

2009.
LXXXIV.
évfolyam,
1. szám

ORVOS- KÉPZÉS



- ▶ **Modern infektológia – új kihívások**
- ▶ **Invazív gombafertőzések**
- ▶ **Szervtranszplantációs infektológia**
- ▶ **A sepsis diagnosztikája és korai célirányos kezelése**
- ▶ **A nosocomialis pneumonia**
- ▶ **Az infekciókontroll jelentősége és megvalósulása a Semmelweis Egyetemen**
- ▶ **A somaticus neuropathia klinikai képe diabetes mellitusban és egyéb belgyógyászati betegségekben**



FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla
merkely.bela@kardio.sote.hu

FŐSZERKESZTŐK

Gál János
janos.gal67@gmail.com
Langer Róbert
roblanger@hotmail.com

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Graduális képzés

Matolcsy András
matolcsy@korb1.sote.hu

PhD-képzés

Szél Ágoston
szel@ana2.sote.hu

Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós
szatmik@bel1.sote.hu

Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István
predadr@gmail.com

Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Magyar Pál, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Romics László, Rosivall László, Sótonyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Lívia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az **ORVOSKÉPZÉS** megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2009; LXXXIV. évfolyam, 1:1-64.

Orvosképzés Szerkesztőség:
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Munkatárs:
KROMPHOLCZ KATALIN
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Kiadja és terjeszti:
S Emmelweis Kiadó
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefon: 210-4403

Fax: 210-0914, 459-1500/56471

Internet honlap:
www.semmelweiskiado.hu
E-mail: info@semmelweiskiado.hu
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:
VINCZE JUDIT
vincze.judit@mail.datanet.hu

Illusztráció:
ÁNGYÁN GERGŐ

Kiadásért felel:
TÁNCOS LÁSZLÓ
tancos@mail.datanet.hu

Hirdetéssel kapcsolatos tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz!

Nyomdai előállítás:
Mester Nyomda

ISSN 0030-6037



S Emmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális
képzés folyóirata
2009; LXXXIV. évfolyam, 1:1-64.

Az
ORVOSKÉPZÉS
folyóirat
megrendelésével kapcsolatos
információ a lap végén olvasható!

Tartalom

	Előszó	3
Ludwig Endre	Modern infektológia – új kihívások <i>Modern infectology – new challenges</i>	5
Sinkó János	Invazív gombafertőzések <i>Invasive fungal infections</i>	11
Szalka András	Szervtranszplantációs infektológia <i>Infection in organ-transplant recipients</i>	19
Bucsek László Petróczy András Gál János	A sepsis diagnosztikája és korai célirányos kezelése a Surviving Sepsis Campaign 2008-as ajánlása alapján <i>The diagnostics and the early goal directed therapy of sepsis, according to the 2008 guidelines of the Surviving Sepsis Campaign</i>	25
Tóth Katalin Andrea Hauser Balázs Madách Krisztina Gál János	A nosocomialis pneumonia és a gépi lélegeztetéssel összefüggő pneumonia: újdonságok <i>Nosocomial pneumonia and ventilator- associated pneumonia. New approaches</i>	33
Antmann Katalin	Az inféktiókontroll jelentősége és megvalósulása a Semmelweis Egyetemen <i>Importance of infection control and its implementation at Semmelweis University</i>	45
Kempler Péter	A somaticus neuropathia klinikai képe diabetes mellitusban és egyéb belgyógyászati betegségekben <i>Clinical presentation of somatic neuropathy in diabetes mellitus and other medical disorders</i>	53
AZ ORVOSKÉPZÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI		
Girasek Edmond Eke Edit Szócska Miklós	Fiatal orvosok vidéki munkavállalási szándékai <i>Countryside career plans of young medicians</i>	59



DR. GÁL JÁNOS
egyetemi tanár,
főszerkesztő



DR. SZATHMÁRI MIKLÓS
egyetemi docens,
szakorvos-továbbképzésért felelős szerkesztő

Tisztelt Olvasó!

Az elmúlt évszázadban és különösen az elmúlt néhány évtizedben az orvostudomány rendkívüli fejlődésen ment keresztül. Ennek meghatározó része volt az antibiotikumok felfedezése, ami a fertőző megbetegedéseket a fejlett országokban kiszorította a vezető halálokok közül. A penicillint követően számos újabb antibiotikum került alkalmazásra több-kevesebb sikerrel. A változó hatékonyság oka, hogy az antibiotikum terápia a kórokozókat is jelentősen megváltoztatta. Egy széleskörűen alkalmazott antibiotikum az alkalmazási területen egy idő után kiszelektálja azon kórokozó törzseket, amelyek nem, vagy kevésbé érzékenyek az adott antibiotikumra. A kialakuló rezisztenciának számos típusa vált ismertté.

A gyógyítás fejlődésével egyre invazívabb technikák alakultak ki. Korábban gyógyíthatatlannak vélt betegségek váltak kezelhetővé, gyógyíthatóvá. Régebben kivitelezhetetlennek vélt műtétek váltak napi rutinná. Számos betegség gyógyítása során hozunk létre mesterségesen csökkentett immunológiai védekezőképességet. Mindezen tények nem hagyták érintetlenül a kórokozók világát sem. Egy-egy klinikai kórkép „szokványos” kórokozó spektruma akár évről-évre is változhat, nem kis részben az antibiotikum felhasználásnak köszönhetően. A kórokozó-ember-antibiotikum kapcsolatai napjainkban egy rendkívül dinamikus változó rendszert alkotnak, mely magával vonta az infektológia tudományának ug-rásszerű fejlődését.

Ezen gyorsan változó rendszer átalakította gondolkodásunkat az antibiotikum terápiával kapcsolatban. Eltűntek a korábbi „páncélszekerény” antibiotikumok. Bizonyítékok vannak arról, hogy az egyes betegek gyógyulásának akkor van a legnagyobb esélye, ha az adott **klinikai képet** okozó fertőző betegség szóba jöhető leggyakoribb **kórokozóival** szemben **mihamarabb** alkalmazzuk a nagy valószínűséggel **hatásos** antibiotikumot. A fenti négyes egység mindegyike egyformán lényeges a gyógyulás szempontjából. A gyors diagnosztika, a felállított diagnózishoz (mely lehet csoportdiagnózis is, pl.: hasi kiindulási súlyos szepszis) tartozó várható kórokozók és a helyi rezisztencia viszonyok, a vélhetően hatásos empirikus kezelés (mely az időfaktor miatt sokszor nem várhat a mikrobiológiai diagnózisig), és a kezelés mihamarabbi megkezdésének fontossága (a súlyos szepszis diagnózisa az antibiotikum szempontjából is sürgősségi kórkép!) alakította ki az úgynevezett „Hit and Run” stratégiát. A fenti szempontok alapján különösen súlyos állapotú betegeknél sokkal hamarabb kell, hogy széles spektrumú, akár kombinációs terápiával kezdjük a kezelést. A kórokozó pontos mikrobiológiai azonosítása után a szélesebb spektrumú, empirikus terápiánkat szűkebb spektrumú célzott kezelésre kell váltani. Ez a de-eszkalációs antibiotikum alkalmazási elv lényege.

A megváltozott antibiotikum alkalmazási stratégia az egyes egyének túlélését javítja, azonban igen kedvezően hat a rezisztens kórokozók és különös tekintettel az úgynevezett probléma kórokozók (ESBL termelő baktériumok, multi-rezisztens pseudomonasok, meticillin rezisztens Staphylococcusok, vancomycin rezisztens Enterococcusok...) elterjedéséhez. Kiemelten fontossá vált a kórházi infekció valódi gyakoriságának felmérése, e kórokozók spektrumának, érzékenységének folyamatos követése. Újabb jelenség, hogy olyan kórokozók, melyek korábban csaknem kizárólag kórházi infekció kapcsán voltak azonosíthatók, újabban területen is előfordulnak. Tovább nehezíti a helyzetet, hogy részben gazdasági okok miatt az elkövetkező években nem várható lényegesen újabb támadáspontú antibiotikum kifejlesztése! Tehát a meglévő antibiotikum-csoportokkal kell gazdálkodnunk a folyamatosan terjedő rezisztencia ellen, mely csak igen átgondolt és tervszerűen alkalmazott diagnosztikus és terápiás lépésekkel valósítható meg.

Reményeink szerint, ezen lapszámunkban közölt írások segítenek a mindennapokban a megfelelő döntéseket meghozni.



Prof. Dr. Gál János
Semmelweis Egyetem
Aneszteziológiai és
Intenzív Terápiás Klinika



Dr. Szathmári Miklós
Semmelweis Egyetem
I. Sz. Belgyógyászati Klinika

Modern infektológia – új kihívások

Modern infectology – new challenges

Ludwig Endre

ÖSSZEFOGLALÁS Az infektológia imponáló fejlődése mellett számos új kihívással kell szembenéznünk, ami jelentős részben a kórokozó spektrum változásának tudható be. Az antimikrobás terápia fejlődésének köszönhetően mára már képesek lehetünk gyógyszereink racionális alkalmazására, mellyel jobb klinikai eredményeket érhetünk el kisebb rezisztencia indukcióval. Emellett szükség van a rezisztens kórokozók terjedésének megfékezésére, különös tekintettel arra, hogy új antibiotikum megjelenése a közeljövőben nem várható. Az igazi kihívás a magyar orvostársadalom részére annak realizálása, hogy az infektológiai szaktudás felhasználása nélkül egyre nehezebb lesz és egyre magasabb költséggel jár a növekvő számú rezisztens kórokozók által okozott infekciós kórképek ellátása.

KULCSSZAVAK változó kórokozóspektrum, rezisztens mikrobák, adekvát antibiotikum alkalmazás, infekció kontroll

SUMMARY Besides the impressive development of infectology, we face new challenges as well, partly due to the changing pathogen spectrum. Due to the progress in using antimicrobial agents, we are able to use them adequately that results in better clinical outcome and decreased induction of resistance. Beyond the prudent use of the antimicrobials, there is an urgent need to slow down the spread of resistant bacteria, with special regard to the fact, that no new antibiotic is to be expected in the near future. However, the real challenge in Hungary is to change the approach to infectious diseases: whether the medical community will be able to realize the fact that without the use of the special knowledge of infectologists and clinical microbiologists the treatment of increasing number of infections caused by multiresistant microbes will be even more troublesome and expensive.

KEY WORDS changing pathogen spectrum, resistant microbes, adequate antibiotic therapy, infection control

Fővárosi Önkormányzat
Egyesített Szent István és
Szent László Kórház,
Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar,
II. Sz. Belgyógyászati
Klinika, Infektológiai
Tanszéki Csoport

LEVELEZÉSI CÍM:

Prof. dr. Ludwig Endre
1091 Budapest,
Gyáli út 5-7.
e-mail:
eludwig@laszlokorhaz.hu

Kevés olyan orvosi diszciplína van, melynek tárgya olyan mértékben kitágult, mint az infektológiáé. A korábban csak a ragályosan terjedő, nagy kontagiozitású fertőző betegségekkel foglalkozó tudományág a XX. század második felére átalakult, és ma már az infektológia tárgykörébe sorolható minden mikroba okozta megbetegedés. Ez magával hozta az infektológia multidiszciplináris jellegének kialakulását, ami a klinikai gyakorlatban a konzultatív tevékenységben is megnyilvánul. Az infektológia természetesen szorosan kapcsolódik a mikrobiológiához – anélkül szinte tehetetlen – és az immunológiához, valamint a különböző lokalizációjú infekciókon keresztül a klasszikus orvosi diszciplínákhoz. Nyilvánvaló az is, hogy az egyes infekciós megbetegedések súlya, jelentősége, geográfiai régióktól, társadalmi, szociális fejlettségtől függően különböző. Meg kell értenünk, hogy az infekció nem más, mint interakció az ember és az élővilág elidegeníthetetlen részét képező mikroorganizmusok között. Az ember képessé vált arra, hogy befolyásolja természetes környezetét, annak összes jótékony és kedvezőtlen hatásával. Az orvostudomány fejlődésével és a szociális jólét ki-

alakulásával a fejlett országokban emelkedik az életkor, korábban halálos megbetegedések gyógyíthatóvá vagy kezelhetővé váltak. Ezzel együtt azonban arányában egyre emelkedik az infekciókra fokozottan hajlamos populáció is, és az egészségügyi ellátás magával hozta a nosocomialis infekciók egyre nagyobb és egyre nehezebben kezelhető tömegét. Bevezettük az antimikrobás terápiát a klinikai gyakorlatba, de senki nem látta előre azt a mértékű rezisztencia kialakulást, ami mára antibiotikumaink jelentős részének nagymértékű hatásvesztéséhez vezetett. A rezisztenssé vált törzsek, illetve klónok terjedése világszerte azt mutatja, hogy igazán hatékony eszköz ennek megfékezésére nem áll rendelkezésre. Nem számoltunk a mikrobák ily mértékű adaptációs képességével, és csak egyet lehet érteni *Blazquez* (1) spanyol mikrobiológus megállapításával, mely szerint az antibiotikumok elleni rezisztencia kialakulásának folyamata a XX. század legjelentősebb biológiai evolúciója.

A modern infektológiának számos kihívása van, ezek áttekintése messze meghaladja e közlemény kereteit. Itt csak arra lehet vállalkozni, hogy az itthon is jelentős gon-

dokat okozó kérdéskörök közül az antimikrobás terápia legfontosabb problémáival foglalkozunk.

A kórokozóspektrum változása

A betegséget okozó mikrobák spektrumában és rezisztencia adataiban több jelenséget lehet megfigyelni.

a) *A baktérium speciesek döntő többségénél megfigyelhető rezisztencia kialakulása egy vagy több antibiotikummal, illetve antibiotikum-csoporttal szemben.* Bár globálisan igaz az a tétel, hogy az antibiotikum alkalmazásának mértéke (akár indokolt, akár indokolatlan) és a baktériumok antibiotikum-rezisztenciája között pozitív összefüggés van, matematikai korreláció ritkán áll fenn, és az alkalmazott antibiotikum-mennyiségen kívül számos egyéb faktor is befolyásolja a rezisztencia arányát. Viszonylag új jelenség, hogy míg a rezisztencia korábban főleg csak a nosocomialis kórokozók esetében jelentett problémát (pl. *Pseudomonas aeruginosa*), az elmúlt években az otthon szerzett infekciók gyakori kórokozói (pl. *E. coli*) is kezdenek rezisztenssé válni az alkalmazható antibiotikumokkal szemben. Megjelentek és egyre nagyobb számban regisztrálunk úgynevezett multirezisztens törzseket, melyek csak néhány antibiotikummal szemben maradtak érzékenyek, és nem ritkaság a mindenre rezisztens (panrezisztens) izolátum sem.

b) *Korábban elég élesen elkülöníthetők voltak a kórokozó és nem kórokozó baktériumok.* Az invazív beavatkozásokkal, a csökkent immunitású betegek számának növekedésével azok a mikrobák is képesek infekciót okozni, melyeket korábban apatogénnek tartottunk. Például a koaguláz-negatív *Staphylococcus*ok közé tartozó *Staphylococcus epidermidis*, a bőr normálflórájának tagja egészséges emberben nem okoz infekciót, ugyanakkor a katéterasszociált infekciók egyik leggyakoribb kórokozója lett. A *Candida* törzsek rizikófaktor nélkül nem okoznak invazív, szisztémás infekciót, ugyanakkor súlyos alapbetegség esetén a candidiasis nem tartozik a ritkaságok közé. Kis túlzással az is mondható, hogy nincs olyan mikroba, ami súlyosan csökkent immunitású betegben ne okozhatna megbetegedést.

c) *A fekvő és járóbeteg-ellátás összefonódása, a krónikus, hol szakrendelőben, hol intézetben kezelt betegek egyre nagyobb száma miatt kezd elmosódni a különbség a kórokozó-spektrumban, illetve rezisztenciamértékben az otthon szerzett és nosocomialis infekciók között.* Míg korábban bizton számolhattunk otthon szerzett infekciókban a kórokozók antibiotikum-érzékenységére, mára megváltozott a helyzet, és otthon szerzett infekciókban is találkozunk rezisztens kórokozókval. Aligha dönthető el például, hogy egy COPD-s, antibiotikummal számtalanszor kezelt betegben otthon kialakuló pneumonia kórokozóspektrumát tekintve a valódi otthon szerzett pneumóniák vagy nosocomialis pneumóniák közé sorolandó. Ezt a változást az empirikus antibiotikum-választásban nyilván figyelembe kell venni.

d) *Új kórokozók jelennek meg, nemcsak a vírusok (pl. HIV), de a baktériumok között is.* Például ilyen új kórokozónak tekinthető a CA-MRSA (community acquired methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*), ami genetikai állományában különbözik a régóta jól ismert nosocomialis infekciót okozó MRSA-tól (2). Jelentőségét az adja, hogy nosocomialis kapcsolattal nem rendelkező fiatalokban, csecsemőkben képes súlyos nekrotizáló pneumóniát vagy bőrinfekciót okozni, amit elsősorban speciális virulencia toxinjának tulajdonítanak. Az új kórokozót az Egyesült Államokban izolálták először, jelenleg már egész Európában elterjedt, és itthon is izolálták. Ugyanilyen új kórokozónak tekinthető a *Clostridium difficile* O27-es törzse, mely a korábbi törzsekhez képest gyorsabban terjed, különösen súlyos klinikai képet okozó toxint termel, kevésbé reagál az alkalmazott antibiotikumokra, és ellenáll az alkoholtartalmú dezinficienseknek. Az először Kanadában megjelent kórokozót már Magyarországon is izolálták (3).

A fentiek alapján megállapítható, hogy az infekciós megbetegedések kórokozóinak spektruma és antibiotikum-rezisztenciája folyamatosan változik, amit az antibiotikum-terápia megválasztásakor figyelembe kell venni.

A következőkben néhány példa a kórokozóspektrum és az antimikrobás rezisztencia változás alátámasztására:

- ▶ Az invazív mintákból izolált *Staphylococcus aureus* törzsek mintegy 25%-a methicillin-rezisztens (MRSA), szemben a 10 év előtti 1–5%-kal (4).
- ▶ Az adott antimikrobás gyógyszer hatásos koncentrációja, vagyis az alkalmazandó mennyiség a MIC- (minimális gátló koncentráció) értékkel jellemezhető. Az MRSA törzsek vancomycinnel szembeni MIC-értéke a korábbi 0,25–0,5 mg/l koncentrációról 1–2 mg/l koncentrációra emelkedett, ami ugyan a még hivatalosan elfogadott érzékenységi határértéken belül van, de a klinikai tapasztalat szerint a standardnak számító vancomycin-terápia hatékonyságát jelentősen csökkenti (5), azonban az alternatívaként használható gyógyszer ára többszöröse a vancomycin-terápiának.
- ▶ A területen szerzett és kórházi infekciókban leggyakoribbnak számító *E. coli* rezisztenciája az amoxicillin/klavulánsavval és a fluorokinolonokkal szemben a korábbi 5–7%-kal szemben 15–20%-ra emelkedett (4). Ennek következtében súlyos infekciókban a terápiás választási lehetőségek köréből kiestek a fenti, eddig standardnak számító antibiotikumok, és a helyettük alkalmazandó antibiotikumok drágábbak.
- ▶ Riasztó mértékben terjednek a sporadikusan, de sokszor kórházi járványok formájában jelentkező ESBL-termelő Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések (elsősorban *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter spp.* stb.). Az ESBL-termelő baktériumok okozta súlyos infekciók kezelésében jelenleg csak a drága carbapenemek tekinthetők adekvát kezelésnek.
- ▶ Egyre nagyobb számban találkozunk multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* izolátummal, ami csak egy vagy két antibiotikumra maradt érzékeny, illetve csak colistinrel kezelhető. A kórokozó multirezisztenciája miatt a nemzetközi irányelvek antibiotikum-kombiná-

ciót tartanak szükségesnek súlyos állapotú betegek kezelése esetén.

- ▶ Magyarországon is terjednek a carbapenem-rezisztens *Acinetobacter* speciestek, amelyek kezelése a ma rendelkezésre álló antibiotikumokkal alig megoldható, illetve az új, feltehetően hatékony antibiotikum ára a jelenlegiekénél jóval magasabb.
- ▶ Várható a vancomycin-rezisztens Enterococcusok számának növekedése, aminek kezelése az eddigieknél csak drágább antibiotikumokkal lehetséges.
- ▶ Az eddig többnyire csak hematológiai/onkológiai betegekben fellépő gombainfekciók száma folyamatosan növekedik a sebészeti osztályokon, intenzív osztályokon kezelt betegekben, továbbá a perinatalis intenzív centrumok betegein. Problémát jelentő tény, hogy a korábbiakhoz képest egyre nagyobb számban izolálunk úgynevezett „nemalbicans” *Candida* speciesteket, amelyek kezelésében a flukonazol nem vagy jóval kevésbé hatékony, és az új, rendkívül drága gombaellenes szerek alkalmazását teszi szükségessé.
- ▶ Az eddig viszonylag ritka *Clostridium difficile* okozta hasmenések és súlyos pseudomembranosus colitisek száma az elmúlt mintegy 2 évben riasztóan növekedik, amelyek között vannak nehezen vagy alig kezelhető súlyos kórformák is.

Az antibiotikum-terápia fejlődése

Az antibiotikum-terápia fejlődését szintén több szempontból lehet megvizsgálni.

a) *Az antibiotikumok fejlesztése.* Az antibiotikum-fejlesztés 60 éve valamiféle versenyfutás a baktériumokkal. A versenyfutásban hol az antibiotikumok, hol a baktériumok álltak jobban.

Jelenleg úgy néz ki, hogy veszésre állunk.

Az 1980-as évek közepén úgy tűnt, hogy megfelelő mennyiségű és hatékonyságú antibiotikummal rendelkezünk a Gram-negatívok ellen, és a gyógyszergyártás a növekvő problémát okozó rezisztens Gram-pozitívok megjelenése miatt az ezek ellen ható antibiotikumok kutatására tette a hangsúlyt. Összességében azonban az antibiotikum-fejlesztés jelentősen visszaszorult, alapjában új hatóanyagcsoportú antibiotikum utoljára az 1990-es évek közepén jelent meg (linezolid). Az utolsó újonnan megjelent Gram-negatív-ellenes antibiotikum-csoport a fluorokinolon volt az 1980-as évek első felében, azóta csak egy tetracyclin-derivátum, a glycylcyclin közé tartozó tigecyclin került a piacra. Jelenleg nincs hír egyetlen olyan fejlesztés alatt álló antibiotikumról sem, amely a belátható jövőben a klinikai gyakorlatba bevonulna. De nemcsak az újabb Gram-negatívok elleni antibiotikumok hiányoznak, hisz megoldatlan például a multidrug rezisztens *Mycobacterium*-infekciók vagy egyes régiókban a malária kezelése. Az antimikrobás hatású vegyületek fejlesztésének kérdése állandó témája konferenciáknak, szakmai társaságoknak és gyógyszerhatóságoknak. Nem tudni jelenleg, születnek-e hatékony intézkedések az antibiotikum-fejlesztés meggyorsítására, de ha így is van, tudomásul kell vennünk, hogy a növekvő bakteriális rezisztencia ellenére

a jelenleg már évtizedek óta használt antibiotikumokkal lehet majd kezelni a betegeket az elkövetkezendő 10 évben.

b) *Bár 60 éve alkalmazzuk az antibiotikumokat, antibakteriális hatásuk jobb megismerésére csak az utolsó 20 évben került sor.* Egyértelművé vált, hogy az antibiotikumok klinikai hatékonyságát az antibiotikum-koncentráció nagysága, illetve időbeli lefutása és a kórokozó érzékenységét jelző MIC-érték (minimális gátló koncentráció) aránya határozza meg. Ezt kvantitatív módon meg lehet határozni, és terápia során a hatás optimalizálásához el-érendő célértékként lehet használni. Kiderült másrészt, hogy az egyes antibiotikum-csoportok baktériumokra gyakorolt farmakodinámiai hatása is különböző. A célérték biztosításával optimalizálni lehet a hatékonyságot, és minimálisra lehet csökkenteni a rezisztencia indukálását (6).

Az aminoglikozidok antibakteriális hatását a csúcskoncentráció/MIC arány (C_{max}/MIC) jellemzi (célérték: 8–10). Ezt úgy tudjuk biztosítani, hogy az aminoglikozid teljes napi dózist egy alkalommal, 30–60 perces infúzióban adjuk be.

A béta-laktámok hatékonyságát annak az időtartamnak a hosszával lehet jellemezni (a dozírozási időtartam százalékában kifejezve), ameddig az antibiotikum koncentrációja magasabb a MIC-értéknél. Célérték: T40. A többnyire gyorsan eliminálódó béta-laktámok esetében ezt úgy lehet biztosítani, hogy a teljes napi dózist legalább 3–4 alkalomra osztva adjuk be. Súlyos infekciókban célszerű az antibiotikumokat 3–4 órás időtartamú infúzióban beadni.

A fluorokinolonok klinikai hatékonyságát az antibiotikum-expozíciót jellemző szérumszint koncentráció görbe alatti területének és a kórokozó MIC-értékének hányadosa (AUC/MIC) határozza meg. Célérték: Gram-pozitív kórokozó esetében legalább 30, Gram-negatívok esetében legalább 125. Ennek biztosításához súlyos infekciókban az adható maximális dózis alkalmazása szükséges.

