulálása bármikor veszélyt jelenthet egy esetleges epidémia kialakulására. A rendszeres szűrő jellegű tenyésztések és a molekuláris epidemiológiai módszerek korai, szélesebb körű, de mégis célzott használata elsődleges szerepet visz a járványok kontrolljában és megelőzésében.

8. Vizsgálatunk során megfigyeltük, hogy a járvány során észlelt neonatális *S. marcescens* véráramfertőzések igen nagy arányban jártak neuroinfekció (meningitis, agytályog) kialakulásával, melyre korábbi irodalmi közlések is utalnak. Ezek alapján az újszülöttkori *S. marcescens* fertőzések esetében korai, vér-agy gáton jól átjutó, a liquorba jól penetráló antibiotikummal történő kezelés szükséges, melynek kiválasztásánál fontos szem előtt tartani a *S. marcescens* természetes és gyakori indukálható rezisztenciáit. A központi idegrendszeri fertőzés és szövődmények (pl. agytályog) felismerésére lumbálpunkció, és a legkisebb gyanú esetén is korai képalkotó vizsgálat (MRI) javasolt.

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# 7. Összefoglalás

A Gram-negatív véráramfertőzések, különösen a nosocomialis szepszis jelentős szerepet töltenek be a kórházba került gyermekek betegségei és halálokai között. Két éven át tartó, budapesti gyermekgyógyászati intézményekben zajló, multicentrikus, obszervációs vizsgálatunkban 145 Gram-negatív patogén által okozott 134 szeptikus epizód adatait dolgoztuk fel. A vizsgálat középpontjában a klinikai lefolyás jellegzetességei mellett az etiológia, a multirezisztencia előfordulása és a kimenetel tanulmányozása, valamint az ezeket meghatározó tényezők azonosítása volt. A gyermekeket az alábbi profilú osztályokról vontuk be: intenzív osztályok, perinatalis intenzív osztály, hemato-onkológiai osztályok, őssejt-transzplantációs osztály, gyermekinfektológiai osztály, csecsemőosztály, újszülött-sebészeti osztály. A bevont betegek medián életkora 0,5 év volt (IQR 0,1-6,17, tartomány 0-17 év). A leggyakrabban izolált baktériumok az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai (68,3%) és a *Pseudomonas spp.* (17,9%) voltak**.** Multirezisztenciát az esetek 33,6%-ában találtunk (45/134), leggyakoribb az *E. coli, Enterobacter spp*. és *Pseudomonas spp* törzsekben volt. A multirezisztencia kialakulásával az előzetes cephalosporin kezelés, az idősebb életkor, a hemato-onkológiai osztályon történő ápolás, a polimikrobás fertőzés volt összefüggésbe hozható, a súlyosabb esetekben gyakoribb volt a multirezisztencia. Az össz-halálozás 17,9% volt, melynek a szeptikus sokk és a parenteralis táplálás volt független rizikófaktora. A legnagyobb halálozást a *Pseudomonas spp*. és *Enterobacter spp.* fertőzések esetében észleltük. Az inadekvát empirikus antimikróbás kezelés gyakoribb volt a multirezisztens csoportban, de nem befolyásolta szignifikánsan a halálozást. Adataink alapján a széles spektrumú kombinált empirikus antibiotikum kezelés főként az újszülöttkoron túli, súlyos állapotú, hemato-onkológiai és gyermek-intenzív osztályokon ápolt betegeknek javasolt, akiknek halálozási esélye igen magas.

Az egyik intézmény több osztályán, újszülöttekben és csecsemőkben zajló, visszatérő *S. marcescens* járványt észleltünk. A kórokozó törzs, melyet PFGE segítéségével sikerült azonosítani, 12 véráramfertőzést okozott, emellett sokáig kimutatható volt tünetmentes hordozókból, akik a járvány forrásául is szolgálhattak. A neuroinfekciók gyakorisága igen magas volt (33,3%), amit az empirikus antibiotikum kezelés kiválasztásánál és az indikált vizsgálatoknál különösen figyelembe kell venni.

DOI:10.14753/SE.2016.1956

## Summary

Gram-negative bloodstream infections (BSIs), especially nosocomial Gram-negative sepsis represent substantial morbidity and mortality in infants and children. In the present multi-center, two-year study we analyzed data of 134 pediatric bloodstream infections (BSIs) caused by 145 enteric Gram-negative pathogens in Budapest, Hungary. The study included children from all age groups and a number of departments with different specialties including neonatal and pediatric intensive care, pediatric cardio-surgical intensive care, hematology-oncology and stem cell transplantation. Main foci of our study were etiologic agents of pediatric Gram BSI, and factors that influence multi-drug resistance and outcome. Median age of children was 0.5 years (IQR 0.1-6.17, range 0-17 years). Predominant bacteria were *Enterobacteriaceae* (68.3%), and *Pseudomonas spp*. (17.9%)**.** Multidrug resistance was detected in 45/134 cases (33.6%), with the highest rates in *E. coli, Enterobacter spp*. and *Pseudomonas spp.* Acquisition of MDR pathogens was significantly associated with prior cephalosporin treatment, older age, admission to hemato-oncology unit, polymicrobial infections, higher rate of development of septic shock, and multiple organ failures. All-cause mortality was 17.9%. Presence of septic shock at presentation and prior parenteral nutrition were independently associated with higher mortality. *Pseudomonas spp*. and *Enterobacter spp.* infections had the highest rate of mortality. Inappropriate empiric antibiotic therapy was more frequent in MDR-patients, although not significantly associated with poor outcome. We concluded that the rates of multidrug-resistance and mortality in children with Gram-negative bloodstream infections remain high in our settings. Empiric broad spectrum antibiotics and combination therapy could be recommended particularly for children with malignant diseases, patients admitted to the PICU, and for cases with septic shock that have higher mortality risk.

During the study period we analyzed two consecutive outbreak periods caused by *S. marcescens* in neonates and infants at different wards of a pediatric clinic. The epidemic strain was identified by PFGE. The pathogen caused 12 bloodstream infections, and the rate of neuroinfections was very high. The epidemic strain persisted in carrier patients for long periods, hence we considered these patients to be the source of the outbreak, although a water tap culture yielded the pathogen between the two outbreak periods.

# 8. Irodalomjegyzék

1. Thom R: Semmelweis: Defender of Motherhood. (1966) Elérhető: https://ihm.nlm.nih.gov/luna/servlet/detail/NLMNLM~1~1~101651433~222259:Semmelweis--defender-of-motherhood-.

2. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. (1989) Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Crit Care Med, 17:389-393.

3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992): definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med, 20:864-874.

4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, és mtsai. (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med, 36:296-327.

5. Arabi Y, Alamry A, Levy MM, Taher S, Marini AM. (2014) Improving the care of sepsis: Between system redesign and professional responsibility: A roundtable discussion in the world sepsis day, September 25, 2013, Riyadh, Saudi Arabia. Ann Thorac Med, 9:134-137.

6. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. (2015) Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. J Immunol Res, 2015:510436.

7. Szalka A. (2009) Szepszis. Háziorvos Továbbképző Szemle, 14:486-489.

8. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. (2013) Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. Crit Care Med, 41:1167-1174.

9. Torio CM, Andrews RM: National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. in Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. (2013). Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville MD. Elérhető: http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb160.pdf.

10. Martin GS. (2012) Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Exp Revi Anti-infect Ther, 10:701-706.

11. Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, Ai Y, Xu Y, Liu D, An Y, Wu D, Sun R, Li S, Hu Z, Cao X, Zhou F, Jiang L, Lin J, Mao E, Qin T, He Z, Zhou L, Du B. (2014) Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China. PloS one, 9:e107181.

12. Danai P, Martin GS. (2005) Epidemiology of sepsis: recent advances. Current infectious disease reports, 7:329-334.

13. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, Honrubia T, Algora A, Bustos A, Garcia G, Diaz-Reganon IR, de Luna RR. (2007) Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med, 35:1284-1289.

14. Mayr FB, Yende S, Angus DC. (2014) Epidemiology of severe sepsis. Virulence, 5:4-11.

15. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med, 33:606-618.

16. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. (2011) Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS data brief, 62:1-8.

17. Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, Fowler VG, Jr., Smathers E, Sexton DJ. (2014) Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter cohort study. PloS one, 9:e91713.

18. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. (2014) Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. Crit Care Med, 42:625-631.

19. Bogár L. Infekció, szisztémás gyulladásos válaszreakció, szepszis, szeptikus sokk, többszervi elégtelenség. In: Bogár L. (szerk), Aneszteziológia és intenzív terápia. 3. átdolgozott, bővített kiadás, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2014: 495-504.

20. Szilágyi E. (2010) A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer sebfertőzés és centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzéses modulok eredményei; a széles spektrumú béta-laktamáz termelő Klebsiella törzsek által okozott invazív infekciók jelentősége. [Doktori értekezés]. Semmelweis Egyetem, Patológiai Doktori Iskola

21. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2015) Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, 385:117-171.

22. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. (2013) Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. Pediatr Crit Care Med, 14:686-693.

23. Görbe É, Luczky Z, Jeager J, Kőhalmi B, Cziniel M, Sassi L. (2004) Az újszülöttkori sepsis. Gyermekgyogyászat, 55:681-686.

24. Kristóf K, Kocsis E, Nagy K. (2009) Clinical microbiology of early-onset and late-onset neonatal sepsis, particularly among preterm babies. Acta Microbiol Immunol Hung, 56:21-51.

25. Gray JW. (2004) A 7-year study of bloodstream infections in an English children's hospital. Eur J Pediatr, 163:530-535.

26. Grisaru-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, Vardi A, Keller N, Barzilay Z, Paret G. (2007) Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. Med Sci Monit, 13:CR251-257.

27. Ben Jaballah N, Bouziri A, Mnif K, Hamdi A, Khaldi A, Kchaou W. (2007) Epidemiology of hospital-acquired bloodstream infections in a Tunisian pediatric intensive care unit: a 2-year prospective study. Am J Infect Control, 35:613-618.

28. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Korholz D, Laws HJ, Kramer MH. (2008) Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. BMC Infect Dis, 8:70.

29. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. (2014) Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database*. Pediatr Crit Care Med, 15:828-838.

30. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. (2003) Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. Pediatr Infect Dis J, 22:686-691.

31. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. (2004) Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis, 39:309-317.

32. Ujhelyi E. Újabb eredmények a gyermekkori sepsis kezelésében. (2009) Infektológia és Klinikai Mikrobiológia, 16:1-5.

33. Ujhelyi E. (2009) Diagnosztikus vizsgálatok prediktív értéke gyermekkori szepszisben. [Doktori értekezés]. Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar.

34. Wu CJ, Lee HC, Lee NY, Shih HI, Ko NY, Wang LR, Ko WC. (2006) Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. J Microbiol Immunol Infect, 39:135-143.

35. Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, Cookson B, Johnson A, Lamagni T, Chronias A, Sheridan E. (2011) Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. Clin Microbiol Infect, 17:451-458.

36. West BA, Peterside O. (2012) Sensitivity pattern among bacterial isolates in neonatal septicaemia in port Harcourt. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 11:7.

37. Pop-Vicas A, Opal SM. (2014) The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. Virulence, 5:206-212.

38. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, Paiva JA, Cakar N, Ma X, Eggimann P, Antonelli M, Bonten MJ, Csomos A, Krueger WA, Mikstacki A, Lipman J, Depuydt P, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, Zahar JR, Blot S, Carlet J, Brun-Buisson C, Martin C, Rello J, Dimopoulos G, Timsit JF. (2012) Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. Intensive Care Med, 38:1930-1945.

39. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, Akova M. (2014) Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. J Infect, 68:321-331.

40. Levy I, Leibovici L, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Ashkenazi S. (1996) A prospective study of Gram-negative bacteremia in children. Pediatr Infect Dis J, 15:117-122.

41. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. (2008) Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 27:1045-1051.

42. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, Peled N, Hofman Y, Kapelushnik J, Leibovitz E. (2005) Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. Int J Antimicrob Agents, 25:469-473.

43. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. (2009) Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. Pediatr Neonatol, 50:88-95.

44. Al-Mulla NA, Taj-Aldeen SJ, El Shafie S, Janahi M, Al-Nasser AA, Chandra P. (2014) Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. Infect Drug Resist, 7:289-299.

45. Cohen-Wolkowiez M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK, Jr., Smith PB. (2009) Early and late onset sepsis in late preterm infants. Pediatr Infect Dis J, 28:1052-1056.

46. Karakoc C, Tekin R, Yesilbag Z, Cagatay A. (2013) Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 17:951-957.

47. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, Bryant PA, Donath S, Curtis N. (2013) Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients--risk factors and outcomes. Pediatr Infect Dis J, 32:723-726.

48. Dramowski A, Cotton MF, Rabie H, Whitelaw A. (2015) Trends in paediatric bloodstream infections at a South African referral hospital. BMC Pediatrics, 15:33.

49. Hejazi A, Falkiner FR. (1997) *Serratia marcescens.* J Med Microbiol, 46:903-912.

50. Tsai MH, Wu IH, Lee CW, Chu SM, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Hsu JF, Huang YC. (2016) Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: A case-control-control study on a prospectively collected database of 5,233 admissions. Am J Infect Control, 44:146-153.

51. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. (2012) Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study: healthcare-associated Gram-negative BSI. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 31:1163-1171.

52. Al-Hasan MN, Huskins WC, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. (2011) Epidemiology and outcome of Gram-negative bloodstream infection in children: a population-based study. Epidemiol Infect, 139:791-796.

53. Lye DC, Earnest A, Ling ML, Lee TE, Yong HC, Fisher DA, Krishnan P, Hsu LY. (2012) The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. Clin Microbiol Infect, 18:502-508.

54. Foglia EE, Fraser VJ, Elward AM. (2007) Effect of nosocomial infections due to antibiotic-resistant organisms on length of stay and mortality in the pediatric intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol, 28:299-306.

55. Biwersi C, Hepping N, Bode U, Fleischhack G, von Renesse A, Exner M, Engelhart S, Gieselmann B, Simon A. (2009) Bloodstream infections in a German paediatric oncology unit: prolongation of inpatient treatment and additional costs. Int J Hyg Environ Health, 212:541-546.

56. Orosi P, Farkas A, Berkes I, Salne NG, Szentkereszty Z, Malyi K, Dan A. (2007) Nosocomialis surveillance eredményei a Kenézy Gyula Kórház Intenzív Osztályán, két év adatai alapján. [Surveillance results of nosocomial infections of the ICU in Kenezy Hospital, based on two years data]. Orv Hetil, 148:1469-1473.

57. Trethon A, Prinz G, Varga A, Kocsis I. (2012) Characteristics of nosocomial bloodstream infections at a Hungarian cardiac surgery centre. Acta Microbiol Immunol Hung, 59:271-283.

58. Kristóf K. (2010) Nosocomialis fertőzéseket okozó multirezisztens baktériumok mikrobiológiai jellemzői. [Doktori értekezés]. Semmelweis Egyetem.

59. Müller J, Kovács G, Schmidt M, Fekete G. (2000) Neutropéniás gyermekek leggyakoribb fertőzései és a kezelés lehetőségei. [Frequent infections of neutropenic pediatric patients and therapeutic modalities]. Magyar onkológia, 44:289-295.

60. Pereira BJ, Unnykrishnan P, Prasad KS, Macaden R. (1990) An epidemic outbreak of Serratia marcescens septicemia in a hemodialysis unit. Ren Fail, 12:121-123.

61. Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. (2004) Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years' experience in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control, 32:189-195.

62. Lutsar I, Chazallon C, Carducci FI, Trafojer U, Abdelkader B, de Cabre VM, Esposito S, Giaquinto C, Heath PT, Ilmoja ML, Katragkou A, Lascoux C, Metsvaht T,

Mitsiakos G, Netzer E, Pugni L, Roilides E, Saidi Y, Sarafidis K, Sharland M, Usonis V, Aboulker JP. (2014) Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries. Eur J Pediatr, 173:997-1004.

63. Dramowski A, Madide A, Bekker A. (2015) Neonatal nosocomial bloodstream infections at a referral hospital in a middle-income country: burden, pathogens, antimicrobial resistance and mortality. Paediat Int Child Health, 35:265-272.

64. Kola A, Piening B, Pape UF, Veltzke-Schlieker W, Kaase M, Geffers C, Wiedenmann B, Gastmeier P. (2015) An outbreak of carbapenem-resistant OXA-48 -producing Klebsiella pneumonia associated to duodenoscopy. Antimicr Resist Infect Control, 4:8.

65. de Jager P, Chirwa T, Naidoo S, Perovic O, Thomas J. (2015) Nosocomial Outbreak of New Delhi Metallo-beta-Lactamase-1-Producing Gram-Negative Bacteria in South Africa: A Case-Control Study. PloS One, 10:e0123337.

66. Marra AR, Wey SB, Castelo A, Gales AC, Cal RG, Filho JR, Edmond MB, Pereira CA. (2006) Nosocomial bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. BMC Infect Dis. 6:24.

67. Szabó D, Filetóth Z, Szentandrássy J, Nemedi M, Tóth E, Jeney C, Kispál G, Rozgonyi F. (1999) Molecular epidemiology of a cluster of cases due to Klebsiella pneumoniae producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in the premature intensive care unit of a Hungarian hospital. J Clin Microbiol, 37:4167-4169.

68. Costa D, Bousseau A, Thevenot S, Dufour X, Laland C, Burucoa C, Castel O. (2015) Nosocomial outbreak of Pseudomonas aeruginosa associated with a drinking water fountain. J Hosp Infect, 91:271-274.