Természetesen a mindennapi klinikai gyakorlatban a kórokozók nem mindig izolálhatók, és a MIC-értékeket, illetve az antibiotikumok szérumszint koncentrációját sem határozzuk meg rutinszerűen. Ugyanakkor súlyos infekciók kezelésében törekedni kell a fenti elvek betartására: például aminoglikozid-kezelés során meghatározható az izolált kórokozó MIC-értéke és az antibiotikum csúcskoncentrációja is. A többi antibiotikum-csoport esetében a koncentráció/MIC arány jelentősége nem ennyire világos.

c) *A klinikai vizsgálatok és tapasztalatok alapján megfogalmazhatóvá váltak az antibiotikum-terápia alapelvei általában és súlyos infekciókban egyaránt.* Egyértelművé vált, hogy a klinikai kép súlyosságával arányban megfelelően nagy dózisú antibiotikum-dózisokra van szükség és egy jól reagáló infekció esetén a terápia időtartamát 5–7 napra kell lerövidíteni. Ez alól csak néhány speciális eset a kivétel (pl. endocarditis, osteomyelitis).

Különösen fontos, hogy tisztázódtak a súlyos infekciók kezelésének alapelvei (7):

- ▶ az adekvát antibiotikum-kezelést a diagnózis megállapítását követő 1 órán belül meg kell kezdeni, mert az

inadekvát vagy későn elkezdett terápia dokumentáltan csökkenti a túlélés esélyeit,

- ▶ a terápia megkezdése előtt hemokultúrát, illetve releváns mintát kell venni mikrobiológiai vizsgálatra,
- ▶ az empirikus terápiát a helyi kórokozóspektrum és rezisztenciaviszonyok ismeretében kell megválasztani,
- ▶ a kezelést a beteg állapotának javulásával és/vagy a kórokozó és érzékenységeinek birtokában egyszerűsíteni lehet, illetve kell,
- ▶ a farmakodinámiás szempontból optimálisnak tartható dózizálás fokozza a klinika hatékonyságot, kevesebb mellékhatást okoz, csökkenti a rezisztencia indukálásának valószínűségét, és kisebb költségekkel jár,
- ▶ a terápia időtartamát a lehető legrövidebbre kell csökkenteni, nem komplikált, kezelésre jól reagáló infekció esetén 5-7 napra.

A klinikai mikrobiológiai diagnosztika fejlődése

A klinikai mikrobiológiai diagnosztika épp olyan fejlődésen ment keresztül, mint a képalkotó eljárások vagy endoszkópos technika. Ennek taglalása mikrobiológus feladata, infektológus szemmel e fejlődés tendenciáit a következőképpen lehet röviden jellemezni.

a) *Jelentős mértékben fejlődött a kórokozók kimutatásának és identifikálásának metodikája.* A hagyományos módszereket kiegészítették a speciális detektálási eljárások (pl. direkt immunofluoreszcencia vagy újabban a FISH – fluoreszcens in situ hibridizáció) és a különböző DNS-alapú identifikálási módszerek. Különösen fontos a hemokultúra-vizsgálat megnőtt szenzitivitása, amit pl. jól demonstrál az a tény, hogy endocarditisben a vértenyésztes pozitivitása meghaladja a 90%-ot, vagy methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* bacteriaemia esetén az alapján lehet megítélni az adott antibiotikum hatékonyságának mértékét, hogy a hemokultúra a kezelés hányadik napján válik negatívvá.

b) *A diagnosztikai fejlesztések másik célja a mikrobiológiai diagnózis minél gyorsabb megállapítása.* A korai diagnózisnak igen nagy jelentősége lehet a korrekt terápia megválasztásában. Korai diagnózist tesz lehetővé az antigén-detektáláson alapuló *Legionella* vagy *Pneumococcus* gyorsesztesz, és a korszerű metodikák lehetővé teszik néhány kitüntetetten fontos mikroba (pl. MRSA) kimutatását. Természetesen gyors módszernek kell tekinteni a tapasztalt mikrobiológus által végzett Gram-festéssel készített kenet értékelését is.

A rezisztencia terjedésének kontrollálása és az antibiotikum-alkalmazás racionalizálása

„Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia növekedése olyan globális közegészségügyi probléma, amit sürgősen meg kell fékezni – ezt már felismerték az egészség-

ügyi szolgáltatók, egészségügyi hatóságok, kórházi vezetők és a társadalom is” kezdi a 700 oldalas „Antibiotic Policies” című, 2005-ben megjelent kézikönyv előszavát *Stuart. B. Levy* (8). Az optimista hangvételű mondat igazsága azonban messze nem annyira globális, mint a bakteriális rezisztencia.

Hasonlóan az előző részek szerkezetéhez, ez a kérdés is több szempontból vizsgálható.

a) *Antibiotikum-politika.* Az antibiotikum-politika (ami angolul policy és nem politics) azokat a tevékenységeket foglalja magába, amelyek célja az antibiotikum racionális alkalmazásának elérése. A tevékenység célja nem restriktív, hanem adekvát antibiotikum-használatra való ösztönzés, ami elősegíti a betegek jobb ellátását, a rezisztencia növekedésének mérséklését és a kiadások csökkentését. Az elmúlt 30 évben számos megközelítést próbáltak ki: antibiotikum-kérő lapok kitöltéséhez kötött alkalmazás, restriktív listák készítése, pozícióhoz kötött antibiotikum-rendelés, infektológus konzíliumhoz kötött rendelés stb. A tapasztalat alapján önmagában a restriktív csökkentés ugyan az antibiotikum-fogyasztást, de nem javítja a terápia minőségét. A restriktívot ezért intézményi szinten mindig kiegészíti az infekciós megbetegedések kezelésében jártas infektológus vagy egyes európai országokban a klinikai gyakorlattal is rendelkező klinikai mikrobiológus bevonása a betegek ellátásába. Ennek „metodikája” vagy szervezeti formája országonként a tradícióktól függően változó, de lényege azonos.

b) *Infekciókontroll.* Régi felismerés, hogy önmagában az antibiotikum-alkalmazás befolyásolása nem elegendő a rezisztenciakérdés megoldására, hiszen hiába csökkentjük egy antibiotikum alkalmazását, ha nem kontrolláljuk a rezisztens baktériumok terjedését. A modern kórházi infekciókontrollnak természetesen nemcsak a szigorú értelemben vett higiénés rendszabályok betartását, illetve feltételeinek megteremtését kell biztosítani, hanem figyelni kell az aktív nosocomialis surveillance segítségével a nosocomialis infekciók számának alakulását, kórházi endémiák, epidémiák felbukkanását.

E két, mára már teljesen összefonódó tevékenység, az antibiotikum-politika és infekciókontroll tudja valamilyen nyire fékezni a rezisztencia terjedésének mértékét. Alapjában három információforrás határozza meg a tennivalókat: az antibiotikum-fogyasztás adatai, a mikrobiológiai tenyésztések eredménye és a klinikumból érkező adatok (elsősorban a nosocomialis infekciók száma). Mindezek alapján lehet például dönteni arról, hogy szükséges-e felvételi szűrés MRSA-ra, vagy zajlik-e *Clostridium difficile* okozta hasmenés járvány egy osztályon, vagy az ESBL-termelő baktériumok nagy száma miatt szükség van-e bizonyos antibiotikum csoportok (elsősorban kefalosporinok) visszafogott alkalmazásra vagy sem.

Új kihívások – személyes véleményként

Az infektológia szerteágazó orvosi diszciplína, melyben az új kihívást nemcsak a patofiziológiai folyamatok

jobb megismerése, a több információt adó diagnosztikus eljárások tökéletesedése és a terápiás lehetőségek hatékonyságának növekedése jelenti, hanem a folyamatosan megjelenő új problémák megoldása is. Új problémák, azért, mert az infekciókat a változó világ változó tulajdonságokkal rendelkező vagy újonnan megjelenő mikroorganizmusai okozzák. Jól ismert új kihívás volt a HIV megjelenése, vagy az lesz az esetleg kialakuló pandémiás influenzavírus kialakulása.

Hazai viszonyaink között az igazi kihívást nem az infektológia hatalmas felkészültséget, anyagi ráfordítást igénylő problémáiban látom. Az igazi kérdés, hogy mikor fogja megérteni a magyar orvostársadalom, hogy az infektológia és a diagnosztikus háttér meghatározó részét képező klinikai mikrobiológia milyen mértékű fejlődésen ment át az elmúlt évtizedekben, és mikor lesz képes arra, hogy befogadja és integrálja a betegellátásba az infektológiai szaktudást. Az infekciós kórképekhez sem lehet ma ugyanúgy hozzáállni, mint 20-30 évvel ezelőtt, és például

jelentősen túljutottunk azon, különösen súlyos infekciók kezelése esetén, hogy a terápiát a megszokás irányítsa. Kérdés, hogy az infekciós kórképek szakszerűbb ellátása nélkül hogyan birkózik meg a magyar egészségügy az egyre nagyobb számú súlyos infekcióval, a növekvő rezisztencia miatt rohamosan emelkedő költségekkel anélkül, hogy a morbiditás és mortalitás növekedne.

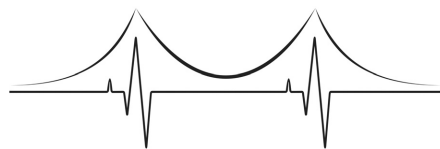
Örömmel fogadtam a felkérést, hogy megkíséreljem az Orvosképzés hasábjain a modern infektológia kihívásait röviden áttekinteni. Úgy gondolom, ez a Szerkesztőség infektológia iránti érdeklődését és elkötelezettségét bizonyítja. Új szemléletű orvsgenerációhoz megfelelő graduális és posztgraduális képzés (is) szükséges.

Remélem ezért, hogy szemben a most végrehajtott curriculum-változtatással, a következő rendben az eddigieknél nagyobb szerepet kap az infektológia, mert az infekciók kezelése egyre nagyobb szakértelmet kíván, és akármilyen paradoxnak tűnik, egyre több lesz az infekciós megbetegedés.

Irodalom

1. Blázquez J: Hypermutation as a factor contributing to the acquisition of antimicrobial resistance. *Clin Inf Dis* 2003; 37:1201-9.
2. Avdic E, Cosgrove SE: Management and control strategies for community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:1463-79.
3. Nagy E, Terhes G: Javasolt infekciókontroll intézkedések a *Clostridium difficile* terjedésének megakadályozására. *Infektológiai és Klinikai Mikrobiológia* 2008; 15:48-61.
4. Országos Epidemiológiai Központ. Évi jelentés. www.oek.hu
5. Lodise TP, Graves J, Evans A, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3315-206.
6. Scaglioni F, Paraboni L: Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:294-301.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
8. Gould IM, van der Meer JW: *Antibiotic policies*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2005.

H I R D E T É S



Semmelweis Egyetem – Debreceni Egyetem

Kardiológiai Kötelező Szinten Tartó Továbbképző Tanfolyam

2009

A tavalyi évhez hasonlóan, 2009-ben a Semmelweis Egyetem és Debreceni Egyetem közös szervezésében kerül megrendezésre a kardiológiai kötelező szinten tartó tanfolyam valamennyi hazai orvos-egyetem előadójának részvételével.

A tanfolyam a neminvaszív és invazív szakemberek, valamint intenzív betegellátással foglalkozó kollégák számára is számos hasznos információt nyújthat és a résztvevők három napon keresztül a kardiológiai különféle szakterületeit érintő előadásokban ismerhetik meg a legújabb lehetőségeket és döntési stratégiákat.

A **kardiológusok** számára kötelező tanfolyam (OFTEX: SE-TK/2009.II/00382), idén a **belgyógyász és háziorvos** (OFTEX: SE-TK/2009.II/00474) kollégák számára **kötelezően választható akkreditált képzés** lett.

A képzésről bővebb információ, a beleértve a részletes programot is a klinika honlapján szerezhető be a oktatás menüpontja alatt.

A TANFOLYAM ELNÖKE:	Dr. Merkely Béla, az MTA doktora igazgató, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
A TANFOLYAM TÁRSELNÖKE:	Dr. Édes István, az MTA doktora igazgató, egyetemi tanár Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet
TUDOMÁNYOS INFORMÁCIÓ:	Dr. Szelid Zsolt, Ph.D. Egyetemi tanársegéd Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ 1122 Budapest, Városmajor u. 68. Tel.: 458-6810, 458-6840, Fax.: 458-6842 E-mail: tovabbkepzes@kardio.sote.hu
TECHNIKAI INFORMÁCIÓ:	Miklósi Ferenc Convention Budapest Kft. H-1461 Budapest, Pf.: 11. Tel.: (061) 299-0184, (061) 299-0185, Fax: (061) 299-0187 e-mail: convention@convention.hu web: www.convention.hu
A TANFOLYAM IDŐPONTJA:	2009. szeptember 10-12.
A TANFOLYAM HELYSZÍNE:	Európa Kongresszusi Központ, Budapest 1021 Budapest, Pálos u.

Invazív gombafertőzések

Invasive fungal infections

Sinkó János

ÖSSZEFOGLALÁS Az invazív mycosisok súlyos infekciós kórképek, melyek jelentős morbiditást és mortalitást okoznak egyes, kockázati csoportokba sorolható betegek körében. A megbetegedések többségéért Candidák és Aspergillusok felelősek, figyelmet érdemel azonban a ritkábban előforduló cryptococcosis, mucormycosis és Pneumocystis-infekció is. Az utóbbi másfél évtizedben az invazív gombafertőzések kimutatásának lehetőségei bizonyos mértékben bővültek, egyidejűleg sor került a diagnosztikus kritériumok pontosabb meghatározására is. A legdinamikusabb fejlődést az antifungális fegyvertár tekintetében tapasztalhattuk. Több olyan új vegyület került forgalomba, melynek pontos helye a terápiában jelenleg is intenzív kutatások és szakmai viták tárgya. Az alábbiakban a leggyakrabban előforduló invazív gombafertőzések klinikai jellegzetességeit, a diagnosztika napjainkban alkalmazható eszközeit és a terápia alapelveit foglaljuk össze.

KULCSSZAVAK invazív mycosis, aspergillosis, candidiasis, antifungális terápia

SUMMARY Invasive mycoses are serious infections affecting specific risk groups of patients and causing substantial morbidity and mortality among them. Most prevalent are the diseases caused by *Candida* and *Aspergillus* species, however, the importance of more rarely occurring mycoses, like cryptococcosis, mucormycosis and Pneumocystis infections should not be disregarded either. Within the past fifteen years some progress has been made in the field of diagnostic methods and more exact criteria of mycoses have been defined. Even greater advancement has been achieved regarding the antifungal armamentarium. Following the registration of several novel compounds their accurate place in therapy remains a subject of intense research and debates. Here the clinical presentation of the most widespread invasive fungal infections is reviewed. Present diagnostic tools and basic principles of therapy are discussed.

KEY WORDS invasive mycosis, aspergillosis, candidiasis, antifungal therapy

Fővárosi Egyesített
Szent István és
Szent László Kórház,
I. Belgyógyászat –
Hematológiai Osztály

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Sinkó János
1097 Budapest,
Gyáli u 5-7.
e-mail: jsinko@freemail.hu

A mikroszkopikus gombák és az emberi szervezet kölcsönhatása számos, eltérő megbetegedés kialakulásához vezethet; ezek egy része nem fertőzés, inkább immunpatológiai jellegű kórkép. Ami a valódi infekciókat illeti, felszínes és mélybe terjedő mycosisokat különböztethetünk meg. Az előbbieket a nyálkahártya, bőr vagy bőrfüggelékek megbetegedései. Néha nehezen befolyásolhatóak, és hajlamosak lehetnek a kiújulásra, mégsem okoznak életveszélyes tüneteket. Ide sorolható az oropharyngealis candidosis, a *Candida* okozta vulvovaginitis vagy az onychomycosis. A fentiekkel ellentétben, a mély, azaz invazív mycosisok jellemzője a parenchymás szervek gomba okozta inváziója és a szöveti szintű károsodás. A folyamat súlyos, a szervek működési elégtelenségéhez ve-

zethet, nemritkán halálos lehet. Példaként említhetjük az akut hematogén, disszeminált candidiasist vagy az akut invazív tüdő-aspergillosist. Esetenként a kórokozó a véráram útján tovaterjedhet (fungaemia) és további szervekben metasztatikus gócokat hozhat létre (disszemináció). Invazív gombafertőzés csak bizonyos, a szervezet védekezőképességét rontó rizikótényezők fennállása esetén jön létre. Kivételt képeznek egyes, speciális földrajzi régiókhoz – elsősorban az amerikai kontinenshez – kötődő endemiás mycosisok. Ezek okozói ép immunrendszerű személyeket is megbetegíthetnek, hazánkban azonban nem fordulnak elő. A mára százezres nagyságrendben ismertté vált gombafajoknak csak töredék hányada képes emberben betegséget okozni. A kórképek többségének kialaku-

Rövidítések

TNF: tumornekrózis faktor
G-CSF: granulocytá-kolónia stimuláló faktor
HEPA: high efficiency particulate air, nagy hatékonyságú levegőrészecske szűrő
GVHD: graft-versus-host betegség

1. táblázat

Invazív gombainfekciókban alkalmazható antifungális szerek		
VEGYÜLET	ALKALMAZÁS	KORLÁTOZÓ TÉNYEZŐK
Amphotericin B (deoxycholat)	Lázás neutropenia empirikus antifungális terápiája. Invazív candida infekciók. Cryptococcosis	Jelentős toxicitás: hidegrázás, láz, veseelégtelenség, elektroliteltérések. <i>C. lusitaniae</i> , <i>A. terreus</i> : rezisztensek.
Amphotericin B kolloid diszperzió	Lázás neutropenia empirikus antifungális terápiája. Invazív Candida-infekciók. Ha a deoxycholat vegyület mellett súlyos toxicitás lép fel.	Invazív aspergillozisban nem javasolt. <i>C. lusitaniae</i> , <i>A. terreus</i> : rezisztensek.
Amphotericin B lipid komplex	Invazív candida és aspergillus infekciók. Cryptococcosis. Ha a deoxycholat vegyület mellett súlyos toxicitás lép fel.	<i>C. lusitaniae</i> , <i>A. terreus</i> : rezisztensek.
Liposzomális amphotericin B	Invazív Candida- és Aspergillus infekciók. Cryptococcosis. Lázás neutropenia empirikus antifungális terápiája. Ha a deoxycholat vegyület mellett súlyos toxicitás lép fel.	<i>C. lusitaniae</i> , <i>A. terreus</i> : rezisztensek.
Fluconazol	<i>C. albicans</i> és fluconazol-érzékeny non-albicans Candidák okozta infekciók kezelése és megelőzése. Cryptococcosis szekvenciális terápiája.	<i>C. krusei</i> : természetes rezisztencia. <i>C. glabrata</i> : dóziszfüggő érzékenység vagy rezisztencia. Gyógyszer-interakciók.
Itraconazol	Krónikus Aspergillus-infekciók?	Kedvezőtlen farmakokinetika (kapszula). Gyógyszer-interakciók.
Voriconazol	Invazív aspergillozis. Invazív Candida-infekciók (fluconazol-rezisztens, voriconazol-érzékeny species).	Gyógyszer-interakciók. Bőr-, máj, idegrendszeri és vizuális mellékhatások előfordulhatnak. <i>C. glabrata</i> , <i>Aspergillus</i> spp.: szerzett rezisztencia lehet.
Posaconazol	Invazív gombainfekciók megelőzése (akut leukaemia, GVHD). Invazív aspergillozis második vonalbeli kezelése.	Csak per os kiszerelés. <i>C. glabrata</i> , <i>Aspergillus</i> spp.: szerzett rezisztencia lehet.
Caspofungin	Invazív Candida-infekciók. Invazív aspergillozis második vonalbeli kezelése. Lázás neutropenia empirikus antifungális terápiája.	Szerzett rezisztencia lehet.
Anidulafungin	Invazív Candida-infekciók (nem-neutropeniás betegek).	Szerzett rezisztencia lehet.

lásáért Candidák és Aspergillusok felelősek. A ritkábban előforduló invazív mycosisok (cryptococcosis, mucormycosis, Pneumocystis-infekció) felismerése ugyanakkor az érintett beteg sorsát tekintve életmentő lehet.

Az utóbbi egy-másfél évtized során az invazív gombafertőzések mind nagyobb hangsúlyt kapnak a medicina-ban. Ennek magyarázatául az alábbi tényezők szolgálnak:

- Úgy tűnik, hogy egyes betegcsoportokban gyakoriságuk növekszik, a nosocomialis fertőzést okozó mikrobák körében fontosságuk felértékelődött, a kialakuló fertőzések kórképek halálozási aránya pedig igen magas (1, 12).
- Jelentős előrelépés történt a hajlamosító tényezők megértése és az infekciók diagnosztikus kritériumainak egységes megfogalmazása terén (2)
- A gombaellenes szerek korábban szegényes fegyvertára rohamléptekkel bővül (1. táblázat), ennek nyomán számos kérdés merül fel azok hatékony és ésszerű felhasználása tekintetében.

A következőkben az invazív mycosisok diagnosztikájának, kezelésének és megelőzésének néhány aktuális kérdését foglaljuk össze.

Invazív Candida-infekciók, candidaemia

A Candidák a sarjadzógombák közé tartoznak, a ma ismert mintegy 160 fajuk közül alig néhány képes az embert

megbetegíteni. A kórképek többségét *Candida albicans* okozza, de különféle szelekciós tényezők hatására egyre több helyen észlelik egyéb non-albicans Candidák, így a *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* és más fajok előretörését.

Az invazív candidosishoz vezető történések sorozata **kolonizációval** kezdődik. A kolonizáció a fertőzés előfeltétele, a szisztémás infekció kialakulásának kockázata a kolonizáció mértékével arányosan nő, kezelést a kolonizált állapot önmagában mégsem indokol. Az előbbiekkal ellentétben rendszerint előzetes kolonizáció nélkül lép fel a *Candida parapsilosis* okozta szisztémás infekció. Ez a kórházi gombafertőzés prototípusa, melynek során a kórokozó főként az egészségügyi személyzet kezéről, a kezelés során használt eszközökről, illetve a másik betegről közvetlenül jut az érintett személyhez.

Bizonyos feltételek együttes megléte esetén az epithelialis sejtekhez való adhéziót követően a Candida behatol a szövetekbe, azaz **invazív** válik. A kórokozó megbetegítő képességén túl (virulencia), ezt a folyamatot segíti elő a biológiai barrierék (bőr, bényálmagyhártya) károsodása, a szövetek kiterjedt roncsolódása (trauma, műtét) és a celluláris immunműködés (macrophagok, neutrophilek, T-lymphocyták) zavarai. A sarjadzógomba jelentős adhéziós képességgel rendelkezik a szervezetbe beültetett műanyag eszközökhöz, így kanülökhöz és katéterekhez, ezen biofilmet képez. A fertőzött eszköz ezt követően szórási forrásává válhat.

A már említett **kockázati tényezők** miatt két, önmagában is heterogén populációt fenyeget invazív candidosis kialakulása. Az alkalmazott terápia hatására nagymértékben immunszupprimált onkológiai, hematológiai, szerv- és őssejttranszplantált betegek alkotják az érintettek egyik csoportját. A másik körbe különféle, súlyos alapbetegség miatt hospitalizált, így politraumatizált, intenzív osztályon kezelt, kiterjedt hasi műtéten átesett, égett személyek, valamint a koraszülöttek tartoznak.

A leggyakrabban kialakuló klinikai kép a **véráramfertőzés** (candidaemia), sepsisre jellemző klinikai képpel vagy a nélkül. Hematogén szóródás révén több, nem szomszédos szerv is megfertőződhet. A kialakuló fertőzések prognózisa még időben megkezdett, specifikus terápia esetén is kedvezőtlen, a halálozás 30–50% körüli (3, 4).

Speciális kórkép a hematológiai betegek **krónikus disszeminált candidiasisa**, mely a májban, lépben és vesében multiplex tályogképződéssel jár, ezért hepatosplenicus candidiasisnak is nevezik. Tüneteinek kialakulásában immun-rekonstitúciós szindróma játszik szerepet (5).

A szisztémás Candida-infekciónak **nincsenek specifikus tünetei és jelei**, ezért a diagnózis időben történő felállítására nem könnyű. A klinikai képet láz vagy hypothermia, nem-neutropeniás betegben leukocytosis, illetve a különböző súlyosságú sepsisre utaló tünetek jellemzik. A folyamat antibakteriális szerekre természetesen nem reagál. Esetenként aspecifikus, maculopapulosus kiütés jelenik meg a bőrön, a szemfenék vizsgálata során puha góccok jelenléte igazolódik.

Invazív Candida-fertőzés gyanújakor a diagnosztika alapja a **hemokultúra**. Ha lehetséges, el kell végezni a gyanúsítást elváltatás biopsziáját. Ritkábban alkalmazható módszer a szervezet egyéb, normális esetben steril helyeiről történő mintavétel (liquor, ízületi folyadék, mély szövetminta). Ha ezekből az anyagokból Candida tenyészik ki, az mindig kórosnak tekintendő, és gombaellenes terápiát tesz szükségessé. A hemokultúra 50–90%-os biztonsággal jelzi a szisztémás fertőzést, a minták sterilítése tehát nem zárja ki azt (6, 7). A fentiekkel szemben a torokváladékból, köpetből, székletből kimutatott sarjadzógomba legfeljebb kolonizációra utal, a folyamat invazivitásáról információt nem ad.

A tenyésztéses vizsgálathoz elválaszthatatlanul hozzátartozik a kimutatott gomba **speciesszintű azonosítása**. A *Candida albicans*, *Candida glabrata* vagy *Candida krusei* okozta fertőzés egymástól való elkülönítése alapvetően befolyásolja a választandó terápiát (8). Az izolált törzs antifungális szerekkel szembeni érzékenységének meghatározására elsősorban az előzményben szereplő gombaellenes kezelés, terápiarezisztens fertőzés vagy tervezett gyógyszerkezelés esetén indokolt (9). A nem tenyésztéses mikrobiológiai módszerek specifikus (mannan) vagy panfungális (1,3-béta D-glukán) antigének, továbbá antitestek (antimannan), illetve nukleinsav kimutatásán alapulnak. Pontos értéküket további klinikai vizsgálatokban kell meghatározni. A parenchymás szervek érzékenységének kimutatásában fontos szerepet játszanak a képkeltő vizsgálatok.

A jelenleg rendelkezésre álló diagnosztikus eszköztár teljesítőképessége korlátozott, ezért a betegek egy részé-

ben, körültekintő kockázatelemzés után, a gombainfekció alapos gyanúja is a kezelés megkezdésének indikációját jelenti (10). Ez elsősorban az intenzív osztályon kialakult, antibiotikumra nem reagáló sepsis miatt kezelt populációra vonatkozik.

A kockázat meghatározásában az alábbi tényezőket kell figyelembe venni:

- Milyen gyakorisággal fordul elő az adott centrumban invazív Candida-infekció (-incidencia)?
- Milyen specioseket izoláltak a korábban ott ápolott betegek közül (non-albicans speciosek aránya)?
- Kolonizált-e a beteg Candidával, esetleg több különböző testtájékon ugyanazzal a speciessel?
- Kimutatható-e a hajlamosító tényezők valamelyike: (hasi) sebészeti beavatkozás, pancreatitis, előzetes antibiotikum-kezelés, intravasculáris eszköz, veseelégtelenség vagy dialízis, parenterális táplálás, szteroid vagy immunszuppresszív terápia?

A felsoroltak a döntéshozatal mechanizmus alapjait illusztrálják. A jelenleg rendelkezésre álló algoritmusok pozitív prediktív értéke messze elmarad az elvárhatótól, alkalmazhatóságuk nagymértékben függ a candidaemiák incidenciájától.

Invazív candidiasisban az **adekvát terápia** azonnali megkezdése életmentő. A terápiás késlekedés és a mortalitás összefüggését egyértelműen igazolták (11). Minden Candida okozta véráram-infekció kezelése kötelező, ennek elmulasztása szövődmények kialakulásával fenyeget. Ilyen lehet a későbbi időszakban fellépő osteomyelitis, endocarditis vagy meningitis.

Ha a kórokozót sikerült izolálni, az antifungális kezelést célszerűen alkalmazhatjuk.

Candida albicans, *Candida tropicalis* és *Candida parapsilosis* véráram-fertőzések esetén a fluconazol megfelelő választás. *Candida glabrata* vagy *Candida krusei* izolálásakor echinocandint (caspofungin, anidulafungin) vagy amphotericin B-t kell alkalmazni. Ha a beteg az amphotericin B mellékhatásait nem tolerálja, vagy egyéb, potenciálisan nefrotoxikus szereket is kap, az alapvegyület lipid formulációira kell áttérni. A *C. parapsilosis* echinocandinokkal, a *C. lusitaniae* amphotericinnel szemben csökkent érzékenységgel lehet. Ha a gomba azonosítása még folyamatban van, biztonságosabb a kezelést a szélesebb spektrumú szerek (echinocandinok, amphotericin B) valamelyikével elkezdni. Ha később a vizsgálatok fluconazol-érzékeny gomba jelenlétét igazolják, a terápia szekvenciálisan módosítható. A voriconazol széles spektrumú triazol-vegyület, mely hat a fluconazol-rezisztens speciosekre is. Mivel egyes speciosekból, így *C. glabrata*-ban, valamennyi azolvegyülettel szemben szerzett rezisztencia alakulhat ki, Candida-infekciókban a voriconazol alkalmazása megfontolást igényel. Érzékenységet bizonyító mikrobiológiai lelet birtokában olyan betegek esetében előnyös, akiknél fluconazol-rezisztens species okozta fertőzés miatt tartós, orális kezelés szükséges. Az intravasculáris műanyag eszközöket (vénás kanül) el kell távolítani, különösen, ha a kórokozó *Candida parapsilosis*. Az új kanült az eredetivel eltérő pozícióba kell beültetni. A szisztémás gombaellenes kezelést az fertőzés tü-

neteinek megszűnése után, illetve az utolsó pozitív hemokultúra időpontját követően még 14 napig kell folytatni.

A candidaemia kezelésében a jövő lehetőségei közé tartozik a hősokk protein elleni monoklonális antitest (efungumab) kombinációban történő alkalmazása.

Invazív aspergillosis

Az *Aspergillusok* ubikviter fonalasgombák, melyek számos emberi megbetegedés kialakulásában szerepet játszhatnak. A kórképek egyik heterogén csoportját az allergiás reakciók és neminvazív fertőzések alkotják. Ide soroljuk az aspergillomát és saprophyticus sinusitist, továbbá az allergiás bronchopulmonalis aspergillosist, az extrinsic allergiás alveolitist és az allergiás (eosinophil) sinusitiseket. A gomba antigénje szerepet játszhat az asthma bronchiale egyes eseteinek kialakulásában vagy súlyosbodásában.

A fentiekben felsorolt krónikus folyamatokkal szemben az **invazív aspergillosist** általánosságban a heveny lefolyás, a szerveken, szöveteken belüli gyors tovaterjedés, disszemináció és jelentős arányú letalitás jellemzi. A kórokozó rendszerint *Aspergillus fumigatus* vagy *A. flavus*, de beszámoltak ritkább specierek (*A. terreus*, *A. nidulans*) okozta fertőzésekről is. Az érintett betegek többségében jól meghatározott **hajlamosító tényezők** mutathatók ki. Korábban legnagyobb gyakorisággal allogén haemopoieticus őssejt átültetés után, akut leukaemiásokban és szervtranszplantáltakban fordult elő. Az utóbbi években vált ismertté, hogy más kockázati csoportba tartozó betegek körében, így intenzív osztályon géppel lélegeztetettekben, krónikus obstruktív légúti betegekben és TNF α -antagonista szerekkel kezelt személyekben is számítani lehet megjelenésére.

Az esetek többségében az *Aspergillusok* a levegőben lebegő spórák belégzésével kerülnek az emberi szervezetbe, így elsősorban a felső és alsó légutak érintettek. Az **invazív pulmonalis aspergillosis** a heveny fonalasgomba-infekciók leggyakoribb megjelenési formája. Jellemzői a perivascularis terjedés, következményes tüdőinfarctusokkal, előrehaladott esetben pleuralis fájdalommal vagy haemoptoéval. Halálozási aránya különösen allogén haemopoieticus őssejt transzplantáció után igen magas (12). Biztos diagnózisa csak invazív mintavétellel (biopsiás mintából végzett szövettani vizsgálat és tenyésztés) állítható fel. Erre azonban különféle ellenjavallatok miatt gyakran nincs lehetőség. Nagy kockázatú betegeknél a szérumban **galactomannan antigén** rendszeres meghatározása és a **nagyfelbontású CT**-vizsgálat révén felvethető az infekció alapos gyanúja, mely egyben a terápia indikációját is jelenti (13). Elsőként választandó kezelésként korábban az amphotericin B-t javasolták, emellett azonban igen magas volt a letalitás (12). Javulás csak az új antifungális szerek megjelenésével következett be. Egy multicentrikus, randomizált vizsgálatban a voriconazol hatékonyabbnak és jobban tolerálhatónak találták, mint az amphotericin B deoxycholat formulációját (14). Egy másik tanulmány az egyéb terápiákra nem reagáló, vagy azokat nem toleráló, invazív aspergillosisban szenvedő bete-

gekben a caspofungin hatékonyságát igazolta (15). A fentiek értelmében – különösen a jobb túlélés és a kedvezőbb tolerancia miatt – első vonalbeli terápiaként voriconazol kell választani. A nem reagáló betegek részére caspofungin vagy az amphotericin B lipid formulációi közül az amphotericin B lipid komplex, liposzomális amphotericin B, ezen kívül még posaconazol javasolható. Az itraconazol *in vitro* hatékony ugyan, a kapszulás kiszerelés bizonytalan farmakokinetikai tulajdonságai miatt azonban súlyos, invazív aspergillosis kezelésére nem ajánlott. Esetismertetésekben több szerző számolt be az antifungális szerek kombinációinak sikeres alkalmazásáról. Randomizált tanulmányok híján, ezt a kezelési lehetőséget egyelőre experimentálisnak kellene tekinteni. Egyes mértékadó ajánlásokban viszont már megtalálhatjuk a mentő terápia egyik opciójaként (16). Fontos megértenünk, hogy az invazív aspergillosis gyógyhajlamát a terápiánál nagyobb mértékben befolyásolja a beteg **immunstátusának** alakulása. Elhúzódó neutropenia, krónikus graft-versus-host betegség (GVHD) miatt alkalmazott nagyfokú immun-suppresszió esetén a kezelés csaknem minden esetben kudarcra végződik. Egyes esetekben (érbetörés veszélye, reziduális aspergillosis a tervezett újabb kemoterápia előtt) a folyamat sebészi megoldása is szükséges lehet. A **krónikus nekrotizáló pulmonalis aspergillosis** patomechanizmusát és lefolyását tekintve az akut invazív pneumonitis és az allergiás bronchopulmonalis folyamat között helyezkedik el. Az érintett betegek nem vagy csak kisebb mértékben immunuszupprimáltak. A klinikai kép idült, senyvesztő betegségekre jellemző (pseudotuberculosis). A folyamatban granulomás gyulladás, cavitatio, abscessus és aspergillomaképződés elemei keveredhetnek. A kezelés hosszadalmas, gyors javulásra pedig ritkán lehet remény. A betegek többsége ennek ellenére kedvezően reagál amphotericin B deoxycholat és lipid formulációi, valamint itraconazol adására (17). Az újabb antifungális szerek hatékonyságának megítélése további vizsgálatokat igényel. Az immunfunkciók javítására interferon-gamma adását javasolják. A körülírtan elhelyezkedő necrosisok és a haemoptoe műtétet igényelhetnek.

Akut invazív Aspergillus-rhinosinusitis csaknem kizárólag súlyosan immunhiányos – akut leukaemiás, súlyos aplasticus anaemiás, allogén őssejt transzplantált – betegekben fordul elő. A destruktív melléküreg folyamat gyakran terjed át a környező anatómiai régiókra, így az orbitára, a kemény szájpadra és a koponyaalapra. Hagyományosan a necroticus szövetek radikális műtéti eltávolítását és szisztémás gombaellenes terápiát (amphotericin B és lipid formulációi) javasoltak. Egyes megfigyelések azonban arra utalnak, hogy a sebészi beavatkozás neutropeniás betegeknél növeli a halálozást (18). Egy nem randomizált tanulmány kapcsán akut leukaemiában vagy súlyos aplasticus anaemiában szenvedő betegek invazív Aspergillus-rhinosinusitisét kezelték voriconazzal, ugyanakkor műtétet nem végeztek. Az eredményeket a historikus kontrollal vetették össze. Ez utóbbi során a betegek amphotericin B-t, illetve itraconazolot kaptak, egyes esetekben radikális sebészi reszekcióval kiegészítve. Voriconazol-terápia mellett a túlélés lényegesen kedvezőbb volt (69, illetve 38%) (19).

Az **agyi aspergillosis** a légúti infekció távoli szövődésének, megjelenési formái két csoportra bonthatók. Egyes esetekben képződményekkel solitaer vagy multiplex tályogképződés, máskor hypodensitást okozó infarctus mutatható ki. Az érintett betegek rendszerint jelentősen immunszupprimáltak, a kórelőzményben malignus hematológiai betegség, szolid szerv-, illetve őssejt-transzplantáció szerepel. Ritkán ép immunrendszerű személyben, idegsebészeti beavatkozás szövődéséül is kialakulhat agyi aspergillosis. A kórkép lehetőségét a rizikófaktorok és fokális neurológiai tünetek alapján lehet felvetni. A gyanút az agyállomány CT-, illetve MR-vizsgálata erősíti meg. Biztos kórisme csak idegsebészeti beavatkozás (biopsia, abscessus drenázs) kapcsán nyert minta szövettani/mikrobiológiai vizsgálatával állítható fel. Az agyi aspergillosis halálozási aránya igen magas. A kezelés egyik pillére a nekrotikus szövetek, illetve a fertőzött implantátumok, idegen anyagok lehetőség szerinti eltávolítása. Fennálló vérzeshajlam vagy a tályog lokalizációja miatt az idegsebészeti műtét sokszor ellenjavallt. A gyógyszeres terápiában nagy dózisú liposzomális amphotericin B-nek (20), újabban pedig voriconazolnak (21) van fontos szerepe.

Az aspergillosis a fentiekén kívül kisebb gyakorisággal számos egyéb szervben is megjelenhet. A gastrointestinalis rendszer, a csontok, a szív és érrendszer infekciói nagy diagnosztikus és terápiás nehézséget jelentenek. A sok szervet érintő, **disszeminált infekció** súlyosan immunhiányos állapotban alakul ki, így csaknem mindig halál kimenetelű.

Invazív cryptococcosis

Cryptococcus neoformans okozta infekció olyan személynél fordul elő, akinél az alapbetegség, daganatellenes vagy immunszuppresszív terápia a T-sejtes immunválasz rendellenességéhez vezet. Ilyen jellegű immundefektus mutatható ki HIV-fertőzöttekben, egyes malignus lymphomákban, purinanalog citosztatikus szerek (fludarabin) adását követően vagy monoklonális antitest (alemtuzumab) alkalmazása kapcsán, illetve transzplantált betegek kezelésében használatos immunválasz gátló vegyületek szedésekor. A gomba meningitist, pneumonitist, véráram-infekciót, ritkábban bőr-, csont- vagy ízületi fertőzést okoz.

A kórokozó vérből, liquorból vagy egyéb steril mintából kitenyészthető, illetve biopsziás mintából kimutatható. Ha a liquorban direkt mikroszkópiával (tusfestés) *Cryptococcus* jelenléte igazolódik vagy a latex-agglutinációval végzett antigénmeghatározás pozitív eredményt ad, a lelet önmagában is diagnosztikus értékűnek kell tekinteni. Ha bármely egyéb mintából *Cryptococcus* tenyészik ki vagy a szérumban antigén-pozitivitást találunk, a liquor vizsgálata kötelező.

Meningitisben, illetve egyéb súlyos szisztémás cryptococcus-infekcióban amphotericin B, alternatívaként annak lipid formulációi adhatók (22). Ha a beteg állapota stabilizálódott és a liquor sterilé vált, szekvenciálisan fluco-

nazolra lehet áttérni. A voriconazol és posaconazol *in vitro* hatékonyak, a caspofungin hatástalan *Cryptococcus*okkal szemben.

Konzervatív terápiára nem reagáló extrameningealis cryptococcosisban a fertőzött szövetek műtéti eltávolítása indokolt. A cryptococcosis megelőzésére tartós fluconazol profilaxist ajánlanak.

Zygomycosis (mucormycosis)

A *Mucorales* rendbe tartozó fonalas gombák (*Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*) által okozott invazív mycosis – az aspergillosishoz hasonlóan – a tartósan neutropeniás, valamint az őssejttranszplantált betegeket érinti. Fontos megjegyezni, hogy gyakrabban lép fel diabeteses ketoacidosisban és desferrioxamin-kezelés során is. Rhinocerebralis, pulmonalis, ritkábban gastrointestinalis, bőr- vagy lágyrészérintettséggel járó formában fordul elő. A disszeminált infekció számos szervet megbetegíthet. Általában igen rossz prognózisú infekció. Gyógyulási esélyt csak a fertőzött szövetek radikális műtéti eltávolítása, valamint amphotericin B lipid formulációinak nagy dózisban történő alkalmazása jelenti. A voriconazol és a caspofungin hatástalanok. A posaconazol *in vitro* hatékonynak mutatkozik a mucormycosis kórokozóival szemben, klinikai alkalmazhatóságáról még kevés információval rendelkezünk.

Pneumocystis jiroveci (carinii) infekció

A *P. jiroveci* (régébbi elnevezés szerint *carinii*) infekció – a cryptococcosishoz hasonlóan – T-sejtes immunhiányban szenvedő betegekben fordul elő. A tartós kortikoszteroid-kezelés növeli a megbetegedés kockázatát. A fertőzés az alsó légutakat érinti, diffúz, interstitialis pneumonitist, következményes légzési elégtelenséget okoz. Extrapulmonalis infekció rendkívül ritkán fordul elő – nyirokcsomókban, májban, lépben vagy csontvelőben. Pneumonitis esetén a diagnózis a hajlamosító tényezők ismeretében, a klinikai kép és a képződmény lelete alapján vethető fel, és bronchoalveolaris lavage révén nyert minta vizsgálatával igazolható. A legtöbb tapasztalat HIV-pozitív betegek kezelése kapcsán gyűlt össze. *P. jiroveci* pneumonitisben a választandó kezelés a cotrimoxazol, melyet kortikoszteroiddal és légzéztámogató kezeléssel kell kiegészíteni. A prognózis HIV-negatív betegekben kedvezőtlenebb, a halálozás elérheti a 30–50%-ot (23). Tartósan T-lymphocytopeniás betegekben nagy jelentősége van a profilaxisnak. Erre a célra cotrimoxazolt, szulfonamid-allergia esetén inhaláció formájában pentamidint használnak.

A *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Scedosporium spp.* és más **opportunistá gombafajok** okozta szisztémás infekciók a felsoroltaknál is ritkábban fordulnak elő. Felismerésük speciális felkészültséget igényel, kezelésük sok szempontból nem megoldott.

Empirikus gombaellenes kezelés tartósan fennálló lázas neutropeniában

Az elhúzódó **neutropenia** olyan kockázati tényező, mely gombainfekciók kialakulására hajlamosít. Mivel az invazív mycosisok korai és specifikus felismerése nehezen megoldható, a már kialakult folyamat gyógyhajlama pedig kedvezőtlen, megoldási lehetőségként felmerül **antifungális szerek empirikus alkalmazása**. Kezdetben a tartósan lázas, neutropeniás betegek amphotericin B kezelésben részesültek (24), a vegyület okozta akut és késői toxicitás kedvezőtlen hatása azonban gyakran meghaladta alkalmazásának előnyeit. A későbbiekben randomizált vizsgálatokban bizonyították kevésbé toxikus szerek, így a liposomális amphotericin B (25), majd a caspofungin (26) esetében a módszer hatékonyságát. Mivel a lázas állapot hátterében számos egyéb, nem gomba okozta kórfolyamat is meghúzódhat, egyes szerzők azt javasolják, hogy az antifungális kezelés megkezdését a láznál specifikusabb tényezők meglétéhez kell kötni (preemptív terápia). Ilyen lehet például a galactomannan antigén megjelenése a szérumban vagy bizonyos radiomorfológiai jelek kimutatása a tüdőben. Jelenleg mind az empirikus, mind a preemptív terápia elfogadott megközelítés, így azok előnyeit és kockázatait az adott betegcsoport és a helyi lehetőségek szem előtt tartása mellett, egyedileg kell mérlegelni.

Támogató kezelés

Mint korábban említettük, az invazív mycosisok kimenetelét jelentősen befolyásolja a gazdaszervezet immun-

statusának alakulása. Elhúzódó neutropeniában myeloid növekedési faktor (G-CSF) adása szóba jön. Az interferon-gamma és a granulocytá transzfúzió hatékonyságáról több esettanulmány is beszámol, alkalmazásuk pontos kerekéről egyértelmű ajánlásokat azonban mindeddig nem lehetett megfogalmazni.

Az invazív gombainfekciók megelőzése

A leggyakrabban előforduló Candida- és Aspergillus-infekciók megelőzésére számos módszerrel próbálkoztak. Egyértelmű előnyt az allogén őssejt transzplantált, illetve nagy kockázatú akut leukaemiás betegek profilaxisa kapcsán lehetett kimutatni. Bizonyítottan hatékonyak a flucanazol (27) (csak érzékeny candidákkal szemben) és a posaconazol (28, 29) találták. Az itraconazol és az amphotericin B védő hatása kevésbé meggyőző. Légúti aspergillosis kockázatának csökkentésére kiterjedten alkalmaznak nagyhatékonyságú levegőszűrő berendezéseket (HEPA filter).

Azokban a rizikócsoportokban, ahol a gombainfekciók előfordulnak ugyan, de incidenciájuk nem éri el a fenti populációban észlelt mértéket, korántsem egyértelműek az antifungális profilaxis előnyei. Fontos emellett kiemelni, hogy bármely profilaxis mellett nyomon kell követni az előforduló gombák spektrumának változásait. Mérlegelni kell az invazív mycosis kialakulásának kockázatát, valamint az alkalmazott vegyület mellékhatásainak, interakcióinak és költségének arányát.

IRODALOM

1. Wisplinghoff, H., Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17
2. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813-21.
3. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JE, Walsh TJ, Feudtner: The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1232-9.
4. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al: Attributable mortality in nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1172-7.
5. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, Bellaton E, Huerre M, Rohrlach PS, et al: Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2008; 46:696-702.
6. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ: Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis: disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17:103-09.
7. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA: British Society of Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:230-40.
8. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-89.
9. Herbrecht R, Flückinger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C: 2007 update of the ECIL-1 guidelines for antifungal therapy in leukemia patients. *European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-2)*. 2007 September 28-29, Juan-les-Pins, France.
10. Ostrosky-Zeichner L, Aranha L, Eggiman P, Garbino J, Herbrecht R, Leun C, et al: Preliminary Results of a Multicenter, International, Retrospective, Study to Validate a Clinical Prediction Rule (CPR) to Identify Critically-Ill Patients at Risk of Invasive Candidiasis (IC) for Treatment with Empirical Antifungal Therapy (TREAT Study). Abstract of 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the Infectious Diseases Society of America 46th Annual Meeting. 2008 October 25-28. Washington, DC, USA. M-1853
11. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al: Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25-31.
12. Lin S-J, Schranz J, Teusch SM: Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32:58-66.
13. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al: Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1242-50.
14. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.

15. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Bogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al: Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1563-71.
16. Herbrecht R, Flückinger U, Gachod B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C: Treatment of invasive *Candida* and *Aspergillus* infections in adult hematological patients. *Eur J Cancer* 2007; Suppl 5:49-59.
17. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H: Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis : case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl3):S265-80.
18. Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1147-201.
19. Girmenia C, Pizzarelli G, Micozzi A, Barberi W, Martini V, Capria V, et al: Voriconazole treatment of acute invasive aspergillus rhinosinusitis in patients with hematologic malignancies or aplastic anaemia. *Haematologica* 2005; 90 (Suppl 3):Abstract P412, pp 270.
20. Ellis M, Watson R, McNabb A, Lukic ML, Nork M: Massive intracerebral aspergillosis responding to combination high dose liposomal amphotericin B and cytokine therapy without surgery. *J Med Mikrobiol* 2002; 51:70-5.
21. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al: Improved outcome of central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106:2641-5
22. Saang MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al: Practice guidelines for the management of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:710-8.
23. Bennett NJ, Rose FB, McLean JC, Murray C, Schreiberman TS, Rigsby M, et al: *Pneumocystis (carinii) jiroveci* pneumonia. In: www.emedicine.com/infectiousdiseases/. WebMD 2008.
24. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101-11.
25. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al: A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98:711-8.
26. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351:1391-402.
27. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1992; 326:845-51.
28. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-59.
29. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al: Posaconazole or fluconazole for severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-47.

H I R D E T É S

EKG elméletben és a betegség mellett

Kötelezően választható tanfolyamok a Városmajorban

A Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központja minden szemeszterben megrendezi háromnapos EKG-tanfolyamait, amelyre minden gyógyító tevékenységet végző kollégát tisztelettel várunk, a szakorvosoktól a rezidensekig.

A tanfolyamon a kollégák az előadások mellett gyakorlatias útmutatókat kapnak az EKG-görbék elemzéséhez, és alkalmuk lesz azokat kisebb csoportokban gyakorolni.

A tanfolyam a Semmelweis Egyetem akkreditált képzése. Azok számára, akik pontot szeretnének gyűjteni vagy a képzésükhöz kötelező EKG tanfolyam elvégzéséről igazolást kérnek, az OFTEX portálon történő jelentkezés szükséges. A képzést PhD-hallgatók számára is pontszerző.

Pontos információk, beleértve a részletes programot is, a klinika honlapján szerezhetők be, a

www.kardiologia.hu oktatás menüpontja alatt.

További részletek az Oktatási Titkárságon, telefonon:

(1) 458-6810

vagy a tovabbkepzes@kardio.sote.hu e-mailen.

Helyszín:

Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ előadóterme
(1122-Bp, Gaál J. u. 9-11 felőli bejárat)

Szervtranszplantációs infektológia

Infection in organ-transplant recipients

Szalka András

Szent Imre Kórház,
Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt évtizedekben a szervtranszplantáció egyre gyakoribb életmentő beavatkozássá vált a különböző szervek működési elégtelenségében szenvedő betegek kezelésében. Az is tény, hogy ezek a betegek egyre tovább élnek, jól működő allografttal. Ehhez nagymértékben hozzájárult a különböző fertőzés okozta halálozás jelentős csökkenése. Természetesen a jobb kimenetelt elősegítette: a javuló sebészeti technika, a donorból kivett szervek gondozása, valamint az átgondoltabb posztoperatív ellátás is. Ennek ellenére, az infekciók még napjainkban is életveszélyes szövődményeket jelentenek. A fertőzések kialakulásában, illetve súlyosságában az immunrendszernek alapvető szerepe van. Az infekció előfordulásának gyakoriságát egyrészt meghatározza a transzplantált beteg külső környezete, másrészt az immuszuppresszió. E két tényező szoros kapcsolatban van egymással.

KULCSSZAVAK szervtranszplantáció, infekció, antimikrobás gyógyszerek, immunrendszer, immuszuppresszió

SUMMARY Solid organ transplantation has emerged as a lifesaving therapy for many patients with end organ failure. Allograft and patient survival rates continue to improve. The major factor in improved clinical outcome is the dramatic decline in death due to infection. Advances in surgical techniques, organ preservation, and improved postoperative care have also contributed to more favorable outcome in these patients. Despite these advancements, infection remains a serious life-threatening complication of solid organ transplantation. The risk of infection is directly related to the functional status of the immune system. The incidence of infection is determined by the interaction between epidemiologic exposures and net state of immunosuppression.