69. Molter G, Seifert H, Mandraka F, Kasper G, Weidmann B, Hornei B, Ohler M, Schwimmbeck P, Kroschel P, Higgins PG, Reuter S. (2016) Outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in the intensive care unit: a multi-level strategic management approach. J Hosp Infect, 92:194-198.

70. Hugon E, Marchandin H, Poiree M, Fosse T, Sirvent N. (2015) Achromobacter bacteraemia outbreak in a paediatric onco-haematology department related to strain with high surviving ability in contaminated disinfectant atomizers. J Hosp Infect, 89:116-122.

71. Voelz A, Muller A, Gillen J, Le C, Dresbach T, Engelhart S, Exner M, Bates CJ, Simon A. (2010) Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: clinical aspects, risk factors and management. Int J Hyg Environ Health, 213:79-87.

72. OEK: Országos Epidemiológiai Központ. (2014) A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer eredményei. Elérhető:
http://www.oek.hu/oek.web?to=1698&nid=841&pid=1&lang=hun.

73. Cimolai N, Trombley C, Wensley D, LeBlanc J. (1997) Heterogeneous Serratia marcescens genotypes from a nosocomial pediatric outbreak. Chest, 111:194-197.

74. Jones BL, Gorman LJ, Simpson J, Curran ET, McNamee S, Lucas C, Michie J, Platt DJ, Thakker B. (2000) An outbreak of Serratia marcescens in two neonatal intensive care units. J Hosp Infect, 46:314-319.

75. Jang TN, Fung CP, Yang TL, Shen SH, Huang CS, Lee SH. (2001) Use of pulsed-field gel electrophoresis to investigate an outbreak of Serratia marcescens infection in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect, 48:13-19.

76. Villa J, Alba C, Barrado L, Sanz F, Del Castillo EG, Viedma E, Otero JR, Chaves F. (2012) Long-term evolution of multiple outbreaks of Serratia marcescens bacteremia in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J, 31:1298-1300.

77. Lai KK, Baker SP, Fontecchio SA. (2004) Rapid eradication of a cluster of Serratia marcescens in a neonatal intensive care unit: use of epidemiologic chromosome profiling by pulsed-field gel electrophoresis. Infect Control Hosp Epidemiol, 25:730-734.

78. Maragakis LL, Winkler A, Tucker MG, Cosgrove SE, Ross T, Lawson E, Carroll KC, Perl TM. (2008) Outbreak of multidrug-resistant Serratia marcescens infection in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol, 29:418-423.

79. Friedman ND, Kotsanas D, Brett J, Billah B, Korman TM. (2008) Investigation of an outbreak of Serratia marcescens in a neonatal unit via a case-control study and molecular typing. Am J Infect Control, 36:22-28.

80. Al Jarousha AM, El Qouqa IA, El Jadba AH, Al Afifi AS. (2008) An outbreak of Serratia marcescens septicaemia in neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. J Hosp Infect, 70:119-126.

81. Buffet-Bataillon S, Rabier V, Betremieux P, Beuchee A, Bauer M, Pladys P, Le Gall E, Cormier M, Jolivet-Gougeon A. (2009) Outbreak of Serratia marcescens in a neonatal intensive care unit: contaminated unmedicated liquid soap and risk factors. J Hosp Infect, 72:17-22.

82. Iosifidis E, Farmaki E, Nedelkopoulou N, Tsivitanidou M, Kaperoni M, Pentsoglou V, Pournaras S, Athanasiou-Metaxa M, Roilides E. (2012) Outbreak of bloodstream infections because of Serratia marcescens in a pediatric department. Am J Infect Control, 40:11-15.

83. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. (2016) The Negative Impact of Antibiotic Resistance. Clin Microbiol Infect, doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.002.

84. Niederman MS. (2001) Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. Crit Care Med, 29:N114-120.

85. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. (2016) Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet, 387:176-187.

86. ECDC. (2015) ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. Elérhető: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-JIACRA-report.pdf.

87. Tangden T, Cars O, Melhus A, Lowdin E. (2010) Foreign travel is a major risk factor for colonization with Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. Antimicrob Agents Chemother, 54:3564-3568.

88. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. (2011) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. Infection, 39:333-340.

89. Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P. (2015) Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. Euro Surveill, 20(36):1-7.

90. Kahlmeter G, Ahman J, Matuschek E. (2015) Antimicrobial Resistance of Escherichia coli Causing Uncomplicated Urinary Tract Infections: A European Update for 2014 and Comparison with 2000 and 2008. Infectious diseases and therapy, 4:417-423.

91. OEK: Országos Epidemiológiai Központ. (2014) A monitor rendszerben 2014. évben vizelet mintákból jelentett Escherichia coli izolátumok antibiotikum érzékenysége. Elérhető: http://www.oek.hu/oek.web?nid=666&pid=9

92. Caini S, Hajdu A, Kurcz A, Borocz K. (2013) Hospital-acquired infections due to multidrug-resistant organisms in Hungary, 2005-2010. Euro Surveill, 18.

93. Maltezou HC, Kontopidou F, Katerelos P, Daikos G, Roilides E, Theodoridou M. (2013) Infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in hospitalized children. Pediatr Infect Dis J, 32:e151-154.

94. CDC. Center for Disease Control and Prevention. (2013) Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. MMWR Morbidity and mortality weekly report, 62:165-170.

95. ECDC: European Centre for Diseases Prevention and Control. (2011) Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Elérhető: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=719

96. Shorr AF. (2009) Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. Crit Care Med, 37:1463-1469.

97. Schelenz S, Nwaka D, Hunter PR. (2013) Longitudinal surveillance of bacteraemia in haematology and oncology patients at a UK cancer centre and the impact

of ciprofloxacin use on antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother, 68:1431-1438.

98. Blennow O, Ljungman P. (2016) The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. Br J Haematol, 172:497-511.

99. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, Nosari A, Caira M, Spadea A, Busca A, Vianelli N, Tumbarello M. (2015) Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. Clin Microbiol Infect, 21:337-343.

100. Sinkó J, Cser V, Konkoly Thege M, Masszi T. (2011) Gram-negatív bacteriaemia neutropeniás hematológiai betegeken. [Gram-negative bacteremia in neutropenic patients with hematologic disorders. Experiences with prophylactic use of fluoroquinolones]. Orv Hetil, 152:1063-1067.

101. Tóth Á. (2010) Kiterjedt-spektrumú -laktamázt (ESBL) termelő Enterobacteriaceae törzsek genetikai vizsgálata. [Doktori értekezés]. Semmelweis Egyetem.

102. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med, 34:1589-1596.

103. Girometti N, Lewis RE, Giannella M, Ambretti S, Bartoletti M, Tedeschi S, Tumietto F, Cristini F, Trapani F, Gaibani P, Viale P. (2014) Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. Medicine, 93:298-309.

104. Peralta G, Lamelo M, Alvarez-Garcia P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, Montero M, Roiz MP, Farinas MC, Alonso J, Martinez LM, Gutierrez-Macias A, Alava JA, Rodriguez A, Fleites A, Navarro V, Sirvent E, Capdevila JA. (2012) Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella spp. bacteremia. A multicentric cohort study. BMC Infect Dis, 12:245.

105. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, és mtsai. (2009) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med, 37:666-688.

106. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Resp Crit Care Med, 149:818-824.

107. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect, 18:268-281.

108. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: A véráram infekciók mikrobiológiai diagnosztikája. (2007) Elérhető: http://www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztes/orvosi-mikrobiologia.

109. Pererz Lopez A, Ladhani SN, Breathnach A, Planche T, Heath PT, Sharland M. (2013) Trends in paediatric nosocomial bacteraemia in a London tertiary hospital. Acta Paediatr, 102:1005-1009.

110. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Vaara M, Saxen H. (2008) Nosocomial bloodstream infections in children: an 8-year experience at a tertiary-care hospital in Finland. Clin Microbiol Infect, 14:1072-1075.

111. Frank M, Gur E, Givon-Lavi N, Peled N, Dagan R, Leibovitz E. (2005) Nosocomial bloodstream infections in children and adolescents in southern Israel: a 10-year prospective study (1992-2001). Scand J Infect Dis, 37:177-183.

112. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang YC. (2014) Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. Pediatrics, 133:e322-329.

113. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. (1999) Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. Infect Control Hosp Epidemiol, 20:242-246.

114. Litzow JM, Gill CJ, Mantaring JB, Fox MP, MacLeod WB, Mendoza M, Mendoza S, Scobie R, Huskins CW, Goldman DA, Hamer DH. (2009) High frequency of multidrug-resistant gram-negative rods in 2 neonatal intensive care units in the Philippines. Infect Control Hosp Epidemiol, 30:543-549.

115. Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, Bertaina C, Lucignano B, Ranno S, Carretto E, Muraca M, Sharland M, Bernaschi P. (2014) Epidemiology and Clinical Outcomes of Multidrug-resistant, Gram-negative Bloodstream Infections in a European Tertiary Pediatric Hospital During a 12-month Period. Pediatr Infect Dis J, 33:929-932.

116. Huang YC, Lin TY, Wang CH. (2002) Community-acquired Pseudomonas aeruginosa sepsis in previously healthy infants and children: analysis of forty-three episodes. Pediatr Infect Dis J, 21:1049-1052.

117. Mitt P, Adamson V, Loivukene K, Lang K, Telling K, Paro K, Room A, Naaber P, Maimets M. (2009) Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. J Hosp Infect, 71:365-370.

118. Ivády B, Szabó D, Damjanova I, Pataki M, Szabó M, Kenesei E. (2014) Recurrent outbreaks of Serratia marcescens among neonates and infants at a pediatric department: an outbreak analysis. Infection, 42:891-898.

119. Mitt P, Metsvaht T, Adamson V, Telling K, Naaber P, Lutsar I, Maimets M. (2014) Five-year prospective surveillance of nosocomial bloodstream infections in an Estonian paediatric intensive care unit. J Hosp Infect, 86:95-99.

120. Segal SC, Zaoutis TE, Kagen J, Shah SS, Segal SC, Zaoutis TE, Kagen J, Shah SS. (2007) Epidemiology of and risk factors for Acinetobacter species bloodstream infection in children. Pediatr Infect Dis J, 26:920-926.

121. Pereira CA, Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, Ribeiro J, Girao E, Correa L, Guerra C, Carneiro I, Brites C, Reis M, de Souza MA, Tranchesi R, Barata CU, Edmond MB. (2013) Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. PloS One, 8:e68144.

122. Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M, Reynolds R, Surveillance BWPoR. (2008) Non-susceptibility trends among Pseudomonas aeruginosa and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. J Antimicrob Chemother, 62 Suppl 2:ii55-63.

123. Chang YT, Lin CY, Chen YH, Hsueh PR. (2015) Update on infections caused by Stenotrophomonas maltophilia with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. Front Microbiol, 6:893.

124. Furuichi M, Ito K, Miyairi I. (2016) Characteristics of Stenotrophomonas maltophilia bacteremia in children. Pediatr Int, 58:113-118.

125. Pellegrino FL, Schirmer M, Velasco E, de Faria LM, Santos KR, Moreira BM. (2008) Ralstonia pickettii bloodstream infections at a Brazilian cancer institution. Curr Microbiol, 56:219-223.

126. Orme J, Rivera-Bonilla T, Loli A, Blattman NN. (2015) Native valve endocarditis due to Ralstonia pickettii: A Case Report and Literature Review. Case Rep Infect Dis, 2015:324675.

127. Dai J, Huen AO, Kestenbaum LA, Sarezky MD, Coughlin CC, Yan AC. (2015) Achromobacter xylosoxidans Bacteremia and Cellulitis: A Report of a Case. Pediatric dermatology, 32:e186-187.

128. Tugcu D, Turel O, Aydogan G, Akcay A, Salcioglu Z, Akici F, Sen H, Demirkaya M, Taskin N, Gurler N. (2015) Successful treatment of multiresistant Achromobacter xylosoxidans bacteremia in a child with acute myeloid leukemia. Ann Saudi Med, 35:168-169.

129. Roy P. (2014) Pulmonary Infection Caused by Achromobacter xylosoxidans in a Patient with Carcinoma of Epiglottis: A Rare Case. J Clin Diagn Res, 8:DD01-02.

130. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, Simoes BP, Trabasso P, Seber A, Lotfi CJ, Zanichelli MA, Araujo VR, Godoy C, Maiolino A, Urakawa P, Cunha CA, de Souza CA, Pasquini R, Nucci M. (2007) Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant, 39:775-781.

131. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, Citton R, D'Inzeo T, Fadda G, Cauda R, Spanu T. (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.

132. Ariffin N, Hasan H, Ramli N, Ibrahim NR, Taib F, Rahman AA, Mohamed Z, Wahab S, Isaacs D, Van Rostenberghe H. (2012) Comparison of antimicrobial resistance in neonatal and adult intensive care units in a tertiary teaching hospital. Am J Infect Control, 40:572-575.

133. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, Droz S, Spanjaard L, de Bont ES, Kamps WA, van de Wetering MD, Tissing WJ. (2013) Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. Support Care Cancer, 21:2417-2426.

134. OEK. Országos Epidemiológiai Központ. (2011) A monitor rendszerben 2011. évben invazív mintákból jelentett Escherichia coli izolátumok antibiotikum érzékenysége. Elérhető: http://www.oek.hu/oek.web?nid=666&pid=6.

135. OEK. Országos Epidemiológiai Központ. (2011) A monitor rendszerben 2011. évben invazív mintákból jelentett Klebsiella spp. izolátumok antibiotikum érzékenysége. Elérhető: http://www.oek.hu/oek.web?nid=666&pid=6.

136. Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, Arasu A, Abdullah WA, Lee CL, Peng LH. (2000) Ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in children with febrile neutropenia. Int J Infect Dis, 4:21-25.

137. Hany A, Parasakthi N, Mahfuzah M, Anusha A, és mtsai. (2000) Ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in children with febrile neutropenia. Int J Infect Dis, 4:21.

138. Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M, Reynolds R, Surveillance BWPoR. (2008) Non-susceptibility trends among Enterobacteriaceae from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. J Antimicrob Chemother, 62 Suppl 2:ii41-54.

139. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, McGowan KL, Bilker WB, Lautenbach E. (2005) Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species in children. Pediatrics, 115:942-949.

140. Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M, Sugimura H, Sakurai Y, Iijima M, Ueta I, Shimizu N, Nakagawa S. (2012) Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. Intensive care medicine, 38:1191-1197.

141. Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, Nguyen HB. (2015) Variations in Organism-Specific Severe Sepsis Mortality in the United States: 1999-2008. Crit Care Med, 43-65-77.

142. Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N, Berger H, Passwell JH, Barzilai A. (2000) Pseudomonas aeruginosa bacteremia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. Pediatr Infect Dis J, 19:959-963.

143. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang YC. (2014) Polymicrobial bloodstream infection in neonates: microbiology, clinical characteristics, and risk factors. PloS One, 9:e83082.

144. Sutter D, Stagliano D, Braun L, Williams F, Arnold J, Ottolini M, Epstein J, Sutter D, Stagliano D, Braun L, Williams F, Arnold J, Ottolini M, Epstein J. (2008) Polymicrobial bloodstream infection in pediatric patients: risk factors, microbiology, and antimicrobial management. Pediatr Infect Dis J, 27:400-405.

145. Randolph AG, McCulloh RJ. (2014) Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. Virulence, 5:179-189.

146. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 345:1368-1377.

147. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, Davies A, Delaney A, Harrison DA, Holdgate A, Howe B, Huang DT, Iwashyna T, Kellum JA, Peake SL, Pike F, Reade MC, Rowan KM, Singer M, Webb SA, Weissfeld LA, Yealy DM, Young JD. (2015) A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. Intensive Care Med, 41:1549-1560.

148. de Oliveira CF. (2010) Early goal-directed therapy in treatment of pediatric septic shock. Shock (Augusta, Ga), 34 Suppl 1:44-47.

149. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad, II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of A. (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis, 52:e56-93.

150. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L. (2012) Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol, 30:4427-4438.

151. Raymond J, Aujard Y. (2000) Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol, 21:260-263.

152. Bielicki JA, Sharland M, Johnson AP, Henderson KL, Cromwell DA. (2016) Selecting appropriate empirical antibiotic regimens for paediatric bloodstream infections: application of a Bayesian decision model to local and pooled antimicrobial resistance surveillance data. J Antimicrob Chemother, 71:794-802.

153. Sostarich AM, Zolldann D, Haefner H, Luetticken R, Schulze-Roebecke R, Lemmen SW. (2008) Impact of multiresistance of gram-negative bacteria in bloodstream infection on mortality rates and length of stay. Infection, 36:31-35.

154. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, Kim EC. (2002) Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in children: epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother, 46:1481-1491.

155. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA, Falagas ME. (2013) Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? J Infect, 66:401-414.

156. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellinghan G, Shetty N. (2008) Evaluation of risk factors for the 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. Journal of Hospital Infection, 68:108-115.

157. Fitzpatrick JM, Biswas JS, Edgeworth JD, Islam J, Jenkins N, Judge R, Lavery AJ, Melzer M, Morris-Jones S, Nsutebu EF, Peters J, Pillay DG, Pink F, Price JR, Scarborough M, Thwaites GE, Tilley R, Walker AS, Llewelyn MJ. (2015) Gram-negative bacteraemia; a multi-centre prospective evaluation of empiric antibiotic

therapy and outcome in English acute hospitals. Clin Microbiol Infect, http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.034

158. Metan G, Demiraslan H, Kaynar LG, Zararsiz G, Alp E, Eser B. (2013) Factors influencing the early mortality in haematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteraemia: a retrospective analysis of 154 cases. Braz J Infect Dis, 17:143-149.

159. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control, 16:128-140.