KEY WORDS solid organ transplantation, infection, antimicrobial agents, immune system, immunosuppression

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Szalka András
1222 Budapest,
Zentai út. 32/b.
e-mail:
andras.szalka@t-online.hu

Bevezetés

A szervtranszplantált betegek száma az elmúlt 40 évben jelentősen növekedett és nagy valószínűséggel további növekedés várható. Ezzel párhuzamosan az átültetett szervek működésének időtartama és a betegek transzplantációt követő életben maradási esélyei kifejezetten javultak. Ezek a tények elsősorban a súlyos, gyakran halálos kimenetelű fertőzések számának jelentős csökkenése miatt következtek be. Jellemző például, hogy 1980 előtt a vese- és májátültetésen átesett betegek közel 2/3-ában legalább egy fertőzés lépett fel a transzplantációt követő első évben és emiatt a halálozás egyes centrumokban elérte az 50%-ot. Több mint 20 évvel később a vesetranszplantáltakban 5% alá, májtranszplantáltakban pedig 10% alá sikerült csökkenteni a letalitási adatokat. Természetesen a javuláshoz hozzájárultak még: a műtési technika precizitása, a donorból eltávolított szervek finomabb gondozása és a posztoperatív időszakban a gondosabb intenzív terápiás ellátás.

Infektológiai szempontból pozitív változást jelentettek még:

- ▶ a szervtranszplantációra kiválasztott betegek infektológussal történő, korai és részletes kivizsgálása,
- ▶ vakcinációs stratégia kidolgozása,
- ▶ primer antimikrobás profilaxis,
- ▶ javuló diagnosztika (elsősorban CT és MRI),
- ▶ preemptív antibiotikum-terápia (fertőzés szempontjából nagy rizikójú betegekben),
- ▶ hatásos infekciókontroll.

A transzplantáción átesettek – kivéve a csontvelő-transzplantáción átesettek egy jelentős részét – egy életen át immuszuppresszív kezelésben részesülnek, ez pedig folyamatosan fennálló rizikótényezőt jelent az infekciók szempontjából. Éppen ezért még napjainkban is ki lehet mondani, hogy e betegekben a fertőzés rizikója közvetlen kapcsolatban van a szervezet immunrendszerének állapotával (1).

Általánosságban azt is meg lehet állapítani, hogy az elért eredmények mögött két egymással szoros összefüggésben álló tényező húzódik meg. Az első az allograft megőrzése (a rejekció egyre jobb kontrollálása), a máso-

dik tényező a szintén fokozatosan tökéletesedő antimikrobás prevenció, valamint kezelési stratégia. Más szóval a rejeckió és infekció ugyanazon gondnak a két oldalát jelentik. Tehát e betegek terápiás ellátásában kell lenni egy immunuszpresszív programnak (rejeckió megelőzése és kezelése), valamint egy olyan antimikrobás stratégiának, amely az előző beavatkozást biztonságossá teszi (2).

A szervtranszplantáltakban kialakuló fertőzések rizikótényezői

A transzplantációt követő infekciók rizikótényezőit három nagy csoportba lehet besorolni (2-4). Ezek a következők:

- ▶ **Technikai hibák.** Ilyen rizikótényezők például: devitalizált szövetek kialakulása, haematoma, intravénás katéterek és drének kontaminációja, húgyúti katéter korai kontaminációja, gépi-lélegeztetéssel kapcsolatos hibák, aspiráció kialakulása stb.
- ▶ **Környezeti tényezők**
 - a) Nosocomialis eredet
Leggyakoribb kórokozók: *Aspergillus* spp., *Legionellák*, *Pseudomonas aeruginosa* és egyéb Gramnegatív baktériumok, *Nocardia asteroides*.
 - b) Nem kórházi eredet, opportunista fertőzések
Leggyakoribb patogének: *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jiroveci*.
 - c) Területi járványok, cirkuláló mikrobák
Leggyakoribb mikrobák: *Mycobacterium tuberculosis*, influenza-, adenovírus, parainfluenza, RSV.
 - d) Fertőzött étel/vízfogyasztás
Leggyakoribb baktériumok: *Salmonellák*, *Listeria monocytogenes*.
 - e) Egyéb vírusok (korábbi fertőzések, donorból származók)
Leggyakoribb vírusok: herpes-csoport, hepatitis-vírusok, papillomavírus.
- ▶ **Immunuszpresszió mindenkori állapota.** Az immunuszpresszió mértékét meghatározó főbb okok:
 - a) Immunuszpressziót okozó gyógyszerek (milyen készítmények, dózis, időtartam, kezelés változtatása), a szervéltelenséghez vezető alapbetegség és az egyébe, már korábban kialakult betegségek.
 - b) Neutropenia, hypogammaglobulinaemia, mucocutan barrier károsodás, „idegen test” ideiglenes vagy végleges behelyezése.
 - c) Malnutritio, hyperglykaemia, uraemia, hypalbuminaemia.
 - d) >65 év.
 - e) Immunmodulációt előidéző vírusfertőzések (CMV, EBV, HBV, HCV, HIV, HHV6-7-8).

A különböző fertőzések várható fellépése a poszttranszplantációs időszakban

Hosszú évek óta ismeretes, hogy fertőzés bármikor bekövetkezhet a poszttranszplantációs periódusban. Ugyan-

akkor az infekciók etiológiai ágensei alapvetően különböznek attól függően, mikor következik be a fertőző megbetegedés. Például az egyik legfontosabb fertőzésre, a cytomegalovírus- (CMV) infekcióra általában 1-4 hónappal a szervátültetés után lehet számítani, s csak nagyon ritkán lehet diagnosztizálni 20 napon belül. Jellemzően cryptococcosisra csak a 6. hónap után szükséges gondolni.

A várható infekciók szempontjából a poszttranszplantációs időszakot három időszakra lehet felosztani (1, 3-5):

I. Korai periódus (1 hónap).

Az ebben az időszakban kialakuló fertőzések legtöbb esetben nagyon hasonlóak azon infekciókhoz, amelyek immunológailag egészségesekben is megállapíthatók bármely műtét utáni periódusban (pl. pneumonia, sebfertőzés, infekció a mélyben – közel a műteti területhez, intraabdominalis abscessusok, húgyúti fertőzések, centrális vénás katéter okozta infekciók, sepsis, antibiotikum-asszociált hasmenés). E fertőzések kórokozói rendszerint vagy a beteg gastrointestinalis flórájából származnak (beleértve a *Candidákat* is!), vagy a kórházi flórából.

Arra is érdemes odafigyelni, hogy a transzplantáció lokalizációja és a fertőzések között szoros kapcsolat van. Például májtranszplantációt követően kialakulhat epeúti sepsis és májtályog, szívtranszplantációt követően pedig mediastinitis vagy mycoticus aneurysma az aortában történt suturában, valamint pneumonia.

Az első hónapban herpes simplex stomatitis kínozhatja a beteget. Ennek a kialakulása jelentősen csökkenthető megfelelő antivirális profilaxissal.

Természetesen esetleg a donor már korábban meglévő infekciója is átkerülhet a grafftal a recipiensbe.

II. 1-6 hónap a szervátültetés után

Erre az időszakra jellemző – ez egyben meghatározza a kórokozó spektrumot is – a T-sejtek maximális immun-diszfunkciója. Elsősorban opportunista fertőzésekre kell számítani. Az opportunista fertőzések lehetnek bakteriális eredetűek (pl. *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*), okozhatják gombák (pl. *Aspergillus* species, *Pneumocystis jiroveci*), protozoonok (pl. *Toxoplasma gondii*) és vírusok (pl. CMV, EBV, HHV6).

Ebben a periódusban történt vizsgálatok azt mutatták, hogy az esetek 2/3-át az ún. immunmodulátor hatással rendelkező vírusok idézik elő. Ugyanakkor bizonyítékok vannak arra is, hogy a tartós immunuszpresszív kezelés és az előbb említett vírusfertőzések kombinációja olyan immunológiai állapotot idéznek elő, amely megteremti a lehetőséget az egyéb opportunista fertőzések kialakulásához.

Azt is érdemes megemlíteni, hogy a legtöbb, életet is fenyegető infekció az első 3 hónapban várható. Az elmúlt évtizedek folyamán kiderült, hogy a CMV a vezető patogén. Abban az esetben, ha nem alkalmaznak profilaxist, a szervtranszplantáción átesettek 30–90%-ában a laboratóriumi eredmények utalnak CMV-infekcióra és 10–50%-ban diagnosztizálható valamilyen CMV-betegség.

III. Késői periódus (6 hónapon túl)

A szervtranszplantáción átesettek, akik az allografft működésének fenntartása céljából tartósan immunuszp-

presszív kezelésben részesülnek, 6 hónap után három csoportba sorolhatók.

Az első csoportba tartozik a recipiensek ma már több mint 80%-a, akikben a szervátültetés sikeres volt (az allograft jól funkcionál, az immunuszuppresszív terápiát minimalizálni lehetett, nem szenvednek idült vírusfertőzésben). Őket a területen fellépő légúti vírusfertőzések (pl. influenza, parainfluenza, RSV), ételfertőzések (pl. salmonellosis, listeriosis, campylobacteriosis), ritkán opportunista gombás infekciók (pl. aspergillosis – épületrekonstrukció) betegíthetik meg ebben az időszakban. Meg kell azonban jegyezni, hogy ezek az infekciók, ha kialakulnak, sokkal súlyosabb lefolyásúak is lehetnek, mint azt az immunológialag egészségesekben tapasztalják.

A második csoportba (kb. 10%) azokat sorolják, akikben idült vírushepatitis diagnosztizálható, és az immunuszuppresszív kezelés miatt gyorsan májelégtelenség és/vagy hepatocelluláris carcinoma alakul ki (az antivirális kezelés nagyon sok betegben nem kellő hatású).

A harmadik csoportot (kb. 10%) azok alkotják, akikben a transzplantáció kevésbé volt sikeres (rossz allograft-funkció, a visszatérő rejekció veszélye miatt állandóan változtatni szükséges az immunomodulátor terápiát, gyakran idült vírusfertőzésben is szenvednek). E recipiensekben az opportunista infekciók fellépésének veszélye folyamatosan fennáll.

Anamnézis és fizikális vizsgálat

A szervtranszplantáltakban a fertőzés felismerése gyakran nem könnyű. A rejekció és infekció egymástól való elkülönítése néha hallatlanul nehéz. Éppen ezért minden lázas epizód értékelésekor potenciálisan a rejekciót is számításba kell venni. (Bonyolítja a megítélést az, hogy az infekció elősegítheti a rejekciót, és a fordítottjára is vannak bizonyítékok.)

Az infekció differenciáldiagnosztikáját megnehezíti, hogy az alkalmazott gyógyszerek maguk is okozhatnak lázat (pl. OKT3), vagy például az azathioprin vagy a cyclosporin májkárosodást.

Mivel a transzplantáción átesettek immunuszupprimáltak, a fertőzés klinikuma különbözhet az egészségesekben megszokottaktól (pl. nem jellemző kezdet, láztalanság, relatív jóllét után igen gyors romlás). Pontosan emiatt már az anamnézis gondos kikérdezésének és a fizikális vizsgálatnak nagyon fontos szerepe van az infekció felismerésében, valamint az etiológiai ágens kiderítésében (4).

Sokszor segít a gondolkodásban a transzplantáció előtti szerológiai status ismerete (pl. CMV, hepatitisvírusok, *Toxoplasma gondii* stb.), a korábbi infekciók vagy kolonizációk ismerete, tuberculosos környezet, állatkontaktus kutatása, előzetes antibiotikum-profilaxis vagy terápia, oltási körelőzmény, immunuszuppresszív kezelés, milyen környezetből került a beteg transzplantációra.

Bakteriális vagy gombás fertőzésekre fokozott hajlam figyelhető meg a korai poszttranszplantációs időszakban, az alábbi esetekben: elhúzódó operáció (>8 óra), >3 liter transzfúzió, allograft-diszfunkció, korai pulmonalis vagy neurológiai elváltozások, vesekárosodás, hyperglyk-

aemia, malnutritio, thrombocytopenia. Megfigyelték, hogy az intraoperatív hypothermia növeli a korai CMV-infekció incidenciáját májtranszplantáción átesett recipiensekben. Érdekes megállapítás az is, hogy a transzfúziók száma növeli a lélegeztetett betegben kialakuló tüdőgyulladás valószínűségét.

Mindenképpen gondosan át kell nézni a szájüreget, hogy gingivostomatitis herpetica nem alakult-e ki. Infekció szempontjából minden intravascularisan behelyezett eszköz bemeneti nyílását ellenőrizni kell (sokszor azonban az infekció a mélyben van, és a bemenet helyén nincs lokális elváltozás!). A transzplantáció után, ha sepsis alakul ki és a kiindulási góc nem ismeretes, egyesekben már korán gyanakodni kell mediastinitisre. Természetesen a hasüreg vizsgálata, különösen májtranszplantáció után elengedhetetlen. Abban az esetben, ha ascites alakul ki, annak kémiai és bakteriológiai elemzése kötelező (az ascites hemokultúrák palackban történő vétele jobb mikrobiológiai eredményeket biztosít!). Szteroiddal kezelt betegben vagy CMV-colitis esetén gyakran atípusos formában, s csak relatíve enyhe tünetekkel alakulhat ki vastagbél-perforáció és a következményes intraabdominalis infekció. Végezetül meg kell említeni, hogy a bőr és a szemfenék vizsgálata sokszor segít a transzplantált lázas beteg kivizsgálásában (pl. tuberculosis, sepsis, invazív candidiasis). A bőrbiopsia szövettana és tenyésztése már korán tisztázhatja az etiológiát.

Szervtranszplantáció és az intenzív terápiás osztály

A recipiensek különböző okok miatt kerülnek az intenzív terápiás osztályokra, de mindenképpen a legfontosabb indok, ami miatt felvételt nyernek, az infekciók. A statisztikai adatok azt mutatták, hogy a szervtranszplantációra várók 5–50%-a az átültetés előtt intenzív osztályon fekszik, és legtöbbször a műtét után átlagban 4–7 napot még ott töltenek. Abban az esetben, ha ennél hosszabb ideig ápolják őket az intenzív terápiás osztályokon, nemcsak a kolonizáció lehetősége, hanem a nosocomialis fertőzés valószínűsége is szignifikánsan növekszik (4).

Súlyosbító tényező az infekciók kialakulása szempontjából, hogy az intenzív terápiás osztályon eltöltött napokban a beteg egyre inkább immunuszupprimálttá válik. Tapasztalat az is, hogy egyesek a későbbi időszakban is visszakörülhetnek (esetleg ismételt is) akár infekció, akár más szövődmények miatt (pl. súlyos rejekció, vérzés, szervek működési elégtelensége stb.). Az Egyesült Államokban egy vizsgálat során azt találták, hogy a fertőzések jelentették a leggyakoribb felvételt a sürgősségi osztályokra, a sepsis szindróma pedig az intenzív osztályi elhelyezést (6).

A szervtranszplantáción átesettek közül többen halnak meg az intenzív terápiás osztályokon, mint az egyéb betegség miatt ugyanott ápoltak. Úgy tűnik, hogy szemben a csontvelő-transzplantáció után odakerültekkel, kevesebben halnak meg a szervtranszplantáltak közül ott. Egy közelmúltban végzett összesítő vizsgálat azt mutatta (4), hogy az intenzív osztályokon a szervtranszplantáltak halá-

lozása 18% volt, és a fertőzések voltak a leggyakoribb halálokok (disszeminált mycosis, HCV-infekció, sok szerv működési elégtelensége, sepsis arteria hepatica thrombosissal stb.).

Legfontosabb kórokozók és leggyakoribb kórképek

Vírusfertőzések

A szervtranszplantáltak „sorsát” egyes vírusfertőzések egészen másként befolyásolják, mint azt immunológiailag egészségesekben tapasztalják (5). A vírusok – direkt hatásként – e betegekben leggyakrabban lázat, pneumóniát és hepatitist provokálnak. Ugyanakkor indirekt hatásuk talán sok szempontból fontosabb, mint a közvetlenek. Egyes vírusok olyan immunuszupprimált állapotot képesek előidézni (pl. herpesvírusok), amivel elősegítik az opportunista fertőzések fellépését (pl. *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia, *Listeria monocytogenes*-sepsis és/vagy meningoencephalitis, invazív mycosisok stb.). Ezzel egy időben, különböző patomechanizmussal hozzájárulnak az allograft működésének romlásához. Végezetül azt is érdemes figyelembe venni, hogy számos tartósan fennálló vírusfertőzés és immunuszupprimált állapot kedvez a malignomák kialakulásának (pl. EBV, HCV).

A legnagyobb kihívást a cytomegalovírus-infekció jelenti a szervtranszplantáció után. Két klinikai szindrómát különböztetnek meg 1-6 hónappal az átültetést követően. Primer fertőzés akkor jön létre, ha CMV-szeropozitív donortól kapja a szeronegatív-recipient a graftot, vagy a vérkészítmény volt CMV-vel fertőzve. Reaktiváció a látens vírusfertőzés következménye. Rendszerint lázzal és elcsúszott állapottal kezdődik a CMV-infekció. Később pneumonitis, encephalitis, hepatitis és egyéb szerv érintettség fejlődik ki. Kifejezett leukopenia, thrombocytopenia és sokszor enyhe májenzim emelkedés kíséri a tüneteket és panaszokat. Antigénaemia bizonyítása (pl. PCR vizsgálattal) és a korán elkezdett speciális CMV-ellenes kezelés (pl. ganciclovir) életmentő lehet. A CMV-fertőzés nemcsak a beteg életét fenyegeti, hanem tovább fokozza az immunuszupprimált állapotot, és ez kedvező talajt teremt az opportunista infekciók kialakulásához. A helyzetet rontja az, hogy a CMV-infekció elősegíti a rejekeiót, az arteriosclerosist a recipient szívében, a bronchiolitis obliterans létrejöttét az „új” tüdőben, és talán fokozza a malignomák kialakulásának veszélyét is (1, 2).

A varicella zoster vírus reaktivációja akár az átültetett 15%-ában bekövetkezhet, rendszerint már a késői időszakban. Némegyszer előfordul ezzel a vírussal történő primer fertőzés, amely átmehet súlyos disszeminált varicellába (1).

Bakteriális fertőzések

A legtöbb bakteriális infekció a transzplantációt követő első hónapban diagnosztizálható (1, 4). E fertőzések kezdetben főleg a műtét és a beültetett szerv területét érintik. A műtét során előforduló technikai nehézségek/hibák növelik a bakteriális infekciók incidenciáját. E korai idő-

szakban a legtöbbször előforduló fertőzések: lélegeztetett beteg pneumóniája, vascularis kanül/katéter infekció/sepsis, húgyúti fertőzés, sebfertőzés, *Clostridium difficile*-colitis. Az opportunista bakteriális fertőzések (pl. nocardiosis, listeriosis) már a későbbi, immunuszupprimált, időszak betegségei. A területen sok és súlyos betegséget okozó *Streptococcus pneumoniae* is képes szervtranszplantáltakban különböző súlyosságú megbetegedést okozni.

Az utóbbi években figyeltek fel arra, hogy a diverticulitis a transzplantáció után gyakrabban keletkezik és súlyosabb formát jelent, mint azt az egészségesekben tapasztalják. Éppen ezért, már az első epizód után mérlegelni kell a sebészi exstirpációt. Az infektív gastroenteritisek közül feltétlenül ki kell emelni a salmonellosis gastroenteritit. Immunuszupprimált betegekben gyakran nemcsak enterális kórképet okoznak a Salmonellák, hanem halmozottan sepsist és fokális infekciókat is. Éppen ezért, már a betegség kezdetén kötelező az antibakteriális terápia (pl. ciprofloxacin) elkezdése (4).

Nem kis gondot jelent mind a *Mycobacterium tuberculosis*, mind az atípusos Mycobacteriumok okozta infekciók diagnosztizálása és kezelése. Ki kell emelni, hogy a szervtranszplantáltakban a disszeminált tuberculosos nem ritka kórkép, mindig gondosan keresni kell. A tuberculosos hosszú távú kezelése azért jelent gondot, mert a betegek jelentős részének már eleve májérintettsége van, és az antituberculozicumok interakcióba léphetnek az immunuszupprimáló szerekkel (pl. tacrolimus, cyclosporin).

Legionellosis a szervtranszplantáltakban súlyos lefolyású pneumonitist idézhet elő, a transzplantációt követően bármikor. A *Legionella pneumophila* 1 szerotípus a leggyakoribb etiológiai ágens, de bizonyítható nem egyszer *Legionella micdadei*, *Legionella dumoffii* és *Legionella bozemanii* fertőzés is (1).

A Gram-pozitív *Rhodococcus equi*, mint opportunista patogén, egyre gyakrabban okoz tüdőfertőzést, akár évekkel a szervátültetés után (1, 2, 4).

Invazív mycosisok

Magyarországon a szervtranszplantáltakban az invazív mycosisokat az opportunista gombák okozzák (Candidák, Aspergillusok, *Cryptococcus neoformans*, Mucoraceae család, igen ritkán *Fusarium*, *Scedosporium*, *Trichosporon*). Az utóbbi években a gombák közé sorolják a *Pneumocystis jirovecii*, amely szintén veszélyezteti e betegek életét.

A recipientekben az invazív mycosisok több mint 80%-ért a Candidák és az Aspergillusok a felelősek. Amennyiben a szervtranszplantált nem részesül profilaxisban (trimethoprim + sulfamethoxatol), az átültetettek 10–15%-ában lehet számítani súlyos *Pneumocystis jirovecii* tüdőgyulladásra (1, 4).

A legtöbb *Candida*-infekció endogén forrásból ered (bőr vagy gastrointestinalis rendszer – előzetes kolonizáció). A fertőzésnek számos megnyilvánulása ismeretes, az enyhe mucocutan formától a *Candida*-sepsisig. A véráramba bekerülő Candidák bármely szervig eljuthatnak, és ilyenkor az egyes szervek működési zavarai uralhatják a klinikai képet.

Az Aspergillusok elsődlegesen megtelepedhetnek a tüdőben vagy a sinusokban, esetleg a bőrben. Az invazív aspergillosisra az egyes szervekben megfigyelhető vérzés és thrombosis együttese a jellemző. A halálozás meghaladhatja az 50%-ot (1, 2, 4).

A szervtranszplantáltakban a cryptococcosis a tüdőben kezdődik. A *Cryptococcus neoformans* innen szóródik az agyba vagy a subarachnoideális térbe (meningoencephalitis), de a szórás elérheti a bőrt, a csontokat, akár a prosztatát is (7).

Parazitainfekciók

Két fertőzés érdemel kiemelés, a toxoplasmosis és a *Strongyloides stercoralis* fertőzés (1, 4). A korábbi években világosan kiderült, hogy a disszeminált toxoplasmosis a szívtranszplantáltakban alakul ki leggyakrabban. Arra is felfigyeltek, hogy az igazi veszélyt az a szeropozitív donor jelenti, akinek a szívét szeronegatív recipiensbe ültetik át. Pneumonitis, encephalitis, myocarditis, chorioretinitis és hepatitis jellemzi a klinikumot. A trimethoprim + sulfamethoxazol profilaxis, amelyet a *Pneumocystis jirovecii*-infekciók megelőzésére alkalmaznak, itt is eredményes (4).

Prevenció

Előljáróban mindenképpen azt szükséges hangsúlyozni, hogy az antimikrobás profilaxis lényegesen csökkentette a fertőzések incidenciáját, és ami legalább ilyen fontos a súlyos fertőzések előfordulását (3). A szervtranszplantáció során a fertőzések megelőzésének három útját

dolgozták ki: vakcináció, általános megelőzési szabályok, antimikrobás profilaxis.

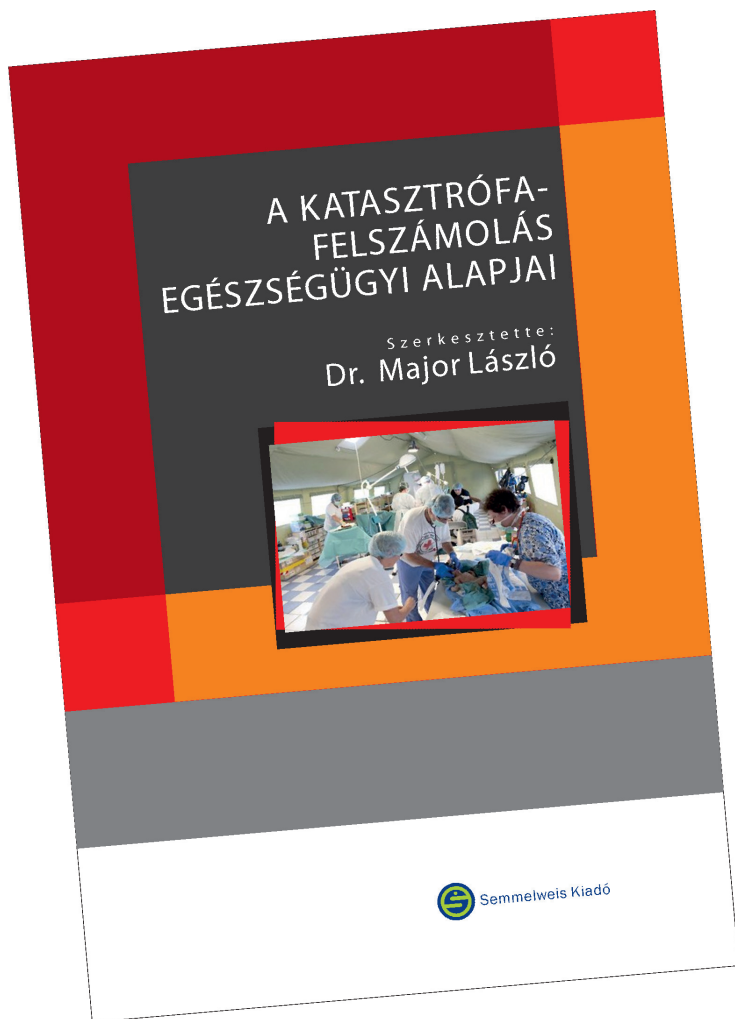
A transzplantáció előtt szükséges az immunizáció, illetve a szerológia tisztázása a következő infekciók szempontjából: morbilli, mumps, rubeola, diphtheria, pertussis, tetanus, HIV, poliomyelitis, varicella, influenza és pneumococcus. Kétségtelen, hogy a vakcináció sokkal kevésbé hatásos immunszupprimált állapotban. Influenza elleni oltás minden évben ajánlatos, Pneumococcus-vakcináció pedig 3-5 évenként. Ha a transzplantált más régiókba utazik, mindig érdemes szakemberrel konzultálni a helyi endémiás fertőzések előfordulásáról, illetve a megelőzés lehetőségéről. Az is közismert, hogy „élő” vakcina adása kontraindikált.

Érdemes transzplantáció után a recipiens figyelmét felhívni bizonyos életmód változtatásra. Ilyenek például: kézmosás ételkészítés vagy kertészkedés után; kerülje a zárt helyiségekben való tartózkodást, különösen télen influenzaszegzon idején; kerülje a kútvíz vagy tóvíz ivását (cryptosporidiosis veszélye); ne egyen mosatlan gyümölcsöt vagy nem pasztőrözött tejet; a nyers hús fogyasztása is veszélyes.

A műtét előtti ún. sebészeti antibiotikum-profilaxis alkalmazása elengedhetetlen. Az egyes centrumok gondosan kidolgozott antifungális profilaxis stratégiával rendelkeznek (az invazív aspergillosis megelőzése sokkal kevésbé sikeres, mint az invazív candidiasis!). A megelőzési antimikrobás tevékenység igen fontos része a trimethoprim + sulfamethoxazol alkalmazása (elsősorban *Pneumocystis jirovecii*- és *Toxoplasma gondii*-infekciók kivédésére). Ma már pontosan meghatározott antivirális prevenciók stratégiával eredményesen küzdenek a CMV és más herpesvírusok okozta fertőzések megelőzése területén is.

Irodalom

1. Simon DM, Levin S: Infectious complication of solid organ transplantations. *Inf Dis Clin N Amer* 2001; 15: 521-49.
2. Rubin RH: Infection in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. 4th ed. New York, Boston, London, Dordrecht, Moscow, Kluwer Academic/Plenum Publisher, 2002; 573-679.
3. Fishman JA: Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-13.
4. Munoz P, Burillo A, Bouza E: Infection in organ transplant patients in the critical care unit. In: Cunha BA, ed. *Infectious diseases in critical care medicine*. 2nd ed. New York, Informa Healthcare USA, 2007, 459-95.
5. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: Infections in organ transplant recipients. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious diseases*. 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1111-23.
6. Trzeciak S, Sharer R, Piper D, et al: Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 530-33.
7. Sing N, Dromer F, Perfect JR, Lotholary O: Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Current state of the science. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1321-7.



A tankönyv és a kapcsolódó tantárgy Magyarországon, illetve Közép-Európában teljesen új, egyedülálló, reményeink szerint egy újszerű katasztrófaorvostani oktatás első meghatározó lépése. Létjogosultságát és időszerűségét az utóbbi idők katasztrófái is bizonyítják.

A tömegeket érintő, különböző okokból létrejövő egészségkárosodás diagnosztikus, terápiás, preventív és szervezési kérdéseit tárgyalja, nagy tapasztalattal és széles látókörrrel rendelkező, a hazai egészségügyben ismert és elismert szerzők tollából. Az elmúlt évtizedek katasztrófáinak (nukleáris, vegyi balesetek, „emerging infections”, cunamik stb.) tapasztalatait, elemzéseinek következtetéseit a szerzők gondosan beépítették a klasszikus ismeretek tárházába.



Hagyományos könyvként és E-könyvként is rendelhető!

POSZTER
BOX

Digitális műhely

Konferencia-, művészeti, dekorációs poszterek nyomtatása, tervezése papírra, vászonra hozott téma alapján vagy a kínálatból
Prezentációkészítés
Fénymásolás, Digitális nyomtatás

A Semmelweis Egyetem központjában!
1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET, 1. emelet,
a büfével szemben
Tel.: 459-1500/56218, 06 20 374-0160
E-mail: bralaj@net.sote.hu

LEGENDUS

Könyvesbolt

Budapest, Nagyváradi tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., fax: 210-4408
info@semmelweiskiado.hu

EOK

Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60000

www.semmelweiskiado.hu

A sepsis diagnosztikája és korai célirányos kezelése a Surviving Sepsis Campaign 2008-as ajánlása alapján

The diagnostics and the early goal directed therapy of sepsis, according to the 2008 guidelines of the Surviving Sepsis Campaign

Bucsek László
Petróczy András
Gál János

ÖSSZEFOGLALÁS *Bevezetés:* Tapasztalataink szerint a sepsis diagnózisának időpontja néha jelentős késedelmet szenved. A korai diagnózis és korai adekvát ellátás meghatározó a szövődemények és a kimenetel szempontjából.

Célkitűzés: A jelenleg érvényes 2008-as Surviving Sepsis Campaign ajánlásának rövid ismertetése kapcsán felhívni az olvasó figyelmét a sepsis kezdeti tüneteire, a megfelelő adekvát ellátás megkezdésére, ezzel javítva a betegség prognózisát.

Módszer: A Surviving Sepsis Campaign 2008-as ajánlásának elemzése, rövid értelmezése.

Következtetések: Az ajánlás következetes alkalmazásától a sepsis magyarországi morbiditási és mortalitási adatainak javulása várható.

Semmelweis Egyetem,
Aneszteziológiai és
Intenzív Terápiás Klinika

KULCSSZAVAK sepsis, korai célirányos kezelés, Surviving Sepsis Campaign

SUMMARY *Introduction:* In our opinion the early and adequate diagnosis of sepsis may significantly influence the rate of complications and outcome.

Aim: The aim of this review article was to summarize the current guidelines of the Surviving Sepsis Campaign in order to help health care professionals to recognize the early signs of sepsis, and facilitate adequate treatment decisions that may influence the outcome of sepsis.

Methods: The 2008 guidelines of the Surviving Sepsis Campaign were used to describe a practical approach to sepsis treatment.

Conclusions: It is expected that adherence to the guidelines will improve the morbidity and mortality of sepsis in Hungary.

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Bucsek László

1125 Budapest,

Kútvölgyi út 4.

e-mail:

bucsek.laszlo@citromail.hu

KEY WORDS sepsis, early goal directed therapy, Surviving Sepsis Campaign

Bevezetés

A súlyos sepsis (fertőzés következtében kialakult heveny szervi működészavar) és a septicus shock (súlyos sepsis jelei mellett folyadékbevitel ellenére fennálló hypotensio) évente több millió embert érintő klinikai tünetegyüttes, melynek incidenciája világszerte növekszik (1-5). Több más betegséghez hasonlóan, a kórkép gyors diagnosztikája és korai adekvát kezelése meghatározó módon, kedvező irányban befolyásolja a kimenetelt. A klinikusokat segítő első, nemzetközileg elfogadott irányelv 2004-ben jelent meg, 11 infekcióval és a sepsissel foglalkozó nemzetközi tudományos társaság egyetértésével (6-7), melyet 2006-2007-ben további szervezetek csatlakozásával a modern, bizonyítékokon alapuló elveknek megfelelően korszerűsítettek (8-11). A jelenleg hozzáfér-

hető legfrissebb, 2008-as ajánlásban (Surviving Sepsis Campaign, 2008) így ezen – evidence based – elveknek megfelelően 1-es számmal jelölik az erősen javasolt („ajánlott”), 2-es számmal a gyengébben tanácsolható/javasolható („javasolt”) eljárásokat. A bizonyítékok erősségét A-D betűkkel jelölték (1. táblázat).

Az ajánlásokban fontos hangsúlyt kap – melyet a mindennapi klinikai tapasztalat is megerősít –, hogy a súlyos septicus betegek sikeres kezelésének egyik legmeghatározóbb kulcsa az időben történő felismerés és a korán megkezdett adekvát terápia. Mivel a korai időszak diagnosztikus és terápiás feladatai jellemzően még nem az intenzív osztályon zajlanak (időben általában megelőzik azt) – sőt sikeres esetben akár ki is válhatnak később szükségessé váló komplex, invazív, intenzív kezeléseket –, így ezen betegségek jobb kimeneteléhez az intenzív terapeutaikon

Rövidítések

CVP: central venous pressure, centrális vénás nyomás

MAP: mean arterial pressure, artériás középnyomás

SBP: systolés vérnyomás

ScvO₂: centrális vénás oxigén szaturáció

SvO₂: kevert vénás oxigén szaturáció

HK: hemokultúra

VC: vércukorszint

FVS: fehérvérsejt

INR: international normalized ratio

aPTT: aktivált parciális tromboplastinidő

RCT: randomizált kontrollált vizsgálat

RR: relatív rizikó

ALI: acute lung injury

SD: standard deviáció

1. táblázat

Evidenciák minőségi meghatározása

Módszertani alapok

- A) RCT
- B) Alacsonyabb szintű RCT vagy magas szintű vizsgálati tanulmányok
- C) Jól kivitelezett vizsgálati tanulmányok
- D) Esettanulmányok vagy szakértői vélemény

Az evidencia erősségét csökkentő faktorok

1. A hozzáférhető RCT-k gyenge minőségű tervezése és megvalósítása, egyoldalú előítélet nagy valószínűsége
2. Összefüggéstelen, következtelen eredmények (beleértve az alcsoport-analízisekkel kapcsolatos problémákat is)
3. Közvetett evidenciák (változó populáció, intervenció, ellenőrzés, kimenetel, összehasonlítás)
4. Az eredmények pontatlansága
5. Nagy valószínűséggel egyoldalú előítéletek közlése

Az evidencia erősségét növelő főbb faktorok

1. Az eredmény nagysága (direkt evidencia, RR > 2)
2. Az eredmény kifejezett nagysága RR >5, az érvényesség fenyegetettsége nélkül (két szinten)
3. Dózis-válasz grádiens

Rövidítések: RCT: randomizált kontrollált tanulmány; RR: relatív rizikó

kívül sok más szakma is pozitívan tud hozzájárulni. Bár a súlyos septicus betegek egy jelentős része területről érkezik, a prehospitalis ellátókon (házi orvos, ügyelet, mentők) és a sürgősségi osztályok dolgozóin kívül lényegében bármelyik kórházi szakma találkozhat fenyegető jeleket mu-

tató septicus beteggel a saját páciensei között (2., 3. táblázat). Mivel a kezdeti időszakban az esetleg nem megfelelő diagnosztikus vagy terápiás lépésekkel elvesztegetett idő a későbbiekben már komplex intenzív ellátással sem pótolható, ezért fontosnak éreztük, hogy az ezen be-

2. táblázat

Sepsis diagnosztikus kritériumai

Dokumentált vagy feltételezett fertőzés és az alábbiak közül néhány:

- ▶ Általános jellemzők/változók
 - ▶ Láz (>38,3° C)
 - ▶ Hypothermia (maghőmérséklet <36 °C)
 - ▶ Szívfrekvencia >90/min, vagy >2 SD-val az életkornak megfelelő normál érték felett
 - ▶ Tachypnoe
 - ▶ Megváltozott mentális állapot, tudatzavar
 - ▶ Szignifikáns oedema vagy pozitív folyadékgyengeny (>20 ml/kg 24 óra alatt)
 - ▶ Hyperglykaemia (VC >7,7 mmol/l) diabetes mellitus hiányában
- ▶ Gyulladásos értékek
 - ▶ Leukocytosis (fvs-szám >12 000/μl)
 - ▶ Leukopenia (fvs-szám <4000/μl)
 - ▶ Normál fvs-szám mellett >10% éretlen alakok
 - ▶ szérum C-reaktív protein >2 SD a normálérték felett
 - ▶ szérum prokalcitonin >2 SD a normálérték felett
- ▶ Hemodinamikai értékek
 - ▶ Artériás hypotensio (SBP <90 Hgmm; MAP <70 Hgmm; vagy SBP csökkenése >40 Hgmm felnőttekben, vagy <2 SD-val az életkornak megfelelő normálérték alatt)

Szervi diszfunkciós értékek

- ▶ Artériás hypoxia (PaO₂/FIO₂ < 300)
- ▶ Akut oliguria (óradiuresis < 0,5 ml/kg, adekvát folyadékpótlás ellenére)
- ▶ Kreatininszint-emelkedés > 44,2 μmol/l
- ▶ Véralvadási zavarok (INR >1,5 vagy aPTT >60 s)
- ▶ Ileus (néma bélhangok)
- ▶ Thrombocytopenia (thrombocytaszám < 100 000/μl)
- ▶ Hyperbilirubinaemia (szérum-összbilirubin > 70 μmol/l)

Szöveti-perfúziós értékek

- ▶ Hyperlactataemia (a laboratóriumi normálérték felett)
- ▶ Csökkent kapilláris-újratelődés vagy márványozott bőr

Rövidítések: SD: standard deviáció, VC: szérumvércukor-szint, fvs: fehérvérsejt, SBP: systolés vérnyomás, MAP: artériás középnyomás, INR: international normalized ratio, aPTT: aktivált parialis thromboplastinidő

Átvéve: Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-1256.

3. táblázat

A súlyos sepsis diagnosztikus kritériumai

Súlyos sepsis = sepsis indukálta szöveti hipoperfúzió vagy szervi diszfunkció (az alábbiak közül bármelyik okaként a fertőzést feltételezve)

- ▶ Sepsis indukálta hypotensio
- ▶ Laktátszint a laboratóriumi normálérték felett
- ▶ Óradiuresis <0,5 ml/kg több mint 2 órán keresztül, adekvát folyadékpótlás ellenére
- ▶ ALI PaO₂/FiO₂ <250 értékkel, infekciós gócot jelentő pneumonia nélkül
- ▶ ALI PaO₂/FiO₂ <200 értékkel, infekciós gócot jelentő pneumoniával
- ▶ Szérumkreatinin > 176,8 μmol/l
- ▶ Szérumbilirubin >34,2 μmol/l
- ▶ Thrombocytaszám <100 000/μl
- ▶ Véralvadási zavar (INR >1,5)

Rövidítések: ALI: acut lung injury; INR: international normalized ratio

Átvéve: Levy MM, Fink MP, Marshall JC és tsai: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-1256. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20:864-874.

tegcsoporttal foglalkozó legfrissebb szakirodalomból egy minden szakma számára hasznosítható publikációt állítottunk össze. Jelen összefoglalásunkban így a kezdeti ellátásra helyeztük a hangsúlyt, kiemelve a nemzetközi ajánlásból is az erre az időszakra vonatkozó részeket.

Az átmenet a kezdeti terápiás időszakból a későbbi terápiás szakba természetesen folyamatos, így szükségszerűen van átfedés a későbbiekben alkalmazott elvekben és terápiás eszközökben. A súlyos septicus betegek ellátása csak sematikus szakaszolható: míg az első 6 óra a shocktalanítás és a diagnosztika időszaka, a terápia vezetése az egyszerűen mérhető paraméterek alapján történik, addig pl. a góctalanítás az esetek többségében a későbbi időszakra esik. Az első 6 óra után a terápia vezetését átveszi az invazív hemodinamikai és szöveti perfúzió monitorozása, mely lényegesen árnyaltabbá teszi a terápiás beavatkozásokat is, azonban a korai szakban megkezdett kezelés számos eleme ekkor is folytatódik tovább.

A súlyos sepsis korai célirányos kezelése

A kezdeti ellátás célkitűzései (4. táblázat)

1. Ajánlott minden osztályon a septicus shock ellátásában a jelen guideline-hoz igazodó helyi protokollok megalkotása és alkalmazása. Az ellátást késedelem nélkül el kell kezdeni a beteg feltalálási helyén, az ellátás megkezdése nem várhat az intenzív osztályos elhelyezésig. Az első 6 óra alatt elérendő célparaméterek a következők:

- ▶ az artériás középnyomás: MAP ≥65 Hgmm,
- ▶ vizeletkiválasztás legyen nagyobb, mint 0,5 ml/kg/óra,
- ▶ centrális vénás nyomás (CVP): 8-12 Hgmm között,
- ▶ centrális vénás oxigén szaturáció (a vena cava superiorban mérve): S_{CV}O₂ ≥70%, vagy kevert vénás oxigén szaturáció: S_VO₂ ≥65%. (Grade 1/C)

A korai célirányos kezelés (Early goal directed therapy, EGDT) alkalmazása a sürgősségi osztályon megjelenő, septicus shockban szenvedő betegek körében javította a kimenetelt (12), ezen túlmenően a 28 napos túlélés

is javult. Gépi lélegeztetett, illetve ismerten csökkent kamrai compliance-ű betegek esetén a cél-CVP 12–15 Hgmm közé esik (13). Magasabb CVP-t mérhetünk már meglévő pulmonalis hypertonia esetén is. Hasonló megfontolás alapján magasabb cél-CVP lehet szükséges megnövekedett hasúri nyomás, illetve diastolés diszfunkció esetén is. Bár a tachycardia eredete septicus shockban multifaktoriális, a folyadéktöltés hatására létrejövő szívfrekvencia-csökkenés az intravasculáris volumenstátusz javulásának hasznos jele. Ismert, hogy a töltőnyomás (CVP-értékek alakulása) nem feltétlen mutat szoros összefüggést az intravasculáris volumenstátusz pillanatnyi állapotával és annak változásával (14-15), ezzel együtt jelenleg is a CVP a legegyszerűbben mérhető adat a folyadékstátusz becslésére. Az áramlás- és a volumetriás monitorozás jelenleg a korai intenzív osztályos szakasz vizsgálóeljárásai.

Több vizsgálat is kimutatta, hogy a kezdeti időszakban elért 65 Hgmm feletti artériás középnyomás javítja a septicus shock kimenetelét.

A centrális vénás célszaturáció (S_{CV}O₂) és a kevert vénás célszaturáció (S_VO₂) egymással ekvivalensnek tekinthető célkitűzések (értékük súlyos keringési elégtelenség esetén is csak körülbelül 5%-os mértékben tér el egymástól, a korai hemodinamikai stabilizációs szakban az S_{CV}O₂ használata az S_VO₂ helyett elfogadható alternatíva), mérésük lehet akár intermittáló, akár folyamatos (33).

2. Javasolt, hogy ha az adekvát folyadékterápia ellenére a cél-CVP elérése után sem sikerült az S_{CV}O₂-t 70% (vagy S_VO₂-t 65%) fölé emelni, akkor a beteget transzfundáljuk (30%-os hematokritérték eléréséig) vagy egészítsük ki a terápiát dobutaminnal (maximum 20 μg/kg/min dózissal). (Grade 2/C) Ezzel emelhetjük a szövetek oxigénellátását, melynek egyik mérhető paramétere a javuló centrális vénás oxigén szaturáció lesz.

Diagnózis

1. Ajánlott mikrobiológiai vizsgálati minták vétele az antibiotikum-terápia megkezdése előtt, amennyiben a mintavétel nem okoz késést az antibiotikum terápia megkezdésében. Ajánlott legalább 2 hemokultúra levétele

4. táblázat

Korai reszuszcitáció és infekciókontroll

Az ajánlások erőssége és az evidencia minősége a GRADE kritériumok alkalmazásával került megállapításra (az egyes ajánlások után zárójelben közölve)

- Erős ajánlás vagy „ajánlott”
- Gyenge ajánlás vagy „javasolt”

Korai reszuszcitáció (első 6 óra)

- A reszuszcitáció azonnali megkezdése ajánlott hipotenziós-, vagy 4 mmol/l feletti laktát-szintű betegeknél; ebben ne okozzon késedelmet a függőben levő intenzív osztályos felvétel (1C)
- Reszuszcitációs célok (1C)
 - CVP: 8-12 Hgmm^a
 - MAP ≥65 Hgmm
 - Óradiuresis ≥0,5 ml/kg/óra
 - Centrálvénás (v. cava sup.) oxigénszaturáció ≥70% vagy a kevert vénás ≥65%
- Ha a vénás oxigén szaturáció célszintje nem elérhető (2C)
 - További folyadék adása megfontolandó
 - Vörösvérsejt massza transfundálandó, míg a hematokrit ≥30% és/vagy
 - Dobutamin adandó, maximum 20 µg/ttkg/perc dózisban

Mikrobiológiai diagnózis

- Megfelelő mikrobiológiai minta nyerése az antibiotikum-terápia megkezdése előtt, feltéve, hogy ez nem okozza az antimikrobás-kezelés megkezdésének szignifikáns késedelmét (1C)
 - Kettő vagy több HK vétele
 - Egy vagy több HK nyerése percutan
 - Egy-egy HK nyerése minden egyes 48 órán túl behelyezett érkatéterből
 - Leoltások minden további, klinikailag indokolt helyről
- Képkalkító vizsgálatok azonnali elvégzése az infekciós góc megerősítése, kimutatása céljából, ha azok biztonsággal elvégezhetőek (1C)

Antibiotikus terápia

- A lehető legkorábban intravénás antibiotikum adása indítandó, súlyos sepsis (1D) és septicus shock (1B) felismerését követően mindig 1 órán belül
- Széles spektrum: egy vagy több ágens legyen aktív a valószínű patogén baktériumok/gombák ellen, és penetráljon jól a feltételezett gócba (1B)
- Antibiotikus rezsim naponta újraértékelendő a hatásosság optimalizálása, a rezisztencia megelőzése, a toxicitás elkerülése és a költségek minimalizálása érdekében (1C)
- Pseudomonas-fertőzés esetén kombinációs kezelés megfontolandó (2D)
- Neutropeniás betegnél empirikus kombinációs kezelés megfontolandó (2D)
- A kombinációs kezelés legyen ≤3-5 nap és az érzékenységi vizsgálat eredményét kövesse deeszkaláció (2D)
- A kezelés időtartama típusosan 7-10 nap. Hosszabb, ha a válasz lassú, vagy drenál(hat)atlan infekciós góccok, vagy immundeficiens állapotok állnak fenn (1D)
- Az antibiotikus kezelés leállítandó, ha a betegség nem infekzív eredete igazolódik (1D)

Góckeresés és góctalanítás

- A fertőzés specifikus anatómiai helye a lehető leghamarabb megállapítandó (1C), az érzéktől számított 6 órán belül (1D)
- A hozzáférhető helyen levő infekciós góccok szanálандók (pl. abscessus drenálása, szöveti debridement) (1C)
- A góctalanítás a sikeres korai reszuszcitációt követően mielőbb elvégzendő (1C) (kivéve: fertőzött hasnyálmirigy-necrosis, ahol a sebészeti kezelést legjobb halasztani) (2B)
- A leginkább hatásos, de élettanilag legkevésbé káros góctalanítás választandó (1D)
- A feltételezetten fertőzött intravasculáris eszközök eltávolítandóak (1C)

Rövidítések: GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, HC: hemokultúra

^a: Magasabb (12-15 Hgmm) CVP javasolt gépi lélegeztetés vagy korábban is meglévő csökkent kamrai compliance esetén

(16), melyek közül legalább egy percutan punkcióval nyert vér legyen, valamint minden 48 óránál régebben behelyezett intravasculáris eszközből is történjen hemokultúra vétele. A feltételezhető diagnózistól függően *egyéb helyekről is (liquor, mellkasi folyadék, sebek, légúti váladék, vizelet stb.) ajánlott mikrobiológiai minták vétele*, de maga a mintavétel nem késleltetheti az antibiotikum-terápia megkezdését. (Grade 1/C)

Célszerű a levett minták mielőbbi eljuttatása a mikrobiológiai laborba. Az első antibiotikum-dózis után a hemokultúra néhány órán belül sterillé válhat, ezért a hemokultúrák mielőbbi levétele ajánlott. Több lumenű intra-

vasculáris eszköz esetén minden lumenből külön-külön kell mintát venni. Ha a perifériás vérből vett hemokultúrából és az intravasculáris eszközön keresztül levett vérből is azonos baktérium mutatható ki, úgy ezen baktérium kórokozó szerepe valószínű. Amennyiben az intravasculáris eszközből vett vérből hamarabb nő ki az azonos baktérium, mint a perifériás vérből, úgy az intravasculáris eszköz kóroki szerepe valószínű (17), és ezért az mielőbb el is távolítandó.

A *szérumprokalcitonin-szint* meghatározása segíthet a septicus shock más shockos állapotoktól való elkülönítő diagnózisában.

2. Az infekció forrását kereső képalkotó eljárásokat azonnal ajánlott elkezdni, amint azt a beteg állapota megengedi. Az instabil állapotú beteg szállítása diagnosztikus vizsgálat céljából csak a kockázat-haszon gondos mérlegelése után javasolt, az ágymelletti diagnosztikus képalkotó eljárások ilyenkor előnyben részesítendők. (Grade 1/C)

Antibiotikus terápia

1. Az intravénás antibiotikum-terápia megkezdése a súlyos sepsis (Grade 1/D) vagy septicus shock (Grade 1/B) diagnózisát követő 1 órán belül ajánlott.

A vénás utak biztosítása és az agresszív folyadékterápia elsőbbséget élveznek a súlyos sepsisben vagy septicus shockban szenvedő beteg kezelésében. Septicus shock esetén az antibiotikus terápia megkezdésében való minden órányi késlekedés egyértelműen kimutatható csökkenést eredményez a túlélésben (18).