160. Zeng Q, Xu F, Jiang S. (2014) The impact of previous hospitalization in the preceding 90 days on the outcome in critically ill patients with gram-negative bloodstream infection. Diagn Microbiol Infect Dis, 80:136-140.

161. Henderson KL, Muller-Pebody B, Wade A, Sharland M, Minaji M, Johnson AP, Gilbert R. (2015) Timing of positive blood samples does not differentiate pathogens causing healthcare-associated from community-acquired bloodstream infections in children in England: a linked retrospective cohort study. Epidemiol Infect, 143:2440-2445.

162. Luthander J, Bennet R, Giske CG, Nilsson A, Eriksson M. (2013) Age and risk factors influence the microbial aetiology of bloodstream infection in children. Acta Paediatr, 102:182-186.

163. Paterson DL. (2008) Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. Clin Infect Dis, 47 Suppl 1:S14-20.

164. Principi N, Esposito S. (2015) Appropriate use of fluoroquinolones in children. Int J Antimicrob Agents, 45:341-346.

165. Du X, Fu Y, Yu Y. (2013) Tigecycline treatment of infection caused by KPC-producing Escherichia coli in a pediatric patient. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 12:19.

166. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Cauda R, Bassetti M. (2012) Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. Clin Infect Dis, 55:943-950.

167. MacVane SH. (2016) Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. J Intensive Care Med, DOI: 10.1177/0885066615619895

168. Dietch ZC, Shah PM, Sawyer RG. (2015) Advances in Intra-abdominal Sepsis: What Is New? Curr Infect Dis Rep, 17:497.

169. Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R. (2013) Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. Future Microbiol, 10:357-364.

170. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD, Milstone AM, Hsu AJ, Cosgrove SE. (2013) Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. JAMA Pediatrics, 167:903-910.

171. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, Pitlik SD. (1997) Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. Antimicrob Agents Chemother, 41:1127-1133.

172. Sick AC, Tschudin-Sutter S, Turnbull AE, Weissman SJ, Tamma PD. (2014) Empiric combination therapy for gram-negative bacteremia. Pediatrics, 133:e1148-1155.

173. Avgeri SG, Matthaiou DK, Dimopoulos G, Grammatikos AP, Falagas ME. (2009) Therapeutic options for Burkholderia cepacia infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. Int J Antimicrob Agents, 33:394-404.

174. Guan X, He L, Hu B, Hu J, Huang X, Lai G, Li Y, Liu Y, Ni Y, Qiu H, Shao Z, Shi Y, Wang M, Wang R, Wu D, Xie C, Xu Y, Yang F, Yu K, Yu Y, Zhang J, Zhuo C. (2015) Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug resistant gram-negative bacilli: A Chinese consensus statement. Clin Microbiol Infect, http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.004

175. Cantey JB, Wozniak PS, Sanchez PJ. (2015) Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. Pediatr Infect Dis J, 34:267-272.

176. Tzialla C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, Corsello G. (2015) Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. Ital J Pediatr, 41:27.

177. Polin RA. (2012) Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics, 129:1006-1015.

178. Al-Lawama M, Aljbour H, Tanash A, Badran E. (2016) Intravenous Colistin in the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter in neonates. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 15:8.

179. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. (2015) Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. Clin Chim Acta, 451:71-77.

180. Manning ML, Archibald LK, Bell LM, Banerjee SN, Jarvis WR. (2001) S*erratia marcescens* transmission in a pediatric intensive care unit: a multifactorial occurrence. Am J Infect Control, 29:115-119.

181. Milisavljevic V, Wu F, Larson E, Rubenstein D, Ross B, Drusin LM, Della-Latta P, Saiman L. (2004) Molecular epidemiology of *Serratia marcescens* outbreaks in two neonatal intensive care units. Infect Control Hosp Epidemiol, 25:719-721.

182. Villari P, Crispino M, Salvadori A, Scarcella A. (2001) Molecular epidemiology of an outbreak of Serratia marcescens in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol, 22:630-634.

183. Rabier V, Bataillon S, Jolivet-Gougeon A, Chapplain JM, Beuchee A, Betremieux P. (2008) Hand washing soap as a source of neonatal *Serratia marcescens* outbreak. Acta Paediatr, 97:1381-1385.

184. Polilli E, Parruti G, Fazii P, D'Antonio D, Palmieri D, D'Incecco C, Mangifesta A, Garofalo G, Del Duca L, D'Amario C, Scimia M, Cortesi V, Fortunato V. (2011) Rapidly controlled outbreak of *Serratia marcescens* infection/colonisations in a neonatal intensive care unit, Pescara General Hospital, Pescara, Italy, April 2011. Euro Surveill, 16:1-3.

185. Maltezou HC, Tryfinopoulou K, Katerelos P, Ftika L, Pappa O, Tseroni M, Kostis E, Kostalos C, Prifti H, Tzanetou K, Vatopoulos A. (2012) Consecutive *Serratia marcescens* multiclone outbreaks in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control, 40:637-642.

186. Cullen MM, Trail A, Robinson M, Keaney M, Chadwick PR. (2005) *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit prompting review of decontamination of laryngoscopes. J Hosp Infect, 59:68-70.

187. Fleisch F, Zimmermann-Baer U, Zbinden R, Bischoff G, Arlettaz R, Waldvogel K, Nadal D, Ruef C. (2002) Three consecutive outbreaks of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. Clin Infect Dis, 34:767-773.

188. Arslan U, Erayman I, Kirdar S, Yuksekkaya S, Cimen O, Tuncer I, Bozdogan B. (2010) *Serratia marcescens* sepsis outbreak in a neonatal intensive care unit. Pediatr Int, 52:208-212.

189. Madani TA, Alsaedi S, James L, Eldeek BS, Jiman-Fatani AA, Alawi MM, Marwan D, Cudal M, Macapagal M, Bahlas R, Farouq M. (2011) *Serratia marcescens*-contaminated baby shampoo causing an outbreak among newborns at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. J Hosp Infect, 78:16-19.

190. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J, Luukkainen P, Tarkka E, Saxen H. (2004) Clustering of *Serratia marcescens* infections in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol, 25:723-729.

191. Miranda-Novales G, Leanos-Miranda B, Diaz-Ramos R, Gonzalez-Tejeda L, Peregrino-Bejarano L, Villegas-Silva R, Solorzano-Santos F. (2003) An outbreak due to *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit typed by 2-day pulsed field gel electrophoresis protocol. Arch Med Res, 34:237-241.

192. David MD, Weller TM, Lambert P, Fraise AP. (2006) An outbreak of *Serratia marcescens* on the neonatal unit: a tale of two clones. J Hosp Infect, 63:27-33.

193. Steppberger K, Walter S, Claros MC, Spencker FB, Kiess W, Rodloff AC, Vogtmann C. (2002) Nosocomial neonatal outbreak of *Serratia marcescens*--analysis of pathogens by pulsed field gel electrophoresis and polymerase chain reaction. Infection, 30:277-281.

194. Simon A, Tenenbaum T. (2013) Surveillance of multidrug-resistant Gram-negative pathogens in high-risk neonates--does it make a difference? Pediatr Infect Dis J, 32:407-409.

195. Hirooka TM, Fontes RB, Diniz EM, Pinto FC, Matushita H. (2007) Cerebral abscess caused by *Serratia marcescens* in a premature neonate. Arq Neuropsiquiatr, 65:1018-1021.

196. Messerschmidt A, Prayer D, Olischar M, Pollak A, Birnbacher R. (2004) Brain abscesses after *Serratia marcescens* infection on a neonatal intensive care unit: differences on serial imaging. Neuroradiology, 46:148-152.

197. Berger A, Rohrmeister K, Haiden N, Assadian O, Kretzer V, Kohlhauser C. (2002) Serratia marcescens in the neonatal intensive care unit: re-emphasis of the potentially devastating sequelae. Wien Klin Wochenschr, 114:1017-1022.

198. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. (2007) Case-control analysis of endemic *Serratia marcescens* bacteremia in a neonatal intensive care unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 92:F120-126.

199. Ivády B, Béres BJ, Szabó D. (2011) Recent advances in sepsis research: novel biomarkers and therapeutic targets. Curr Med Chem, 18:3211-3225.

200. Sims CR, Nguyen TC, Mayeux PR. (2016) Could Biomarkers Direct Therapy for the Septic Patient? J Pharmacol Experiment Therapeut, DOI: 10.1124/jpet.115.230797

201. Wattier RL, Dvorak CC, Auerbach AD, Weintrub PS. (2015) Repeat blood cultures in children with persistent fever and neutropenia: Diagnostic and clinical implications. Pediatr Blood Cancer, 62:1421-1426.

202. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. (2015) Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. Clin Microbiol Infect, 21:313-322.

203. Opota O, Jaton K, Greub G. (2015) Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. Clin Microbiol Infect, 21:323-331.

204. Vincent JL, Brealey D, Libert N, Abidi NE, O'Dwyer M, Zacharowski K, Mikaszewska-Sokolewicz M, Schrenzel J, Simon F, Wilks M, Picard-Maureau M, Chalfin DB, Ecker DJ, Sampath R, Singer M. (2015) Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. Crit Care Med, 43:2283-2291.