2/A Ajánlott olyan antibiotikum vagy antibiotikum-kombináció választása az elsődleges empirikus terápian, amely hatásos a feltételezett góc kapcsán felmerülő összes szóba jövő kórokozó (baktérium, gomba) ellen, valamint adekvát szöveti koncentrációt ér el a fertőző gócban. (Grade 1/B)

Az empirikus antibiotikum-választás több tényező függvénye (anamnézis, kísérőbetegség, területi-kórházi eredet stb.). Neutropeniás betegeknek különösen széles kórokozó-spektrummal kell számolni. A választást befolyásolják a helyi infektológiai viszonyok, különösen a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* és a *Candida* elterjedtsége. Amennyiben a kezdeti empirikus terápia nem hatásos a kórokozóval szemben, úgy a morbiditás és mortalitás növekedésével kell számolnunk (19-22).

2/B Ajánlott az antimikrobás terápia naponta történő újraértékelése az aktivitás optimalizálása, a rezisztencia kialakulási lehetőségének csökkentése, valamint a toxicitás és a költségek mérséklése céljából. (Grade 1/C)

2/C Amennyiben súlyos sepsis esetén *Pseudomonas aeruginosa* kóroki szerepe felmerül, úgy kombinációs antibiotikum-terápia javasolható. (Grade 2/D)

2/D Neutropeniás beteg súlyos sepsisében kombinációs antibiotikum terápia javasolt. (Grade 2/D)

2/E Empirikus kombinációs antibiotikum terápia alkalmazása esetén 3-5 nap múlva (amennyiben időközben a kórokozó rezisztenciája ismertté válik, úgy hamarabb is) deeszkaláció válhat szükségessé a leghatásosabb antibiotikum-monoterápiára. (Grade 2/D)

Góctalanítás

1/A Az infekció forrásának anatómiai meghatározása szükséges amilyen gyorsan csak lehet (Grade 1/C), lehetőség szerint az első 6 órában (Grade 1/D).

1/B Amennyiben lehetséges, a fertőző góc eltávolítása, drenázsa szükséges a további kórokozók kontaminációjának megakadályozása céljából. (Grade 1/C) (23)

2. Amennyiben a fertőzés forrásaként fertőzött *peripancraticus necrosis* igazolódik, úgy lehetőség szerint a műtétet a teljes demarkálódás idejére javasolt időzíteni. (Grade 2/B) (24)

3. Góctalanítás céljából a kevésbé invazív eljárások választása (pl. tályog percutan drenázsa műtét helyett) ajánlott. (Grade 1/D) (25)

4. Amennyiben *intravasculáris* eszköz a feltételezhető infekcióforrás, úgy – másik intravénás út biztosítása után – annak azonnali eltávolítása ajánlott. (Grade 1/C) (26)

Folyadékterápia (5. táblázat)

1. Folyadék-reszuszcitáció vagy természetes/mesterséges kolloidokkal, vagy krisztalloid oldatokkal ajánlott. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyiket vagy másikat előnyben kellene részesíteni. (Grade 1/B)

A SAFE study igazolta, hogy albumin oldat adása biztonságos és olyan effektív, mint krisztalloid oldat adása (27). Metaanalízisek és kisebb tanulmányok nem találtak különbséget krisztalloidok és kolloidok alkalmazása között (28-30). A terápiás célok eléréséhez kisebb volumenű kolloid oldat infundálására van szükség, míg a krisztalloid oldatok olcsóbbak.

2. A folyadékterápia kezdeti céljának a 8 Hgmm-es CVP elérése javasolt (gépi lélegeztetés esetén ez az érték 12 Hgmm), további folyadékterápia azonban ennek elérése után is szükséges. (Grade 1/C)

3/A A folyadékbevitel fenntartása addig ajánlott, amíg a hemodinamikai paraméterek javulást mutatnak (MAP, szívfrekvencia, óradiurézis). (Grade 1/D)

3/B A folyadékbevitel kezdeti sebességének 1000 ml/30 perc krisztalloid, vagy 300–500 ml/30 perc kolloid oldat bevitele ajánlott. Sepsis indukálta szöveti hipoperfúzió esetén azonban ennél nagyobb mennyiségek adására is szükség lehet az első fél órában (Grade 1/D)

3/C A folyadékbevitel sebességének csökkentése szükséges, ha a töltőnyomások (CVP, PCWP) emelkedését nem kíséri további hemodinamikai (MAP, HR, óradiurézis) javulás. (Grade 1/D)

Az intravasculáris folyadékhiány nagysága igen különböző lehet a súlyos septicus betegekben. A fennálló venodilatáció és a folyamatos kapillárisáteresztés miatt a legtöbb beteg agresszív folyadékterápiára szorul az első 24 órában. Értelemszerűen az adekvát folyadékbevitel lényegesen nagyobb az üritésnél, a kettő aránya jórészt semmitmondó a folyadék reszuszcitáció követése szempontjából.

Vazopresszor terápia

1. A 65 Hgmm-es artériás középnyomás mielőbbi elérése, és annak fenntartása ajánlott. (Grade 1/C)

Vazopresszor terápia szükséges az életfontosságú szervek perfúziójának fenntartásához még akkor is, ha a hypovolaemia teljes korrekciója esetleg még nem történt meg. Adott artériás középnyomás alatt a szervek ereinek autoregulációja zavart szenved, így perfúziójuk nyomásfüggővé válik, az adekvát perfúzió biztosítása céljából ezért válhat szükségessé vazopresszorok alkalmazása is ezen betegeknek (31, 32). Noradrenalin titrált adagolásával elérhető 65 Hgmm-es artériás középnyomás esetén a szövetek perfúziója a betegek többségében biztosítható (32). Fennálló kísérőbetegségek esetén a fenti cél-MAP érték azon-

5. táblázat

Hemodinamikai támogatás és adjuváns kezelés

Az ajánlások erőssége és az evidencia minősége a GRADE kritériumok alkalmazásával került megállapításra (az egyes ajánlások után zárójelben közölve)

- Erős ajánlás vagy „ajánlott”
- Gyenge ajánlás vagy „javasolt”

Folyadékterápia

- Folyadék-reszuscitációhoz krisztalloid- vagy kolloidoldat is használható (1B)
- Cél-CVP ≥ 8 Hgmm (gépi lélegeztetés esetén ≥ 12 Hgmm) (1C)
- „Fluid-challenge”-technika alkalmazandó, amíg az hemodinamikai javulással jár (1D)
- „Fluid-challenge”-ként 1000 ml krisztalloid vagy 300–500 ml kolloid adandó 30 perc alatt. Nagyobb mennyiségű vagy gyorsabb ütemű infundálás válhat szükségessé sepsis indukálta szöveti hipoperfúzióban (1D)
- A folyadékpótlás sebessége mérsékelendő, amennyiben a töltőnyomások emelkedését nem követi hemodinamikai javulás (1D)

Vazopresszorok

- MAP ≥ 65 Hgmm (1C)
- Centrális vénába adott noradrenalin vagy dopamin az első választandó vazopresszor szer (1C)
- Nem elsőként választandó vazopresszor szerek septicus shockban: adrenalin, phenilephrin vagy vazopresszin (2C). Noradrenalin mellé 0,03 IU/perc adagban a későbbiekben vazopresszin adható, mely csökkentheti a noradrenalin-igényt
- Adrenalin adandó első alternatív szerként septicus shockban, amennyiben a vérnyomás gyengén reagál noradrenalinra vagy dopaminra (2B)
- Veseptekció céljából nem alkalmazható alacsony dózisu dopamin (1A)
- Vazopresszort igénylő betegeknek minél korábban szükséges artériás katétert behelyezni (1D)

Inotrop kezelés

- Megemelkedett cardialis töltőnyomással és alacsony perctérfogattal rendelkező myocardialis diszfunkcióban szenvedő betegeknél dobutamin alkalmazandó (1C)
- A szívindex értékét ne emeljük előre tervezetten szupranormális tartományba (1B)

Rövidítések: GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, HC: hemokultúra

‡: Magasabb (12-15 Hgmm) CVP javasolt gépi lélegeztetés vagy korábban is meglévő csökkent kamrai compliance esetén

ban változhat. A terápia követésére egyéb (regionális és globális perfúziós) paraméterek is szükségesek lehetnek, például a szérumlaktát-szint és az óradiurézis. Gyakran adódik szituáció, amikor a folyadékterápia hatásának kiváráására nincs elég idő és a beteg még hypovolaemiás stá-tusban szorul vazopresszor terápiára. Ilyenkor a volumen-státusz rendeződése után a vazopresszor terápia gyors leépítése szükséges.

2. *Septicus shockban a hipotenzio rendezésére centrális kanülön keresztül adott noradrenalin vagy dopamin az első választandó vazopresszor szer.* (Grade 1/C)

3/A *Adrenalin, phenilephrin vagy vazopresszin nem javasolt a septicus sokkban szenvedő beteg elsődleges terápiájában.* (Grade 2/C)

3/B *Adrenalin az elsődleges alternatív vazopresszor szer noradrenalinra vagy dopaminra gyengén reagáló septicus shock esetén.* (Grade 2/B)

4. *Alacsony dózisu dopamin adása egyértelműen nem ajánlott veseptekció céljából.* (Grade 1/A)

5. *Vazopresszor terápiára szoruló betegbe, amint lehetséges, artériás kanül bevezetése szükséges.* (Grade 1/D)

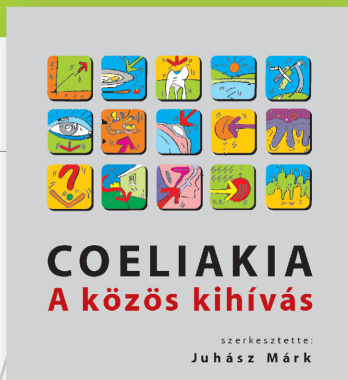
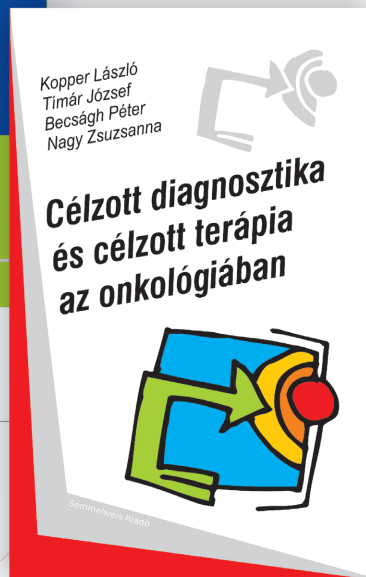
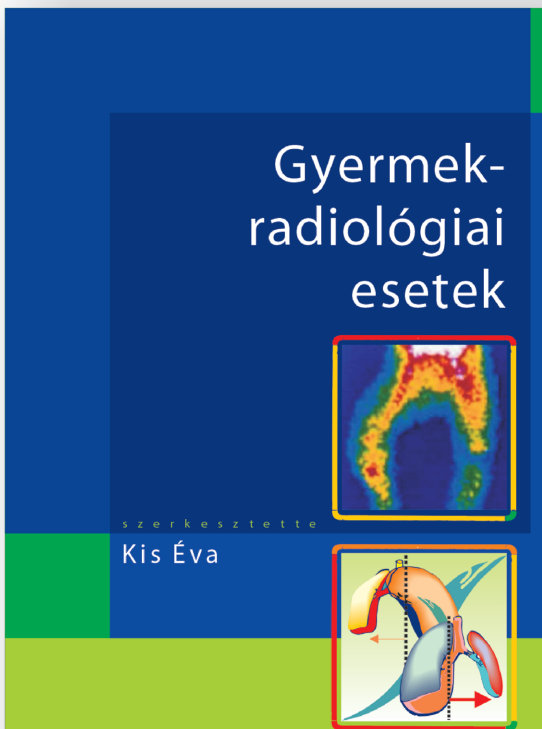
Összefoglalás

Fentiekben – a jelenleg hozzáférhető legfrissebb nemzetközi irodalmi ajánlások segítségével – összefoglaltuk a súlyos sepsis-septicus shock állapotában szenvedő betegek korai adekvát kezelésének legfontosabb elemeit. Ezen betegcsoport magas mortalitási mutatóinak csökkentésében alapvetően meghatározó szerepet játszik a riasztó tünetek időben történő felismerése mellett a mielőbb megkezdett korai célirányos kezelés. A célparaméterek egy része nem igényel intenzív-osztályos háttérrel (MAP, óradiuresis), ezek monitorizálása bármely területen kivitelezhető. Hasonló módon a korai adekvát kezelés legtöbb eleme – így a vénabiztosítás, folyadékpótlás, HK és egyéb mikrobiológiai tenyésztések vétele, adekvát empirikus antibiotikus elindítása – szintén a legtöbb kórházi osztályon megvalósítható feladatok. Természetesen egy septicus shock állapotában szenvedő beteg optimálisan mielőbb intenzív terápiára szorul. Ha az ennek megkezdéséig eltelt idő nem vész kárba, hanem a korai adekvát kezelés már ekkor elindul, akkor a későbbiekben a megkezdett kezelést szélesítve az intenzív terápia kellékeivel (invazív eszközök, finomabb hemodinamikai monitorizálás, vazopresszor terápia, gépi lélegeztetés stb.) a beteg életkilátásai számottevően javulnak.

Irodalom

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: *Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care.* Crit Care Med 2001; 29:1303-1310

2. Dellinger Rp: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946-955.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554.
4. Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8:222-226.
5. Dombrowskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414-1415.
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-873.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30:536-555.
8. Guyatt G, Schünemann H, Cook D, et al: Applying the grades of recommendations for antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:179S-187S.
9. GRADE working group: Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490-1498.
10. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al: Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006; 129:174-181.
11. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al, on behalf of the ATS Documents Development and Implementation Committee: An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:605-614.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
13. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352-360.
14. Magder S: Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34:2224-2227.
15. Bendjelid K: Right atrial pressure: Determinant or result of change in venous return? *Chest* 2005; 128:3639-3640.
16. Weinstein MP, Reller LP, Murphy JR, Lichtenstein KA: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteraemia and fungaemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35-53.
17. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Laplanche A, Andreumont A: Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105-109.
18. 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: Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-1596.
19. McCabe WR, Jackson GG: Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110:92-100.
20. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR: Gram negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 344-355.
21. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD: The benefit of appropriate empirical treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379-386.
22. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patients outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-155.
23. Moss RL, Musemeche CA, Koloske AM: Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142-1146
24. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71-75
25. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L: Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197-200
26. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281-1307
27. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators (2004). A comparison of albumin and saline fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247-2256
28. Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ: Crystalloids vs. Colloids in fluid resuscitation: A systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27:200-210
29. Cook D, Guyatt G: Colloid use for fluid resuscitation: Evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001; 135:205-208
30. Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316:961-964
31. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928-1948
32. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729-32
33. Jansen TC, Bakker J: Controversies in goal-directed therapy: Venous saturations and lactate. In *Controversies in Intensive Care Medicine*, Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2008. 211-218.



www.semmelweiskiado.hu



internet könyvárúhá
210-4408
info@semmelweiskiado.hu

A nosocomialis pneumonia és a gépi lélegeztetéssel összefüggő pneumonia: újdonságok

Nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. New approaches

Tóth Katalin Andrea
Hauser Balázs
Madách Krisztina
Gál János

ÖSSZEFOGLALÁS A kolonizáció és az aspiráció kulcsfontosságú tényezők a gépi lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás (VAP) kialakulásában, ami a leggyakoribb nosocomialis mortalitást eredményezi az intenzív osztályon. A hagyományos, alacsony költségigényű, HVLP (high-volume, low-pressure) cuffos tubusok elősegítik a szájüregi és a felső légúti kolonizációt, és nem akadályozzák meg az aspirációt. A LoTrach™ rendszer látványosan csökkenti az aspirációt és lehetővé teszi a teljes felső légúti és szájüregi öblítést a cuff feletti területen. Egy olyan rendszer, mint a LoTrach™ kidolgozása, aminek jelentős hatása van a patogenezis fő mechanizmusaira, a hagyományos felső légúti kolonizáció és aspiráció megelőzésére irányuló stratégiák jelentőségét csökkenti.

A nosocomialis pneumonia, illetve a VAP diagnosztikájának alapját a klinikum és a radiológiai vizsgálat eredménye képezi. A klinikusok számára segítséget nyújthat nosocomialis pneumonia diagnózis felállításában egy korábban kialakított pontrendszer (CPIS), ami igazoltan nagy biztonsággal ítéli meg a pneumonia valószínűségét. A diagnosztikához és a kezelési tervhez szorosan hozzátartozik akár az invazív, akár a neminvazív mintavétel és mikrobiológiai vizsgálat. A különböző mintavételi lehetőségek szenzitivitása és specifitása hasonló, nincs ajánlás egyik vagy másik előnyben való részesítésére.

A terápia szempontjából kiemelendő az időfaktor jelentősége, valamint a kezdeti terápia hatékonysága. Csak az időben kezdett, hatékony (a várható kórokozó érzékenységének megfelelő), empirikus antibiotikus terápia csökkenti a mortalitást. Ez utóbbihoz nyújt segítséget a klinikus számára az a néhány ajánlás, ami alapján jó eséllyel megbecsülhető a várható kórokozó. Az ajánlások a két legfontosabb kockázati tényező – a kórházi kezelés hossza, és a MDR kórokozó valószínűsége – figyelembevételével tesznek javaslatot az antibiotikus terápiára.

KULCSSZAVAK nosocomialis pneumonia, HAP, VAP

SUMMARY Colonisation and aspiration play central role in the pathogenesis of VAP leading to the most common nosocomial mortality at the intensive care unit. The conventional, low budget HVLP (high-volume, low-pressure) cuff tubes facilitate the colonisation of the upper airway and the oral cavity, while they do not impede aspiration. The LoTrach™ system spectacularly decreases aspiration by permitting lavage of the oral cavity and the upper airway above the cuff. The development of a system – such as the LoTrach™ system – having major influence on the main mechanisms of the pathogenesis of VAP may reduce the significance of the conventional strategies targeting the prevention of aspiration and the colonisation of the upper respiratory tract.

The diagnostics of VAP and nosocomial pneumonia is fundamentally based on the clinical observations and on the results of the radiologic tests. A previously developed score system (CPIS), which accurately predicts the probability of pneumonia may help the clinicians in the diagnosis of nosocomial pneumonia. Either invasive or noninvasive sample collection together with microbiologic tests are elemental parts of the diagnostics and the development of the treatment protocol. The sensitivity and specificity of the various samplings are similar; there are no guidelines for favouring one or the other method.

Considering the therapy, the significance of the time-factor and the effectiveness of the initial therapy must be emphasized. Mortality can only be decreased by promptly started, effective (matching the sensitivity of the probable pathogen), empiric antibiotic therapy. The guidelines easing the identification of the pathogens may help the clinician in choosing the adequate antibiotic treatment.

The guidelines give suggestions for the antibiotic treatment considering the two major risk factors, the duration of hospital treatment and the possibility of the occurrence of MDR pathogen.

KEY WORDS nosocomial pneumonia, HAP, VAP

Semmelweis Egyetem,
Aneszteziológiai és
Intenzív Terápiás Klinika

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Tóth Katalin Andrea
1125 Budapest,
Kútvölgyi út 4.
e-mail:
katalinandrea@gmail.com

Bevezetés

A pneumonia a leggyakoribb légúti szövődmény lélegeztetett betegek kezelése során. Definíció szerint a pneumonia a tüdőszövetben megjelenő mikroorganizmusok által okozott gyulladási válaszreakció, ami a helyi propagáció mellett szisztémás kiterjedést mutathat (SIRS). Nosocomialis pneumóniáról (HAP) beszélünk a kórházi felvételt követő 48 óra után kialakuló tüdőgyulladás esetén. A VAP (ventilator-associated pneumonia) olyan nosocomialis pneumonia, amely az intubációt és gépi lélegeztetés megkezdését követő 48 órán túl jelentkezik. A VAP kialakulásának ideje a kórházi felvételhez képest komoly jelentőséggel bír az etiológia, a diagnosztika és a terápia szempontjából. Kezdeté szerint két nagy csoport megkülönböztetése szükséges: a *korai VAP* a kórházi felvételt követő első 4 napon belül, a *késői VAP* a kórházi felvételt követően 5 nap után mutatható ki. Mivel a nosocomialis pneumóniás betegek jelentős része intubált, lélegeztetett beteg, ezért a nosocomialis pneumóniára irányuló epidemiológiai és klinikai vizsgálatok magas hányada erre a speciális betegcsoportra (VAP) fókuszál. Klinikai szempontból a kórkép kiemelt fontosságát nemcsak a morbiditási és mortalitási adatok, hanem a kezelésével járó magas kórházi költség is alátámasztja.

Az nemzetközi irodalommal összhangban az etiológia jelentőségét kiemelve, összefoglalásunkban nagyobb hangsúlyt fektetünk a kockázati tényezőkkel és a prevencióval kapcsolatos legfontosabb szempontokra, kissé háttérbe szorítva a diagnosztikára, illetve terápiára vonatkozó megfontolásokat.

Epidemiológia

A HAP és a VAP gyakoriságának tekintetében pontos adat nem ismert. A különböző vizsgálatok egymástól eltérő gyakoriságot jeleznek. Ennek okai részben a vizsgálatok között eltérően alkalmazott diagnosztikai módszerekben/kritériumokban, részben az eltérő vizsgálati populációkban rejlenek.

A HAP gyakorisága nem intenzív osztályra történő kórházi felvétel esetén 4–50/1000 beteg, míg 120–220/1000 beteg intenzív osztályos ápolás és gépi lélegeztetés mellett. A VAP átlagos gyakorisága 8–28% között mozog, 1 napos gépi lélegeztetés után 5%, több mint 30 napos lélegeztetés után 69%-os szélső értékekkel. Kialakulásának kockázata az intenzív osztályos ápolással, illetve a lélegeztetés hosszával arányosan nő. Az első 5 napban napi 3%-kal, 5–10. napon napi 2%-kal, 10 napos gépi lélegeztetés felett napi 1%-kal nő a VAP kialakulásának kockázata (1).

Rövidítések

HAP: Hospital acquired pneumonia = nosocomialis tüdőgyulladás
 VAP: Ventilator-associated pneumonia = gépi lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás
 SIRS: Systemic inflammatory response syndrome
 NIV: Noninvasive mechanical ventilation
 SDD: Selective digestive decontamination
 PEEP: Positive end-expiratory pressure

Több vizsgálat eredménye alapján a VAP mortalitása 24–76% (2). A prognózist befolyásoló tényezők:

- magas kockázatú mikroorganizmus okozza-e a kórképet,
- a radiológiai kép kétoldali folyamatot mutat-e,
- fennáll-e légzési elégtelenség,
- megfelelő-e az antibiotikus kezelés és
- az életkor (60 év felett rosszabb).

Patogenezis

A pneumonia kialakulása során virulens mikroorganizmus kerül a tüdőszövetbe. Ennek oka lehet a szervezet védekező mechanizmusainak hiánya vagy az agresszív kórokozó gyors terjedése. A normális védekező mechanizmusok közé tartozik a köhögési reflex, az anatómiai barrierek, valamint a natív és adaptív immunválasz. Az alveolaris térbe a kórokozó

- felső légúti kolonizáció és mikroaspiráció,
- a gyomortartalom mikroaspirációja, és
- kontaminált eszközök (légzőkör és az abban felgyűlt lecsapódott pára, bronchoszkóp, váladékleszívó katéter, nebulizátor) használata során, valamint
- hematogén és
- közvetlen terjedés (pl. a pleuralis térből) útján kerül.

A fentiek közül az oropharyngealis és trachealis kolonizációnak kiemelt szerepe van.

Kockázati tényezők

A VAP kialakulásában iatrogén és multifaktoriális tényezők játszanak szerepet.

Egyes vizsgálatok szerint az antibiotikus kezelés összetett módon befolyásolhatja a VAP kialakulását: véd az endogén flóra okozta korai VAP ellen, ugyanakkor elősegítheti a késői VAP kialakulását. Más vizsgálatok szerint viszont a megelőző antibiotikus kezelés nem növeli a VAP incidenciáját, viszont rontja annak kimenetelét. Ezek hátterében a kései VAP kialakulásához vezető, magas kockázatú, rezisztens kórokozók (*P. aeruginosa*, illetve meticillin-rezisztens *S. aureus*) szelekciója áll.

Sok kockázati tényező az endotrachealis tubussal, illetve a tracheostomiás kanüllel van összefüggésben. Ezek az eszközök kiiktatják a beteg felső légúti védekező mechanizmusait és elősegítik mind a felső, mind az alsó légutak bakteriális kolonizációját, az aspirációt és ezáltal a fertőzést (1. táblázat). A felső légúti, aerodigestív terület, majd a tubus és a légzőkör kolonizációjának kialakulási folyamata jól ismert. Az oropharyngealis tér (1–2 nap),

CPIS: Clinical pulmonary infection score
 MDR: Multi-drug resistant
 ESBL: Extended spectrum β -lactamase
 BAL: Bronchoalveolar lavage
 PSB: Protected specimen brush
 ATS: American Thoracic Society

1. táblázat

Nosocomialis pneumonia, VAP kockázati tényezők

Reintubáció
Cuffnyomás csökkenése
Stresszulus-profilaxis (H2RB)
Tracheostomia
Lapos, háton fekvő testhelyzet
Eszméletlen állapot és koponyatrauma
Nasogastricus szonda és gyomordistensio
Betegtransport

majd a gyomor és az alsó légutak (2-4 nap) kolonizációja után a tubus és a légzőkör kolonizációja mutatható ki. A kolonizáló mikroorganizmusok között a *Pseudomonas spp.*-ek nagy gyakoriságát a csillósőrrel borított trachea-epitheliumhoz való fokozott affinitásuk magyarázza. A hám desquamatiója esetén az adhéziós képesség tovább nő. Desquamatiót eredményezhet pl. influenzavírus okozta fertőzés, tracheostomia, illetve ismétlődő trachealeszívás (3).