# 9. Saját publikációk

## Az értekezés témájában megjelent közlemények

**Ivády B**, Kenesei E, Tóth-Heyn P, Kertész G, Tárkányi K, Kassa C, Ujhelyi E, Mikos B, Sápi E, Varga-Heier K, Guóth G, Szabó D. (2016) Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children. Infection, 44:309-21.

**Ivády B**, Szabó D, Damjanova I, Pataki M, Szabó M, Kenesei É. (2014) Recurrent outbreaks of *Serratia marcescens* among neonates and infants at a pediatric department: an outbreak analysis. Infection, 42:891-898.

**Ivády B**, Béres BJ, Szabó D. (2011) Recent advances in sepsis research: novel biomarkers and therapeutic targets. Curr Med Chem, 18:3211-3225.

## Az értekezés témájától független közlemények

Liptai Z, **Ivády B**, Barsi P, Várallyay G, Rudas G, Fogarasi A. (2013) Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion in children. Ideggyógy Sz, 66:67-71.

**Ivády B**. (2012) Meningococcus fertőzések klinikuma és epidemiológiája napjainkban: hazai aktualitások és európai helyzetkép. Háziorvos továbbképző szemle, 17:88-90.

**Ivády B**. (2010) Pneumococcal conjugate vaccines in the prevention of childhood pneumonia. Acta Microbiol Immunol Hung, 57:1-13.

Pásztor M, **Ivády B**. (2009) Megelőzhetőek-e a Magyarországon akvirált Pneumococcus-fertőzések? Gyermekgyógyászati továbbképző szemle, 14:40-42.

**Ivády B**, Pásztor M. (2009) Középfül váladékból izolált *Streptococcus pneumoniae* törzsek szerotípus megoszlása és antibiotikum érzékenysége 2 éves kor alatti gyermekeknél [Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae strains isolated from middle ear fluids of children aged 0-24 months with acute otitis media]. Orv Hetil, 150:935-941.

**Ivády B**, Liptai Z, Ujhelyi E, Balázs G. (2008) Pneumococcus-meningitis gyermekkorban - kilenc és fél év tapasztalata a Szent László kórházban [Pneumococcal meningitis in children--9 1/2-year-experience at Szent Laszlo Hospital, Budapest, Hungary]. Ideggyógy Sz, 61:385-390.

# 10. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof. Dr. Kopper Lászlónak és Prof Dr. Kovalszky Ilonának, a Semmelweis Egyetem Patológiai Doktori Iskola korábbi és jelenlegi vezetőinek, valamint Prof. Dr. Nagy Károly programvezetőnek, hogy tudományos munkámat támogatták.

Köszönöm Dr. Szabó Dórának, témavezetőmnek, hogy vállalta vezetésemet, hogy példás szakmai felkészültségével, tanácsaival és hozzáállásával pótolhatatlan segítséget és támaszt nyújtott munkámhoz, és hogy nem hagyta, hogy feladjam.

Köszönöm a vizsgálatban résztvevő intézmények vezetőinek és munkatársainak, hogy engedélyezték és együttműködésükkel segítették munkámat. Köszönöm Dr. Varga-Heier Krisztina és Dr. Guóth Gábor közreműködését az adatgyűjtésben.

Köszönöm a Szent László Kórház gyermek-infektológusainak, főként Dr. Kalocsai Krisztinának, Dr. Kulcsár Andreának és Dr. Trethon Andrásnak, hogy mind gyermekgyógyászati, mind infektológiai szemléletemet megalapozták, elindítottak a pályán, és köszönöm, hogy velük dolgozhattam. A velük eltöltött évek életre szólóan meghatározzák a hivatáshoz való szakmai és emberi hozzáállásomat is. Köszönöm Dr. Liptai Zoltánnak, hogy a tudományos adatgyűjtés és közlemény-írás alapjait megtanította nekem. Köszönöm Dr. Ujhelyi Enikőnek, hogy munkámban támogatott. Köszönöm Dr. Sinkó János és Dr. Kriván Gergely hasznos tanácsait. Köszönöm Dr. Pásztor Mónika barátságát, hogy lehetőséget adott arra, hogy a vezetése alatt TDK-hallgatóként elkezdjem a mikrobiológiai kutatást. Köszönetemet fejezem ki Dr. Tárkányi Klárának, Dr. Bán Éva és Dr. Konkoly-Thege Marianne főorvosnőknek, Dr. Nikolova Radkanak, Dr. Kamotsay Katalinnak, és a Szent László Kórház Mikrobiológiai Laboratórium valamennyi orvos és asszisztens munkatársának az együttműködésért, az együtt gondolkodásért és a sok leletért, melyek a betegeink gyógyítását segítették. Külön köszönöm Dr. Kenesei Éva, Tóth Klára, Szénási Mária (SE I. sz. Gyermekklinika), Dr. Kertész Gabriella, Németh Krisztina (SE II. sz. Gyermekklinika) áldozatos munkáját a törzsek gyűjtésében, valamint Pesti Natasa és Dr. Kristóf Katalin (SE, Orvosi Mikrobiológiai Intézet) munkáját a mikrobiológiai vizsgálatok elvégzésében. Köszönöm Dr. Ivelina Damjanova készséges közreműködését és ötleteit a *S. marcescens* járvány elemzésével kapcsolatos vizsgálatokban.

Köszönöm korábbi főnököm, Dr. Nagy László támogatását és humánumát, köszönöm, hogy bízott bennem, és lehetővé tette, hogy aneszteziológiai és intenzív terápiás ismereteimet a Magyar Honvédség Honvédkórház Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályán alapozzam meg, és emellett is folytassam kutatómunkámat.

Köszönöm jelenlegi főnökömnek, Dr. Kiss Gabriella főorvosnőnek, és munkatársaimnak, a Heim Pál Gyermekkórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály dolgozóinak, hogy bíztatásukkal és türelmükkel segítették munkámat.

Köszönöm a Doktori Titkárság dolgozóinak és Laczik Cecíliának a mindig naprakész segítséget.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem Központi Könyvtárának, külön is Dr. Vasas Líviának, hogy az irodalomkutatást és a hivatkozások korszerű kezelését megtanították nekem, és adatbázisukhoz kiváló informatikai háttérrel hozzáférést engedtek számomra.

Köszönöm Dr. Mészner Zsófia támogatását PhD tanulmányaimban.

Köszönöm édesanyámnak, hogy szeretetével, szorgalmával és kitartásával egész életemben példát mutatott.

Köszönöm feleségem minden segítségét, hogy velem volt. Köszönöm az egész nagy családomnak, hogy segítettek a munka és család egyensúlyát megtartani a legnehezebb időszakokban is – remélem sikerült.

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# Ábrajegyzék

**1. ábra.** Robert Thom: Semmelweis: Defender of Motherhood. 1966

**2. ábra.** Nemek megoszlása a szeptikus gyermekeknél

**3. ábra.** A Gram-negatív véráramfertőzéses gyermekek kormegoszlása

**4. ábra.** Az esetek megoszlása az egyes intézményekben

**5. ábra**. Az esetek száma az ápoló osztályok típusa szerint

**6. ábra.** A véráramfertőzések súlyossága

**7. ábra.** Súlyossági formák korcsoportonként

**8. ábra.** Súlyos szepszises és szeptikus sokkos esetek összesített előfordulása az esetek százalékában

**9. ábra.** A szervelégtelenségek előfordulása (esetek száma)

**10. ábra.** Szervelégtelenségek előfordulása 3 hónapos kor alatt és fölött

**11. ábra**. A betegek száma az elégtelen szervek száma szerint

**12. ábra**. A véráramfertőzések fókusza

**13. ábra.** A véráramfertőzések kialakulását megelező beavatkozások

**14. ábra.** A kórokozók species szerinti megoszlása

**15. ábra**. A kórokozók előfordulása az egyes osztályokon

**16. ábra.** A rezisztens izolátumok aránya a területen szerzett (n=7) és nosocomialis (n=138) patogénekben

**17. ábra**. A rezisztens törzsek aránya a három hónaposnál fiatalabb és idősebb betegek között

**18. ábra.** A különböző profilú osztályokon izolált nosocomialis Gram-negatív hemokultúra törzsek rezisztenciaviszonyai

**19. ábra.** A gyermekintenzív és hemato-onkológiai osztályokon izolált Gram-negatív baktériumok rezisztenciája egyes antibiotikum-kombinációkkal szemben