Megelőzés

Sok eljárás került kidolgozásra a VAP megelőzésére:

- a) a félig ülő testhelyzet (4-6),
- b) a subglotticus váladék leszívására alkalmas speciális endotrachealis tubus alkalmazása,
- c) a cuff nyomásának megfelelő szinten történő fenntartása,
- d) a gyomordistensio kivédése,
- e) jejunális táplálás alkalmazása,
- f) a légzőkör megfelelő kezelése, a lecsapódó pára regurgitációjának megakadályozására,
- g) NIV (neminvazív gépi lélegeztetés) alkalmazása;
- h) megfelelő antibiotikus politika.

Antibiotikus prevenció meghatározott körülmények között jön csak szóba. Ilyen az igazolt aspiráció után végzett 24 órás antibiotikus kezelés és a szelektív béldekontamináció (SDD) válogatott betegcsoportban. A VAP megelőzése szempontjából fontos jelentőséggel bír az empirikus antimikrobás terápia megválasztása során a rotáció alkalmazása. Ezen stratégiák hatékonysága bizonyított, klinikailag igazolt, nemzetközi szakértői megegyezés alapján gépi lélegeztetett betegnél alkalmazásuk ajánlott.

A gyomorkolonizációt elősegítő, stresszfékely megelőzésre alkalmazott antacidák, valamint H₂-receptor-blokkoló készítmények a VAP kockázatát fokozzák (7). A profilaxis alkalmazása nélkül azonban a vérzéses gastrointestinalis szövődmények kockázata magasabb (8). A betegeknél individuálisan, a gastrointestinalis vérzés és a VAP kockázatának mérlegelése után kell döntenie a stresszulus-profilaxis alkalmazásáról.

A megelőző eljárásokat a patogenezis fő irányvonalai alapján két nagy csoportba sorolhatjuk: a) a felső légúti szakasz kolonizációja és b) az alsó légúti aspiráció.

- ▶ *Az aerodigestív terület kolonizációjának csökkentése.* Az intubációt és a gépi lélegeztetés megkezdését követően néhány óra alatt kialakul a gyomor, a szájüreg, a melléküregek, az oropharynx, a gége és a subglotticus tér kolonizációja a behelyezett idegen testnek (endotrachealis tubus) megfelelően.
- ▶ *A kontaminált váladék aspirációjának megakadályozása.* A lecsorgás megfelelően felfűjt, hagyományos cuff mellett is jelentkezik, ezt több vizsgálat is igazolta. HVLP (high-volume, low-pressure) tubusok használata mellett 89%-ban ez a folyamat a felelős a gyomor-alsó légutak közti váladéktranszportért.
- ▶ *Az endotrachealis tubuson keresztül történő kórokozó-bevitel megelőzése.* Ennek forrása maga a tubus, illetve a légzőkör. Ezt a mechanizmust részben az infekció kontroll figyelmen kívül hagyása eredményezheti (párásítás, légzőkör kezelése, nem megfelelő légúti váladék leszívási technika). Gyakoribb ok azonban a tracheatubus belső felszínén keletkező váladék beszáradása, felrakódása, mely a belégzés során beáramló levegő, illetve a leszívó-katéterrel történő ismétlődő kórokozó-besodrás útján fenntarthatja a pneumóniát.

Újabb stratégiák

Felső légutak dekontaminációja

Szájhigiéna. Ez kiemelten fontos ápolási feladat. A fogmosás nagy jelentőséggel bír, mivel a fogazat bakteriális kolonizációja része a VAP patogenezisének (4), bár egy vizsgálatban az íny és a fogak dekontaminációjára alkalmazott antiszeptikus gél nem mutatott egyértelmű preventív hatást (9). Sajnos, ápolástechnikailag a hátsó garat, a gége és a subglotticus terület hatékony dekontaminációja alig kivitelezhető.

Chlorhexidin. Szívsebészeti betegek vizsgálata kapcsán kimutatták, hogy a 0,12%-os chlorhexidin oldat használata csökkentette a posztoperatív pneumonia gyakoriságát (10). Széles körű használata intenzív osztályos betegeken azonban a jelenlegi eredmények alapján általánosan nem ajánlható (11).

A szelektív szájüregi dekontamináció a szelektív enterális dekontamináció (SDD = selective digestive decontamination) részeként elméletben lehetőséget teremt a VAP gyakoriságának csökkentésére. Elve: lokálisan ható, csak orális, illetve szisztémásan adott antibiotikus terápiával a potenciálisan patogénként megjelenő endogén flóra eliminálása. Három klinikai vizsgálat igazolta az intenzív osztályos betegeknél végzett SDD (2, 3, 5) túlélést előnyösen befolyásoló hatását, más vizsgálatok során azonban nem sikerült a mortalitás javulását, illetve a HAP/VAP incidenciájának csökkenését kimutatni. A rezisztens törzsek szelektálódásától való félelem gátolja az SDD széleskörű alkalmazását az intenzív osztályos betegeknél, eltekintve néhány országtól, ahol alacsony a rezisztens törzsek aránya. Elterjedését a magas költségvonat, valamint a mortalitásra kifejtett nem egyértelmű hatása is akadályozza (12). A módszer alkalmazása speciális betegcsoportban, mint például egyes sebészeti betegcsoportok esetén, előnyös lehet.

Subglotticus drenázt biztosító tubusok

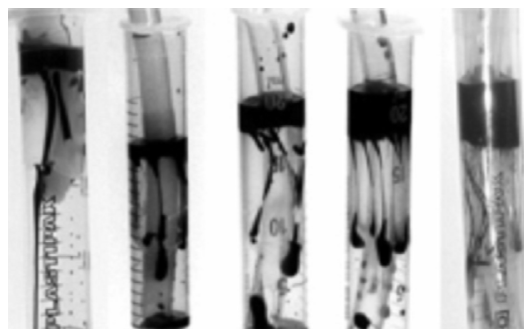
A *Mallinckrodt HiLo EVAC* endotrachealis tubuson egy nagy belső átmérőjű hátsó csatorna található, ami lehetővé teszi a subglotticus térben felgyűlő váladék folyamatos vagy intermittáló leszívását. Egy öt vizsgálatot összegző metaanalízis megfelelő evidenciát szolgáltatott a VAP gyakoriságának 50%-os csökkentésére (13). Használata során 72 órát meghaladó lélegeztetés mellett 2 nappal csökkent a gépi lélegeztetés, 3 nappal az intenzív osztályos kezelés hossza, és 6,8 nappal később lépett fel VAP. A vizsgálat során az intenzív osztályos ápolás költségei csökkentek (14). Annak ellenére, hogy 2004-ben egy amerikai ajánlás a fenti speciális tubus használatát javasolta az intenzív osztályon (15), alkalmazásuk nem terjedt el (16). Ennek oka feltehetően az eszköz hátrányaiban rejlik.

1. A Hilo EVAC tubus vastag és merev az átlagos PVC-tubusokhoz képest (a hátsó csatorna miatt). Emiatt különböző trachea-, illetve gégekárosodást okozhat. Egy esetleírásban a. anonyma (brachiocephalica) – trachea közötti fistulaképződésről is beszámoltak (17). A gépi lélegeztetés közben jelentkező tubuselmozdulást szintén ezzel a merevséggel magyarázzák (18).
2. A Hilo EVAC tubus subglotticus csatornája hajlamos az elzáródásra. A leszívás során a nyálkahártya behúzódhat az egylumenű subglotticus kapuba, ami gátolja a subglotticus tér leszívását (10).
3. A két legfontosabb vizsgálatban, melyek rövid idővel a fent említett amerikai ajánlás megjelenését követően kerültek ismertetésre, állatkísérlet során vizsgálták a tubus hatásait (19, 20). Súlyos tracheanyálkahártya-sérülést mutattak ki még alacsony negatív nyomású, folyamatos szívás mellett is a leszívó csatorna bementi nyílásánál. Néhány kisebb klinikai vizsgálat során pedig a Hilo EVAC csoportban gyakrabban lépett fel reintubációt igénylő posztintubációs gégeödéma

(40%) (21). Ezek fényében csupán az intermittálóan alkalmazott, enyhe szívás ajánlott, a folyamatos szívás kerülendő. Ez a módszer bár csökkenti, de teljesen nem védi ki az aspirációt.

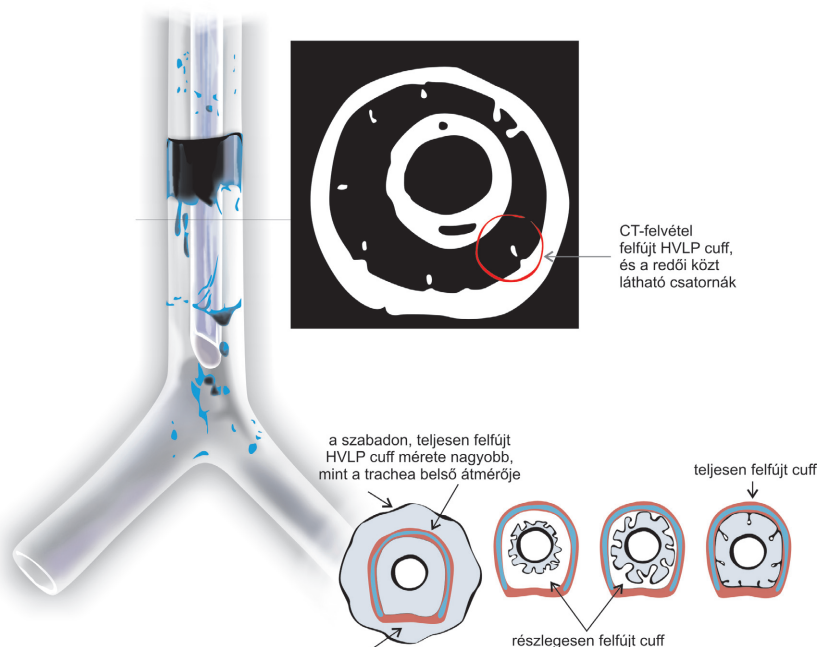
A Hilo EVAC tubusok legújabb fejlesztése során a hátsó nyílást a cuffhoz közelebb alakították ki, és a lumen átmérőjét növelték. Ezzel kísérelték meg kivédeni a leszívó nyílás subglotticus nyálkahártya beszívásával történő elzáródásának lehetőségét. Ez azonban sajnos, a szívás hatására kialakuló nagyobb felületű, kiterjedtebb tracheanyálkahártya-sérülés potenciális veszélyét hordozza.

Már kapható hasonló, subglotticus kapuval rendelkező tracheostomás kanül is. Értelemszerűen intermittáló szívás esetén akkor ajánlott a subglotticus tér leszívása, ha cuff melletti aspiráció veszélye várható (pl. a trachea leszívása, légzőkör megnyitása, cuff leeresztése) PEEP (positive end-expiratory pressure) csökkentése előtt (22).



1. ábra

A HVLV tubus felfűjt cuffja mellett gyűrődések alakulnak ki, ami a lecsorgást nem akadályozza



2. ábra

CT-felvételen látható, hogy a beteg tracheájában felfűjt HVLV tubus cuff mellett a hosszanti gyűrődések között csatornaképződés van

A cuff falvastagsága

Jelenleg az intenzív osztályos gyakorlatban a nagy belső átmérővel rendelkező HVLP tubus használata a legelterjedtebb. A cuff ellenőrző ballonjában a nyomás mérésével kontrollálható a trachea-nyálkahártyára ható nyomás. Sajnos, amint az 1. és 2. ábrán megfigyelhető, megfelelően felfújt ballon mellett is a cuffon gyűrődések, redők alakulnak ki. Így a felfújt cuff sem gátolja meg teljes mértékben a váladék lecsorgását (23). A vastagabb anyagból készült cuffok esetén a gyűrődések közti csatornák mérete nagyobb, és így a lecsorgás is fokozott mértékű (24). Sok HVLP tubust gyártó cég csökkentette a cuff anyagának vastagságát (pl. Kimberley Clark Microcuff™, Mallinckrodt Sealguard™ és Portex Soft Seal™). Ez előnyös lehet, mivel a vékonyabb anyag keskenyebb csatornákat eredményezve csökkenheti a váladék cuff melletti lecsorgásának mértékét. Az elvégzett vizsgálatok szerint azonban ezek a tubusok sem gátolják meg teljes mértékben a váladék lecsorgását (25), és a kisebb lecsorgási arány mellett is nagy volumenű aspiráció alakulhat ki hosszan tartó tubushasználat mellett.

A vékony falú cuff kombinációja a subglotticus drenázzsal

Egy vizsgálat során egy kombinált, a vékony falú cuff és a subglotticus drenázs lehetőségét nyújtó tubust (Mallinckrodt Sealguard™) hasonlítottak össze hagyományos cuff-fal rendelkező tubussal. A VAP-gyakoriság a hagyományos tubus mellett 22,1% volt, míg az új tubus mellett 7,9% ($p=0,001$). A preventív hatás mind a korai, mind a kései VAP szempontjából igazolódott (26).

Tubusrögzítés

Egy multicentrikus spanyol vizsgálatban a nem tervezett, illetve a véletlen extubálások aránya 8% volt. A nem tervezett (ön)extubálás az ilyenkor kialakuló aspiráció miatt a VAP kialakulásának fokozott kockázati tényezője (relatív kockázat: 5,3) (27). Bár az endotrachealis tubust általában ragasztószalaggal, illetve szoros kötéssel rögzítik, a forgalmazott, kifejezetten erre a célra kidolgozott eszközök használata ajánlott a tubus hatékonyabb rögzítésére (28).

Antimikrobális bevonatú tubusok

Állatkísérletek során mind az antiszeptikus (29), mind az ezüstbevonatú (30) endotrachealis tubusoknál vizsgálták a biofilm és a VAP kialakulását. Ezen tubusok felszínén kisebb arányú volt a biofilmképződés, és ritkábban



3. ábra

LoTrach™ rendszer. Endotrachealis tubus és nyomáskontrollt biztosító készülék



4. ábra

LoTrach tubus CT-felvételen. A felfújt microcuffon gyűrődés, redő nem látható

CT-felvétel:
felfújt microthin polyurethane cuff = microcuff

cuff-nyomás: 20 vízcim

Látható, hogy a HVLP cuffhoz képest gyűrődés, redő és lecsorgás nincs

alakult ki a légzőkör kolonizációja, de a trachea kolonizációja tekintetében nem lehetett különbséget kimutatni. Ezekben a vizsgálatokban bár a tubus bevonata csökkenti a biofilm növekedését és a légutak újrafertőződését, de nem előzi meg a felső légúti kolonizációt, mert nem befolyásolja a legfontosabb prognosztikus tényezőt, a cuff mellett fellépő felső légúti mikroaspirációt.

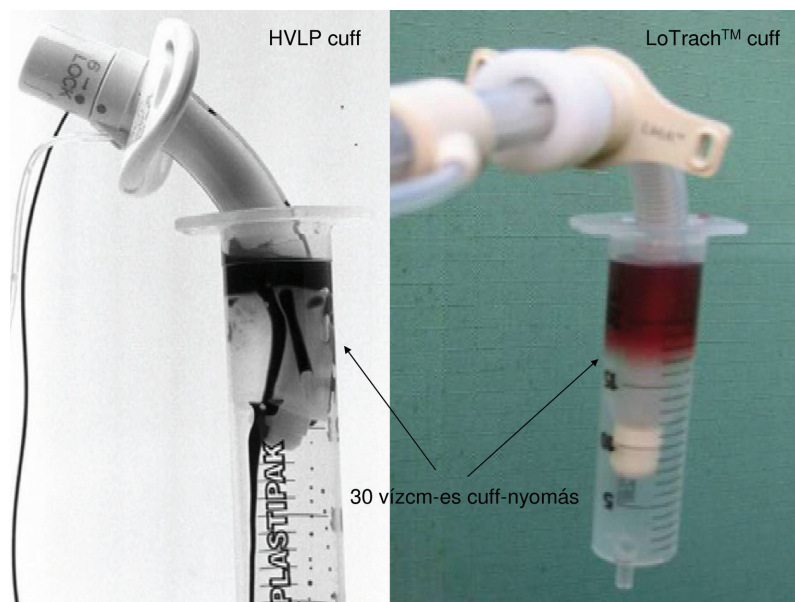
A LoTrach™ rendszer

Ez egy speciális, a VAP legfontosabb kockázati tényezőinek figyelembe vételével tervezett légútbiztosító eszköz (3. ábra) (31). Alacsony térfogatú, alacsony nyomású cuff (LVLP) került kialakításra. A cuffot a gyártás során úgy kalibrálják, hogy a használat közben beállított egyedi cuffnyomások mellett (80 vízcmm) is a kívánt, 22 Hgmm-es (27 vízcmm) érték körül maradjon a trachea falában a nyomás. A cuff falának konstans elaszticitása hatékonyan védi a trachea falát a cuffon belüli nyomástól. A cuff falán nincs gyűrődés, redő, ami mellett lecsorgás alakulhatna ki (4. ábra) (22, 32). A tubus cuffban a szükséges nyomás fenntartásához egy folyamatos utánfújást biztosító készülék szükséges. Ha a tubus megfelelő bevezetését követően a cuff nyomás biztosítása ezzel az eszközzel történik, akkor nemcsak az aspiráció ellen, hanem a tracheafal-túlnyomás okozta káros hatásai ellen is folyamatos és teljes védelem alakulhat ki. A felmérések szerint a jelenlegi cuff nyomás-kontrol stratégiák szuboptimálisak, mind a kívántnál magasabb, mind alacsonyabb cuff nyomások előfordulnak (16, 33). Ezen túl a LoTrach™ tubusnál három kicsi belső átmérőjű subglotticus kaput alakítottak ki, ami a tubus körül egyenletesen elosztva, közvetlenül a cuff felett található. A három leszívójárat összecsatlakozik a tubus proximális végén, és lehetővé teszi a váladék óvatos leszívását egy normál fecskendővel. Az intermittáló leszívás a folyamatos szívással szemben biztonságosabb a trachea nyálkahártya szempontjából. A speciális cuff pedig lehetővé teszi, hogy elegendő és biztonságos legyen az

intermittáló leszívás. A hagyományos HVLP cuff-fal szemben itt teljes védelem áll fenn az aspiráció ellen két leszívás között is. A három kapu biztosítja a legoptimálisabb leszívási képességet a tubus és a trachea geometriai viszonyaitól függetlenül, és minimalizálja a járat nyálkahártyadugóval történő lezárásának lehetőségét, ezáltal megelőzi a szívóhatás okozta nyálkahártya-sérülést. Mivel a LVLP cuff teljesen megakadályozza a lecsorgást, a három subglotticus kapu használatával lehetővé válik a felső légúti rendszer öblítéssel történő tisztítása. Normál sóoldat fecskendezhető be a kapun keresztül a subglotticus térbe (gondosan ügyelve, hogy a nyomás a subglotticus térben ne haladjon meg a 30 vízcmm-t). A folyadék visszaáramlik a gégebemeneten keresztül a garatba és a szájüregbe, magával sodorva a felgyült váladékot. Egy normál leszívó katóterrel a szájüreg elülső részéből eltávolítható a túlsorduló váladék. A tubus belső felszínén tapadásgátló bevonatot alakítottak ki a váladékfelrakódás mértékének csökkentésére, a leszívó-katóter és a bronchoszkóp bevezetésének megkönnyítésére, és a tubuslezáródás késleltetésére. Rá-



5. ábra
LoTrach tubus



6. ábra

HVLP cuff és LoTrach microcuff. Azonos cuff-nyomás mellett a HVLP cuff nem akadályozza meg a lecsorgást

adásul, a hajlékony tubus hozzáidomul a beteg légút alakjához. Továbbá atraumatikus „csónak-csúcs” kialakításával csökkentették az intubáció kapcsán potenciálisan fennálló, bougie és fiberoszkóp használata mellett kialakuló sérülés veszélyét (9).

Összegezve, a LoTrach™ tubus előnyei (5. ábra):

- a) a cuff melletti lecsorgás megakadályozása (6. ábra),
- b) cuff nyomás fenntartása (ha a cuffnyomás 20 vízcmm-szinten tartása nem valósul meg, a VAP relatív kockázata: 4%) (10);
- c) a subglotticus tér leszívásának biztosítása (50%-kal csökkenti a VAP kialakulását) (13),
- d) lehetőség a felső légutak öblítésére,
- e) tubuselmozdulás és nem tervezett extubálás megelőzése (a VAP relatív kockázata: 5%) (27),
- f) a biofilmképződés és tubuselzáródás minimalizálása (abszolút kockázat nem ismert).

Diagnózis

A diagnosztika célja egyrészt a klinikai tünetek hátterében álló légúti gyulladásos folyamat igazolása, másrészt a gyulladásos folyamatért felelős mikroorganizmus izolálása.

Az egyik legnagyobb probléma a nosocomialis pneumonia és a VAP diagnosztikájának felállításában egy mindenki által elfogadott módszer hiánya. Ehhez szükséges lenne a gyulladás gyanújának igazolására végzett különböző technikák összehasonlítása. A post mortem végzett szövettani és mikrobiológiai vizsgálatok nem igazolják egybehangzóan a különböző diagnosztikus módszerek validitását.

A nosocomialis pneumonia valószínűsíthető az alábbi néhány klinikai tünet és vizsgálati lelet alapján:

- ▶ új vagy meglevő infiltratum a mellkasröntgen-felvételeken,
- ▶ láz vagy hypothermia,
- ▶ purulens légúti váladék,
- ▶ leukocytosis vagy leukopenia.

Egy vizsgálat során a *post mortem* végzett szövettani és mikrobiológiai eredményeket vetették össze a fenti radiológiai kép megléte, és további kettő vagy három klini-

kai jel fennállása alapján kimondott diagnózissal. Igazolódtott, hogy az ezzel a módszerrel felállított diagnózis szenzitivitása és specificitása 69%, illetve 75% (34). Az utóbbi években hoztak létre egy pontrendszert (CPIS) a diagnózis megkönnyítésére, melyet széles körben alkalmaznak (35). A specificitás növelése érdekében a pontrendszer különböző klinikai, radiológiai, fizikális vizsgálati, laboratóriumi és mikrobiológiai paramétereket kombinál (2. táblázat). 6 feletti pontszám jó korrelációt mutat a pneumonia valószínűségével. Különböző vizsgálatok a módszer 77%-os szenzitivitását és 42%-os specificitását igazolták (34). A diagnózis hatékonyságának növelésére néhány vizsgálat a CPIS kiegészítésére egy alsó légúti mintából végzett Gram-festést ajánl.

A neminvaszív, tracheobronchialis váladék mintavétel, valamint az invazív bronchoalveolaris lavage (BAL) és a védett hörgő kefe mintavétel (PSB = protected specimen brush) gyakorlati hatékonyságát sokat vizsgálták. Mind-egyik módszer rendelkezik előnyös és hátrányos tulajdonságokkal.

A *tracheobronchialis váladék* mintavétel szenzitivitása (38–100%) jól közelít az invazív módszerekéhez, specificitása (14–100%) is csak kevéssel marad el azoktól (36). A tracheobronchialis váladék minta negatív tenyésztési eredménye, amennyiben az antibiotikus kezelés nélküli betegről származik, jó negatív prediktív értékkel bír a VAP jelenlétére. A BAL és a PSB szenzitivitása 42–93% és 33–100%, specificitása 45–100% és 50–100% (37). A fentiek alapján a tényleges alsó légúti gyulladás jelenlétének igazolására, illetve a kórokozó izolálására mindhárom mintavételi módszer közel azonos hatékonyságú.

Egy néhány szerző által javasolt algoritmus a nosocomialis pneumonia ellátására (7. ábra) sorrendben az alábbi eljárásokat emeli ki. Ha pneumonia valószínűsíthető a klasszikus klinikai kritériumok vagy a CPIS (>6) alapján, légúti váladék mintavétel szükséges tracheobronchialis leszívás vagy bronchoscope útján, kvantitatív tenyésztés céljából. 48-72 óra múlva a folyamat ismétlése javasolt. Annak eldöntésére, hogy érdemes-e folytatni az antimikrobás kezelést, meg kell állapítani, hogy a pneumonia fennáll-e még, és figyelembe kell venni a tenyésztési eredményeket, valamint az alternatív diagnózisok lehetőségét (38).