**20. ábra.** A nosocomialis *Klebsiella spp.* törzsek antibiotikum rezisztenciája

**21. ábra.** A nosocomialis *Pseudomonas spp.* törzsek antibiotikum rezisztenciája

**22. ábra.** A nosocomialis *E. coli* törzsek antibiotikum rezisztenciája

**23. ábra**. A nosocomialis *Enterobacter spp.* törzsek antibiotikum rezisztenciája

**24. ábra.** A multirezisztencia előfordulása az összes patogén között

**25. ábra.** A multirezisztencia előfordulása az egyes speciesekben

**26. ábra.** Empirikus kezelés hatékonysága

**27. ábra.** Az empirikus terápia módosításának szükségessége a mikrobiológiai eredmények ismeretében

**28. ábra.** A véráramfertőzések kimenetele

**29. ábra**. A gyermekek halálozása nemek szerint

**30. ábra**. Halálozási arányok az alapbetegségek függvényében

**31. ábra.** Össz-halálozás a súlyosság függvényében

**32. ábra.** Szepszis okozta halálozás a súlyosság függvényében

**33. ábra.** A szepszisben és a súlyos szepszisben+szeptikus sokkban szenvedő betegek túlélési görbéjének összehasonlítása

**34. ábra.** A szervelégtelenségek összefüggése a halálozással

**35. ábra.** A neutropenia hatása a halálozásra

**36. ábra.** Halálozási arányok a fertőzés kórokozói szerint

**37. ábra.** Halálozás a monomikróbás és polimikróbás fertőzések esetében

**38. ábra.** A multirezisztencia hatása a kimenetelre

**39. ábra.** A MDR és nem MDR fertőzésben szenvedő gyermekek túlélési görbéjének összehasonlítása (Kaplan-Meier analízissel)

**40. ábra.** A meghalt és túlélt betegek CRP értékeinek összehasonlítása

**41. ábra.** Az *S. marcescens* járvány során tenyészett törzsek megjelenésének kronologikus ábrázolása a minták forrásának és a törzsek pulzotípusának feltüntetésével

**42. ábra.** A *S. marcescens* törzsek dendrogramja

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# Táblázatok jegyzéke

**1. táblázat**. Hazai adatok a véráramfertőzések kórokozóiról

**2. táblázat.** Az antibiotikum-rezisztencia káros hatásai

**3. táblázat.** Legfőbb rezisztencia-mechanizmusok Gram-negatív patogénekben

**4. táblázat**. A vizsgálatban részt vevő kórházi osztályok és laboratóriumok

**5. táblázat.** Alap-, és társbetegségek előfordulása szeptikus epizódonként

**6. táblázat.** A szeptikus sokk kialakulásával összefüggő tényezők Gram-negatív véráramfertőzésben szenvedő gyermekeknél

**7. táblázat.** Centrális vénás kanül viselése és a katéterrel összefüggő fertőzések előfordulása

**8. táblázat**. A kórokozók megoszlása a különböző profilú osztályokon

**9. táblázat.** A polimikróbás fertőzések kórokozói

**10. táblázat.** Az *in vitro* rezisztens törzsek aránya az egyes kórokozók esetében

**11. táblázat.** Multirezisztens kórokozók előfordulásával összefüggő klinikai és mikrobiológiai tényezők a gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések esetében

**12. táblázat.** Az előzetes antibiotikum kezelés és a multirezisztencia kapcsolata

**13. táblázat.** A véráramfertőzések kimenetele

**14. táblázat.** Az egyes korcsoportokba tartozó gyermekek halálozása

**15. táblázat.** A gyermekek halálozása a különböző típusú osztályokon

**16. táblázat.** Szepszis okozta halálozás a rosszindulatú betegséggel kezelt betegek és a többi beteg összehasonlításában

**17. táblázat.** A halálozással összefüggő tényezők

**18. táblázat.** CRP értékek a különböző kimenetelű csoportokban

**19. táblázat.** CRP értékek korcsoportonként és súlyossági formánként

**20. táblázat.** A *Serratia marcescens* izolátumok jellemzői

**21. táblázat.** A járványos formában jelentkező *S. marcescens* véráramfertőzésben szenvedő gyermekek epidemiológiai és klinikai adatai

**22. táblázat.** Multirezisztens Gram-negatív baktériumok antibiotikum kezelése Paterson nyomán

**23. táblázat.** XDR baktériumok kombinált antimikróbás kezelés Guan és mtsai nyomán

**24. táblázat.** Antibiotikum választás neonatális szepszisek kezelésére

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# FÜGGELÉK

## Beleegyező nyilatkozat

GYERMEKINTENZÍV ÉS GYERMEK HAEMATO-ONKOLÓGIAI OSZTÁLYOKON HEMOKULTÚRÁKBÓL IZOLÁLT BAKTÉRIUMOK ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIÁJA ÉS ENNEK KLINIKAI VONATKOZÁSAI

Dr. Ivády Balázs bact.study@gmail.com 30 869 21 69

### Beleegyező nyilatkozat

A beteg neve: ……..

Születési hely, idő:…….

Alulírott …….…… (szül. hely, idő:…….……..), fent nevezett gyermek szülője/törvényes képviselője beleegyezem, hogy gyermekem gyógykezelése során végzett klinikai, laboratóriumi, képalkotó és mikrobiológiai vizsgálatai során kapott eredményeket, kiegészítve a gyermekre jellemző demográfiai adatokkal, tudományos orvosi kutatás céljából felhasználjuk, és statisztikai formában, a gyermek **személyes adatainak említése nélkül, anonym módon** tudományos közlés formájában megjelentessük.

E nyilatkozat aláírása nem ad lehetőséget arra, hogy gyermekén bármilyen vizsgálatot ill. beavatkozást elvégezzünk, mely nem része a betegségének megfelelően szükséges vizsgálatoknak és beavatkozásoknak. A tudományos vizsgálatok kizárólag **a gyógyító munka során nyert adatok gyűjtésére** vonatkoznak, ezért a vizsgálatok gyermekének a gyógykezeléshez szükségesnél több **kellemetlenséget, károsodást nem okozhatnak**.

Dátum: …….

……..

szülő aláírása

Tájékoztató orvos:……

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# A vizsgálathoz használt adatlap

GYERMEKINTENZÍV ÉS GYERMEK HAEMATO-ONKOLÓGIAI OSZTÁLYOKON HEMOKULTÚRÁKBÓL IZOLÁLT BAKTÉRIUMOK ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIÁJA ÉS ENNEK KLINIKAI VONATKOZÁSAI

Dr. Ivády Balázs bact.study@gmail.com 30 869 21 69

---

**NÉV:**…… **NEM:** F L

**SZÜLETÉSI IDŐ:**...../……../……..…… **TAJ:**……..……-……..……-……..……..

**TÖRZSSZÁM (ápoló osztály):**…… **ESETSZÁM (laboratórium):**……..……

VIZSGÁLATI SZÁM: …… **OSZT. FELVÉTEL IDŐPONTJA: 20..../…./… …..:….**

**ÁPOLÁSI OSZTÁLY:** **11.** SE I. GY ITO **12.** SE I GY USI **13.**SE I. GY PIC **21.** SE II. Haem **22.** SE II. Onko **23.** SE II. Neuroonko **24.** SE II. ITO **31.** LÁSZLÓ ITO **32.** LÁSZLÓ HAEM-TR **41.** GOKI III. **42.** GOKI IV. **51.** MAD HAEM **52.** MAD ITO 61. BETH ITO

**MINTAVÉTEL IDŐPONTJA:20…./…./…….. PERIF KANÜL**

**TENYÉSZŐ MIKRÓBA:**……..……

**Testtömeg**…….

**1/1. Honnan vették fel?** a) Területről b) Más intézményből:……

Mióta ápolták ott:……..……

Miért:……...……

**1/2. Előző kórházi kezelés két hónapon belül:**……

**2. Miért vették le a hemokultúrát?:** LÁZ Állapotrosszabbodás Vérnyomásesés SIRS Egyéb:……...

**3. Antibiotkum ?**

a) Az elmúlt 30 napban: AMINOPENICILLIN CEFALOSPORIN KARBAPENEM AMINOGLIKOZID FLUOROKINOLON

b) A hemokultúra levételekor: Mit:…….. Hány napja:……

Mit:…….. Hány napja:……

Mit:…….. Hány napja:……

Mit:…….. Hány napja:……

c) Antibiotikum th/váltás:

A HK levétele után: Mire:……..Mikor: 20…./…../…-…../….. (…nap).

Mire:……..Mikor: 20…./…../…-…../…... (…nap)

A HK eredménye alapján: Mire:……..Mikor: 20…./…../…-…../…... (…nap)

Mire:……..Mikor: 20…./…../…-…../…... (…nap)

**3/1. Alapbetegség:**……

**3/2. A fertőzés/bacteraemia/sepsis fókusza:**……..……..

**3/3. Társbetegség:**……..…

**4/1. Súlyosság*:** SEPSIS SÚLYOS SEPSIS SEPTICUS SHOCK

**4/2. Szervi érintettség**:** MÁJÉRINTETTSÉG VESEÉRINTETTSÉG NEUR. DISZFUNKCIÓ LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉG

*Sepsis: SIRS+infekció. Súlyos sepsis: sepsis+szervi diszfunckció. Septicus shock: sepsis+refrakter hypotensio vagy katekolamin igény.

**Májérintettség: GOT vagy GPT > a normálérték kétszerese vagy seBi >220 µmol/l. Veseérintettség: serum kreatinin >177 µmol/l vagy dializis

DOI:10.14753/SE.2016.1956

**5. Immunstátusz:**

a) Koraszülöttség (3 hó alatt): NEM IGEN: gesztációs idő:……..

b) Immunszuppresszív kezelés 30 napon belül vagy régebben: NEM

IGEN: Mit (felsorolás):……

Neutropenia: NEM IGEN: 0-5 nap 5-10 nap 10-20 nap >30 nap

c) Veleszületett immunbetegség: NEM IGEN: ……

d) Malignus betegség: NEM IGEN: ……

Mióta kezelik:…… Recidiva:……

e) Szervtranszplantáció: Szolid szerv:…..…… Időpont:……..…….....

f) Őssejttranszplantáció: Allogén Autológ

Hány hónapja: ……

Engraftment:..……

**6. Műtét/beav 30 napon belül**……..…….. Hány napja:……..

**7. Nosocomiális infekcióra hajlamosító tényezők**

a) Perifériás vagy centrális vénás kanül (Hány napja) perifériás:……..……..

Femoralis: JOBB…… BAL…… Jugularis: JOBB…… BAL……..

Subclavia: JOBB…… BAL…… Port-a-cath behelyezés dátum……

Hickmann: …… Egyéb:……..

b) Artériás kanül……..

c) Gépi lélegeztetés: NEM IGEN:…Hány napja:……Hány napig:……..

d) Hólyagkatéter: NEM IGEN:… Hány napja:……Hány napig:……..

e) Drain: Mellkasi……

Hasi:……...

Egyéb:……

g) Teljes parenteralis táplálás (TPN):……

h) Transzfúzió:……

**8. Laboratóriumi paraméterek a mintavétel előtti ill. az azt követő 12órában** (ha volt)**:**

CRP: ……..mg/l PCT:……..ng/ml WBC:……..G/l ANEU:…… G/l

**9. A kezdeti AB terápiás hatékonysága:** Hatékony* Hatástalan v. bizonytalan hatású**

**10. A klinikus releváns kórokozónak tartja a baktériumot?** IGEN NEM

**11. Ismételt bacteriaemia:**……..……

**12. Egyéb leoltások:**.....

**13. Kimenetel (28 nap):** Elbocsátás:……..……..... Exitus:……

További kórházi kezelés……..…….....

Közvetlenül a sepsishez kapcsolódó mortalitás: IGEN NEM

*Hatékony: három napon belüli láztalanodás és állapotjavulás
**Hatástalan vagy bizonytalan hatékonyság: három napon túl is lázas, vagy állapota nem javul/romlik

DOI:10.14753/SE.2016.1956

# Etikai engedély

**Egészségügyi Tudományos Tanács**
**Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB)**
***Egészségügyi Tudományos Tanács Titkárság***
***Budapest 1051 Arany János u. 6-8.***

Ügyiratszám: **845-0/2010-1018EKU (39/PI/010.)**
Ügyintéző neve: **Dr. Temesi Alfréda igazgató**
**ETT Titkárság**
Elérhetősége: **(06-1)-795-1197**
Mobil készülékről: **06-30-795-1197**
Melléklet: **1 db**

**Tárgy:** Dr. Szabó Dóra (Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Orvosi Mikrobiológiai Intézet Budapest 1089 Nagyvárad tér 4.) kérelme, szakhatósági állásfoglalás tárgyában

## SZAKHATÓSÁGI ÁLLÁSFOGLALÁS

Dr. Szabó Dóra részére „Gyermekintenzív és gyermek haemato-onkológiai osztályokon hemokultúrákból izolált baktériumok antibiotikus rezisztenciája és ennek klinikai vonatkozásai" című kutatás engedélyezése tárgyában benyújtott kérelmét, mint szakhatóság (2010. január 26-i ülésen) az alábbiak szerint bíráltam el.

A benyújtott kutatási engedély tárgyában a kutatási tervhez küldött kiegészítések áttanulmányozása alapján

**a szakmai-etikai engedélyt megadom.**

A vizsgálat feltételei teljesültek.

Hatóságom hatáskörét és illetékességét az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálatról és a gyógyszerészeti államigazgatási szerv kijelöléséről szóló 362/2006. (XII. 28.) Korm. rendelet 18/A. § (8) bekezdésének a) pontja állapítja meg.

Jelen szakhatósági állásfoglalás ellen a közigazgatási hatósági eljárás és szolgáltatás általános szabályairól szóló 2004. évi CXL. törvény 44. §-ának (9) bekezdése alapján külön fellebbezésnek helye nincs, az ügyfél az ügy érdemében hozott határozat ellen irányuló fellebbezésében gyakorolhatja az ezzel kapcsolatos jogorvoslati jogát.

DOI:10.14753/SE.2016.1956



# INDOKOLÁS

Dr. Szabó Dóra által benyújtott kutatási terv engedélyezése tárgyában az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési eljárásának szabályairól szóló 235/2009. (X. 20.) Korm. rendelet (a továbbiakban: Korm. rendelet) alapján kérelmet nyújtott be.

A kérelmet megvizsgáltam és megállapítottam, hogy a Korm. rendelet 7. §-ának *a)-n)* pontjai tekintetében foglalt feltételeknek az alábbiak szerint felel meg:

7. § *a)-n)* pontjai: megfelelnek.

A rendelkező részben foglaltak szerinti döntést az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának (ETT TUKEB) 2009. október 21-i ülésen hozott, 2010. április 28-án keltezett mellékelt állásfoglalása alapján állítottam ki.

Tájékoztatom, hogy a szakhatósági állásfoglalás ezen melléklettel együtt érvényes.

Budapest, 2010. április 28.

EGÉSZSÉGÜGYI TUDOMÁNYOS TANÁCS Tudományos és Kutatásetikai Bizottság Budapest

P.H.

Dr. Temesi Alfréda

Dr. Temesi Alfréda
ETT- Titkárság igazgató

DOI:10.14753/SE.2016.1956

Elnök:
Dr. Papp Zoltán
egyetemi tanár

Alelnök:
Dr. Vései László
egyetemi tanár

Titkár:
Dr. Szőnyi László
egyetemi docens

Titkárhelyettes:
Dr. Rigó János
egyetemi tanár

Tagok:
Dr. Beznyák István
egyetemi tanár

Dr. Bodoky György
egyetemi magántanár

Dr. Demeter Judit
egyetemi tanár

Dr. Dobozy Attila
egyetemi tanár

Dr. Falus András
egyetemi tanár

Dr. Fazakas Sándor
református lelkész

Dr. Fenyvesi Tamás
egyetemi tanár

Dr. Jákó János
egyetemi tanár

Dr. Kendrey Gábor
egyetemi tanár

Dr. Kiss János
egyetemi tanár

Dr. Kovács József
egyetemi docens

Lengyel Anna
újságíró

Dr. Matkó Ida
egyetemi docens

Dr. Mayer Árpád
egyetemi magántanár

Dr. Merkely Béla
egyetemi tanár

Dr. Molnár Dénes
egyetemi tanár

Dr. Muszbek Katalin
alapítványi igazgató

Dr. Nagy Zoltán
egyetemi tanár

Dr. Oberfrank Ferenc
címzetes egyetemi docens

Dr. Oláh Edit
egyetemi tanár

Dr. Rojkovich Bernadette
főorvos

Dr. Sándor Judit
egyetemi tanár

Dr. Sréter Lídia
egyetemi tanár

Susánszky Miklós
mérnök, főtanácsadó

Dr. Süveges Ildikó
egyetemi tanár

Dr. Szebik Imre
tudományos munkatárs

Dr. Törő Klára
egyetemi docens

Dr. Ungváry György
egyetemi tanár

Dr. Varró András
egyetemi tanár

Vártok Józsefné
ápolási igazgató

Verő Tamás
rabbi

**MELLÉKLET A(Z)**
**39/PI/10., 845-0/2010-1018EKU**
**SZÁMÚ**
**SZAKHATÓSÁGIÁLLÁSFOGLALÁSHOZ**

## SZAKMAI – ETIKAI VÉLEMÉNY

**„Gyermekintenzív és gyermek haemato-onkológiai osztályokon hemokultúrákból izolált baktériumok antibiotikus rezisztenciája és ennek klinikai vonatkozásai" című kutatáshoz**

A Bizottság szakmai-etikai szempontból – a kutatási tervhez küldött kiegészítések áttanulmányozása alapján - hozzájárul a kutatás elvégzéséhez.

2010. április 28.

EGÉSZSÉGÜGYI TUDOMÁNYOS TANÁCS Tudományos és Kutatásetikai Bizottság Budapest

P.H.

.....
Dr. Papp Zoltán
egyetemi tanár,
az ETT TUKEB elnöke