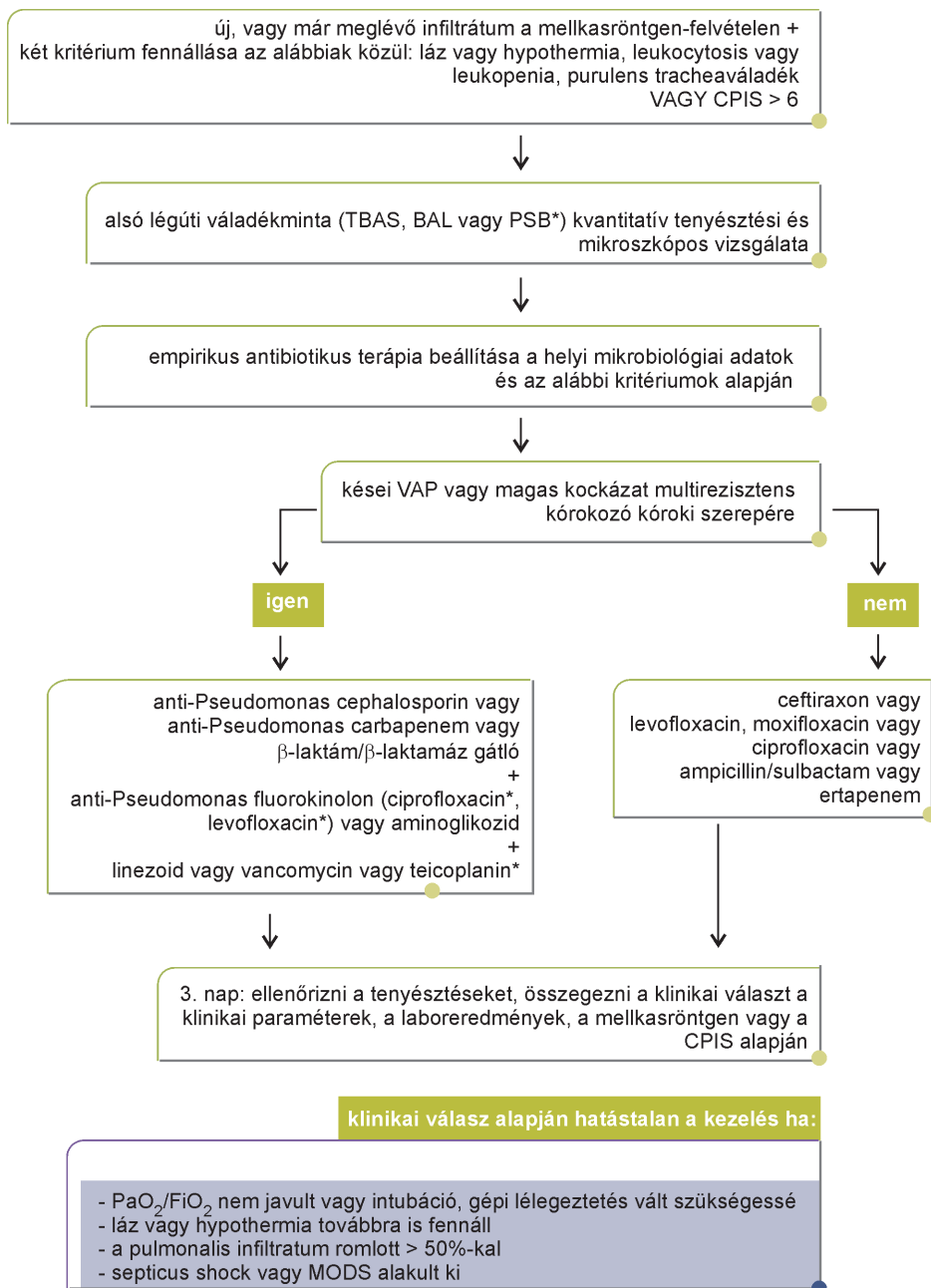
2. táblázat

Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

KRITÉRIUM	0	1	2
Tracheaváladék	Nincs	Nem purulens	Purulens
MRTG	Nincs elváltozás	Diffúz	Lokalizált
Testhőmérséklet (°C)	≥36,5 és ≤38,5	≥38,5 és ≤38,9	≥39 vagy ≤36
Fehérvérszám	≥4,0 és ≤11,0	<4,0 vagy >11,0	= + band >50%
PaO ₂ /FIO ₂	>240 vagy ARDS		≤240 ARDS hiányában
Mikrobiológia*	negatív		pozitív

*Tenyésztési vizsgálatok 24 órát késnek

ARDS: Acute respiratory distress syndrome



5. ábra

Nosocomialis pneumonia diagnosztikája, kezelése. Algoritmus (ATS ajánlás, 2005) (* szerzői kiegészítés)

Terápia

Egy feltételezetten az intenzív osztályon szerzett, nosocomialis pneumonia kezelésének megkezdésekor több szempontot kell figyelembe venni. Azt több korábbi vizsgálat megállapította, hogy az időben kezdett, adekvát antimikrobás kezelés nagy jelentőséggel bír (39). A nem megfelelő antibiotikus kezelés több szerző egyöntetű véleménye alapján magasabb mortalitással, nagyobb arányú szövődémmel jár.

A nem megfelelő antimikrobás kezelés oka lehet az aktuális antibiotikus terápiával le nem fedett kórokozó vagy lehet egy késleltetett rezisztencia is. Az inadekvát kezelés mellett kimutatott magas mortalitás sok esetben potenciálisan rezisztens Gram-negatív baktériumok (pl. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. és *Enterobacter* spp.) vagy MRSA kóros szerepével függhet össze.

Ennek alapján fontos szempont, hogy vizsgálati eredmények alapján a kimenetelt nem befolyásolja a kezdeti

3. táblázat

Nosocomialis pneumonia várható kórokozói	
NINCS KOCKÁZAT MDR PATOGÉNRE KORAI KEZDET BÁRMELY SÚLYOSSÁG	MAGAS KOCKÁZAT MDR KÓROKOZÓRA KÉSEI KEZDET BÁRMELY SÚLYOSSÁG
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Meticillin-érzékeny <i>S. aureus</i> (MSSA) G-negatív bélbaktériumok <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>S. marcescens</i>	Ugyanaz, mint az előző csoportban és <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> (ESBL) <i>Acinetobacter</i> spp. Meticillin-rezisztens <i>S. aureus</i> (MRSA) <i>Legionella pneumophila</i>

MDR: multi-drog resistant, ESBL: extended spectrum β -lactamases

inadekvát kezelés tenyésztési eredmények alapján történő későbbi módosítása.

Mindez alátámasztja feltételezett VAP esetén az időben kezdett, széles spektrumú, empirikus antibiotikus kezelés szükségességét. Egy 1995-ben kiadott amerikai ajánlás (ATS – American Thoracic Society) volt az első vezérfonal a nosocomialis pneumonia kezelésére (40). 1998-ban Trouillet és mtsai egy új klasszifikációt jelentettek meg, mely segít megjósolni a várható kórokozót és a megelőző antibiotikus kezelés, valamint a gépi lélegeztetés hossza alapján javasol antibiotikus kezelést (41).

Egy 2003-ban végzett prospektív vizsgálat a fenti két ajánlás hatékonyságát vetette össze, melyben a bakteriális lefedettség és a javasolt antibiotikum-stratégia alkalmaságát vizsgálták (42). Mindkét ajánlás hatékonyan javasolta meg a várható kórokozót (91% és 83%), azonban a vizsgálat során izolált kórokozók érzékenységét is figyelembe véve a javasolt antibiotikum-stratégia csak kisebb arányban volt megfelelő (ATS: 79% és Trouillet: 80%). Az antibiotikus kezelés hatástalansága multirezisztens kórokozók izolálásával is együtt járt (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* és MRSA). Ez jelzi, hogy az ajánlások mellé a terápia kiválasztásánál figyelembe kell venni a helyi mikrobiológiai epidemiológiai adatokat, a várható rezisztenciát és az antibiotikus kezelést eszerint szükséges pontosítani, növelve ezzel a bakteriális lefedettséget és az antibiotikus kezelés hatékonysági arányát.

A legutóbbi ATS HAP ajánlást 2005-ben adták ki (43). Ebben a korábbiakhoz képest fontos változás, hogy a pneumonia súlyossága nem játszik kiemelt szerepet a kezdeti empirikus antibiotikus kezelés megválasztásában (3. táblázat). A pneumonia súlyosságát figyelmen kívül hagyva azonban, multirezisztens kórokozó etiológiai szerepének kockázata esetén, illetve ha a kórházi felvétel több mint 5 nappal megelőzően történt, akkor széles spektrumú antibiotikus kezelést javasol, ami lefedi a *P. aeruginosa* okozta infekciót is. Különböző antibiotikus tervet ajánl ebben a betegcsoportban: anti-Pseudomonas cephalosporin, carbapenem vagy piperacillin/tazobactam kombinálva aminoglikoziddal vagy anti-Pseudomonas hatású fluorokinolonnal (ciprofloxacín, levofloxacín). Linezolid, illetve vancomycin, esetleg teicoplanin csak abban az esetben

jön szóba, ha az adott beteg esetében MRSA-fertőzés gyanúja fennáll, vagy a kórházban magas az adott kórokozó incidenciája. Azon betegek esetén, akik nem teljesítik a fenti kritériumokat, az endogén flóra (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, MSSA és antibiotikum-érzékeny, aerob Gram-negatív baktériumok) antimikrobás lefedése az empirikus kezelés célja. Javaslatuk alapján ceftriaxon, fluorokinolon (ciprofloxacín, levofloxacín), β -laktám/ β -laktamáz inhibitor vagy ertapenem a választandó antibiotikum.

A kombinált antibiotikus kezelés javallata a mai napig fenntartott *P. aeruginosa* vagy más rezisztens kórokozó kiváltotta VAP kezelésére. Korábbi vizsgálatok (44-46) igazolták, hogy monoterápia esetén a *P. aeruginosa*, illetve *Klebsiella* spp. okozta infekciók mortalitása magasabb, mint kombinált terápia mellett, bár erre irányuló vizsgálat kevés van, és a vizsgálat során kevésbé aktív béta-laktámot használtak. Ennek tisztázása további vizsgálatokat igényel. Jelenleg a monoterápiát csak olyan nosocomialis pneumonia kezelésére ajánlják, ahol alacsony a kockázata multirezisztens kórokozó oki szerepének.

Az antibiotikus kezelés tartama szintén sokat vitatott téma. Az ATS ajánlás, a korábban szokásos 14-21 napos kezelésekhöz képest *S. aureus* és *H. influenzae* pneumonia esetén rövidebb, 7-10 napos kezelési időt javasol. Speciális esetekben (több lebenyes érintettség, alultápláltság, üregképződés, Gram-negatív nekrotizáló pneumonia és *P. aeruginosa* vagy *Acinetobacter* spp. fertőzés igazolása), 14-21 napos kezelést tart szükségesnek.

Újabb vizsgálatok már azt a tényt támasztják alá, hogy VAP esetében a rövidebb antibiotikus terápia ugyanolyan hatékony, mint a hosszabb (47). A rövidebb antibiotikus kezelés előnye nemcsak a kórházi költségek csökkentésében, hanem a multirezisztens baktériumtörzsek kialakulására ható szelekciós nyomás csökkentésében is nyomon követhető.

A MDR Gram-negatív kórokozó kiváltotta VAP kezelésére alkalmazott inhalációs colistin hatékonyságára nézve biztos adatok nem állnak rendelkezésre. Hatásait csupán egy kis esetszámú (8 beteg) vizsgálat igazolta (48).

Az alsó légúti Candida-kolonizáció irányában végzett vizsgálat nem igazolja egyértelműen, hogy annak pneumoniai, invazív pulmonalis candidiasist kiváltó hatása len-

ne. Ugyanakkor bizonyítlan kölcsönhatás valószínűsíthető egyes *Candida* és *Pseudomonas* törzsek között (49, 50) Ez lehet magyarázata annak, hogy *Candida*-tracheakolonizáció mellett gyakoribb a *Pseudomonas* spp. okozta VAP.

Összefoglalás

A kolonizáció és az aspiráció kulcsfontosságú tényezők a VAP kialakulásában, ami a leggyakoribb nosocomialis mortalitást eredményezi az intenzív osztályon. A hagyományos, alacsony költségigényű, HVLP cuff-os tubusok elősegítik a légúti kolonizációt és nem akadályozzák meg az aspirációt. A LoTrachTM rendszer látványosan csökkenti az aspirációt és lehetővé teszi az antibiotikum/antiszeptikum mentes teljes felső légúti és szájüregi öblítést a cuff feletti területen. Ennek jelentős hatása van a patogenezis fő mechanizmusaira, és egyben csökkenti a hagyományos felső légúti kolonizáció és aspiráció megelőzésére irányuló stratégiák jelentőségét.

A nosocomialis pneumonia, illetve a VAP diagnosztikája alapját a klinikum és a radiológiai vizsgálat eredmé-

nye képezi. A klinikusok számára segítséget nyújthat nosocomialis pneumonia diagnózis felállításban egy korábban kialakított pontrendszer (CPIS), ami igazoltan nagy biztonsággal ítéli meg a pneumonia valószínűségét. A diagnosztikához, és a kezelési tervhez szorosan hozzátartozik akár az invazív, akár a nem invazív mintavétel és mikrobiológiai vizsgálat. A különböző mintavételi lehetőségek szenzitivitása és specifitása hasonló, nincs ajánlás egyik, vagy másik előnyben való részesítésére.

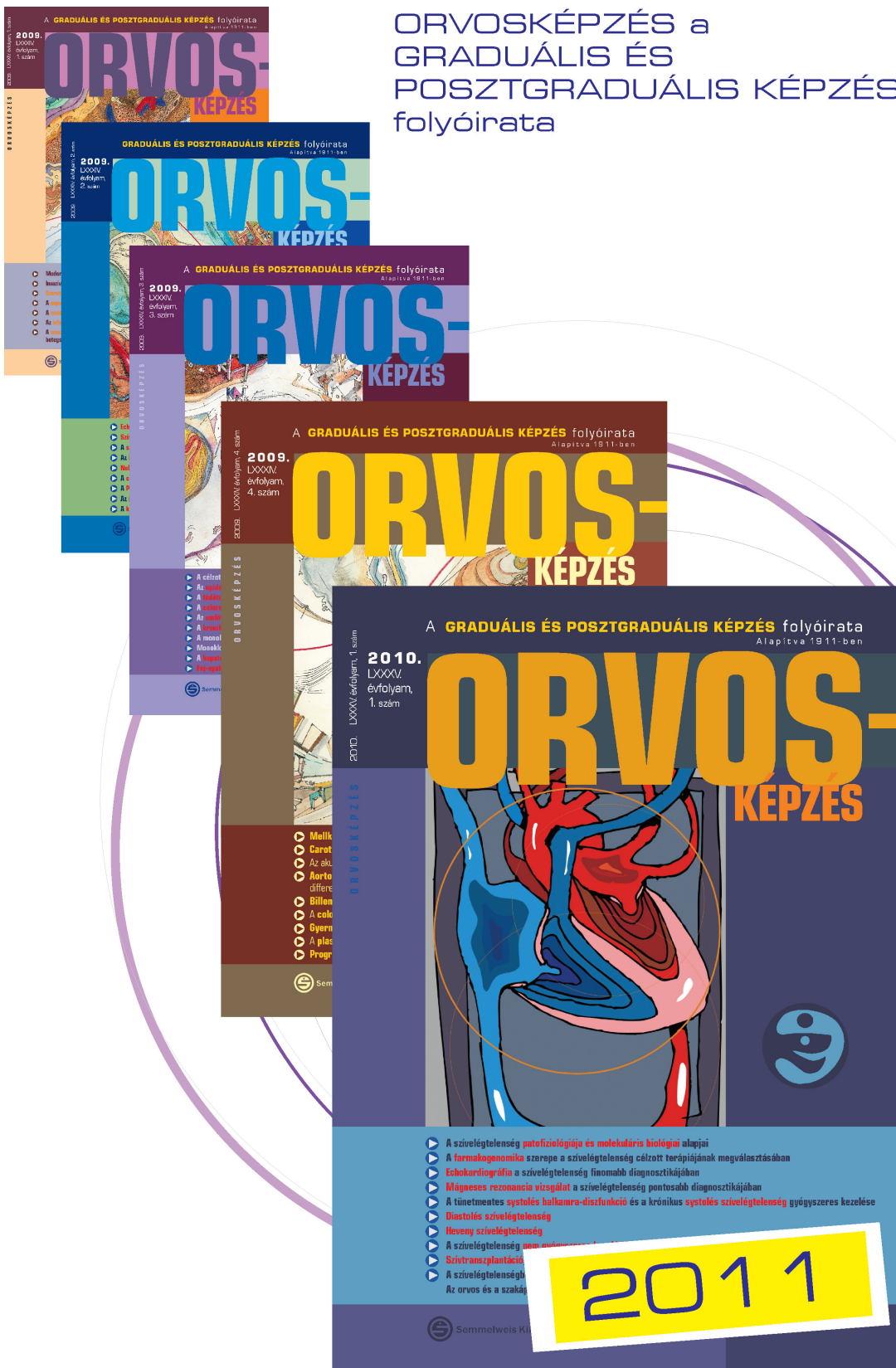
A terápia szempontjából kiemelendő az időfaktor jelentősége, valamint a kezdeti terápia hatékonysága. Csak az időben kezdett, hatékony (a várható kórokozó érzékenységének megfelelő), empirikus antibiotikus terápia csökkenti a mortalitást. Ez utóbbihoz nyújt mankót a klinikus számára az a néhány ajánlás, ami alapján jó eséllyel megbecsülhető a várható kórokozó. Az ajánlások a két legfontosabb kockázati tényező – a kórházi kezelés hossza, és a MDR kórokozó valószínűsége – figyelembevételével tesznek javaslatot az antibiotikus terápiaira.

Irodalom

1. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al: Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433–40.
2. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR: Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(5):792–6.
3. Estes R, Meduri GU: Pathogenesis of Ventilator-associated pneumonia: Mechanisms of bacterial colonization and airway inoculation. *Int Care Med* 1995; 21: 365–383.
4. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al: Pulmonary aspiratin of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: The effect of body position. *Ann Int Med* 1992; 116: 540–543.
5. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Píera C, el-Ebiary M, de la Bellacasa, et al: Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 Pt 1):1387–90.
6. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851–8.
7. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338:791–7.
8. Tryba M: Risk of acute stress bleeding and nosocomial pneumonia in ventilated intensive care unit patients: sucralfate versus antacids. *Am J Med* 1987; 28;83(3B):117–24.
9. Greer JR; Smith SP; Strang T: A Comparison of Tracheal Tube Tip Designs on the Passage of an Endotracheal Tube during Oral Fiberoptic Intubation. *Anesthesiology* 2001; 94(5):729–731.
10. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(1): 111–115.
11. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13:342–346.
12. Ferrer. M, Torres A, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa J, El-Ebiary M, Rota M, et al: Utility of selective digestive decontamination in-mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 1994; 20:389–395.
13. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S: Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. 2005 Jan; 18(1):11–8.
14. Shorr AF, Wunderink RG: Dollars and sense in the intensive care unit: The costs of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31:1582–1583.
15. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R: CDC; Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2004 Mar 26; 3(RR-3):1–36.
16. Sierra R, Benitez E, León C, Rello J: Prevention and Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. A Survey on Current Practices in Southern Spanish ICUs. *Chest* 2005;128:1667–1673.
17. Siobal M, Kallet RH, Kraemer R, Jonson E, Lemons D, Young D, et al: Tracheal-innominate artery fistula caused by the endotracheal tube tip: case report and investigation of a fatal complication of prolonged intubation. *Respir Care* 2001; 6(10):1012–8.
18. Takara I, Fukuda A, Kojima H, Tomiyama H, Tokumine J, Sugahara K: Unanticipated endotracheal tube displacement in a short-neck patient with a history of chronic rheumatoid arthritis: a comparison of three kinds of endotracheal tubes. *Masui* 2004 Oct; 3(10):1180–4.
19. Berra L, De Marchi L, Panigada M, Yu ZX, Baccarelli A, Kolobow T: Evaluation of continuous aspiration of subglottic secretion in an in vivo study. *Crit Care Med* 2004; 2(10):2071–8.
20. Berra L, Panigada M, De Marchi L, Greco G, Z-Xi Y, Baccarelli A, et al: New approaches for the prevention of airway infection in ventilated patients. Lessons learned from laboratory animal studies at the National Institutes of Health. *Minerva Anestesiol* 2003; 9(5):342–7.
21. Girou E, Buu-Hoi A, Stephan F, Novara A, Gutmann L, Safar M, et al: Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients. *Int. Care Med* 2004;30:225–33.
22. Young PJ, et al: A low-volume, low-pressure tracheal tube cuff reduces pulmonary aspiration. *Crit Care Med* 2006 Mar; 4(3):632–9.

23. Seegobin RD, Van Hasselt G: *Aspiration beyond Endotracheal Cuffs. Canadian Journal of Anesthesia* 1986; 33:273-279.
24. Pavlin EG, et al: *Failure of a high-compliance low-pressure cuff to prevent aspiration. Anaesthesiology* 1975; 42(2):216-9.
25. Young PJ, Rollinson M, Downard G, Henderson S: *Leakage of fluid past the tracheal tube cuff in a benchtop model. Br J of Anaest* 1997; 78(5):557-562.
26. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Mora ML, Sierra A: *Influence of an Endotracheal Tube with Polyurethane Cuff and Subglottic Secretion Drainage on Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1079-1083.
27. de Lassence A, Alberti C, Azoulay E, Le Miere E, Cheval C, Vincent F, et al: *Impact of Unplanned Extubation and Reintubation after Weaning on Nosocomial Pneumonia Risk in the Intensive Care Unit: A Prospective Multicenter Study. Anesthesiology* 2002 July; 97(1):148-156.
28. Patel N, Smith CE, Pinchak AC, Hancock DE: *Taping methods and tape types for securing oral endotracheal tubes. Can J Anaesth.* 1997 Mar; 44(3):330-6.
29. Berra L, Curto F, Bassi GL, Laquerriere P, Baccarelli A, Kolobow T: *Antibacterial-coated tracheal tubes cleaned with the Mucus Shaver : A novel method to retain long-term bactericidal activity of coated tracheal tubes. Int Care Med* 32(6):888-893.
30. Olson ME, Harmon BG, Kollef MH: *Silver-Coated Endotracheal Tubes Associated With Reduced Bacterial Burden in the Lungs of Mechanically Ventilated Dogs. Chest* 2002; 121:863-870.
31. Young JY, Blount MC: *Novel Therapies in the prevention of Ventilator-associated Pneumonia. In: Vincent J-L. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Berlin, Springer, 2008; 343-352.*
32. Young PJ, Burchette K, Harvey I, Blunt M: *The prevention of pulmonary aspiration with control of tracheal wall pressure using a silicone cuff Anaesth Intensive Care* 2000; 28(6):660-5.
33. Mol DA, Du T, DeVilliers G, Claassen AJ: *Use and care of an endotracheal/tracheostomy tube cuff – are intensive care unit staff adequately informed? SAJS, 2004; 42:14-16.*
34. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary A, Ramirez A, Puig de la Bellacasa J, et al: *Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax* 1999; 54(10):867-873.
35. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM: *Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis* 1991 May; 143(5 Pt 1):1121-9.
36. Torres A., Puig de la Bellacasa J, Xaubet A: *Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. Am Rev Respir Disease* 1989; 140(2):306-310.
37. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL: *Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis* 1989 Apr; 139(4):877-84.
38. Torres A, Ewig S: *Diagnosing Ventilator-Associated Pneumonia. N Engl J Med* 2004; 350:433-435.
39. Ferrer M, Valencia M, Torres M: *Management of Ventilator-associated Pneumonia. In: J.-L. Vincent, Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Berlin, Springer, 2008; 353-364.*
40. *Official Statement of the American Thoracic Society. Hospital-acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis, Assessment of Severity, Initial Antimicrobial Therapy, and Preventative Strategies. 1995. Am J Respir Crit Care Med* 153; 1711-1725.
41. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou M, Combaut D, Dombret MC, et al: *Ventilator-associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria. Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:531-539.
42. Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M, Valencia M, Agusti C, Puig de la Bellacasa J, et al: *Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. Eur Respir J.* 2003; 22:876-882.
43. *This official statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America was approved by the ATS Board of Directors, December 2004 and the IDSA Guideline Committee, October 2004. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:388-416.
44. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR: *Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med* 1989; 87(5):540-6.
45. Bross JE: *Combination therapy versus monotherapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia. Am J Med* 1991; 90(1):135.
46. Mallolas J, Gatell JM, Miró JM, Almela M, Soriano E: *Prognostic factors for Pseudomonas aeruginosa bacteremia. Am J Med* 1991; 90(1):134.
47. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al: *Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial. JAMA* 2003; 290(19):2588-2598.
48. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, et al: *Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant gram negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Crit Care* 2005; 9:R53-R59.
49. Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, et al, for the Outomerea Study Group. *Candida colonization of the respiratory tract and subsequent Pseudomonas ventilator-associated pneumonia. Chest* 2006; 129:110-117.
50. Péntes I, Hermann Cs, Hauser B, Soltész I: *Invazív gombaszepszis kezelésének nehézségei. Focus Medicinæ, 2000. márc. 39-54.*

ORVOSKÉPZÉS a GRADUÁLIS ÉS POSTGRADUÁLIS KÉPZÉS folyóirata



MEGRENDELHETŐ a Semmelweis Kiadótól
vagy **e-folyóiratként** letölthető a kiadó honlapjáról!

www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS szerkesztőség
Tel.: 215-1401
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

<http://www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok/>

Az infékcióntróll jelentősége és megvalósulása a Semmelweis Egyetemen

Importance of infection control and its implementation at Semmelweis University

Antmann Katalin

Semmelweis Egyetem
Kórházhygiénés Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS Az Európai Unióban 2004-ben létrehívott Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDEC) 2007-ben adta ki első éves jelentését, amiben kiemelkedő hangsúlyt kapott az antibiotikum rezisztencia és a kórházi ellátással összefüggő fertőzések számának alakulása. A helyzet kezelése érdekében az ECDC megalakította az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésével foglalkozó osztályt. 2008-tól évente tervezik megszervezni az „Antibiotikum-napot”, és tervben van az infékcióntróll tevékenység uniós szintű szabályozásának kérdése is. Magyarországon 2004-ben alakult meg az országos Infékcióntróll és Antibiotikum Terápiás Bizottság, és napirenden van a területtel foglalkozó jogszabályok frissítése. Az infékcióntróll területen működő szakemberek száma sem országos szinten, sem a Semmelweis Egyetemen nem elegendő, annak ellenére, hogy a multirezisztens kórokozók okozta fertőzések itt is egyre komolyabb gondot jelentenek.

KULCSSZAVAK infékcióntróll, multirezisztens kórokozó, antibiotikum rezisztencia

SUMMARY The European Union has founded the European Centre for Diseases Prevention and Control in 2004, and the ECDEC has published the first „Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe”. This report highlighted the importance of antimicrobial resistance and the number of hospital-care associated infections (HAI) and to handle this situation they organised the Department of HAI. This Department plans to organise the „European Antibiotic Awareness Day” yearly, and to regularize infection control on EU level. The Hungarian National Infection Control and Antibiotic Committee have been founded in 2004 and the law of this field will be updated in the near future. The number of specialists working in the infection control is insufficient both in Hungary and the Semmelweis University in spite of the increasing importance of multi-drug resistant microbes.

KEY WORDS infection control, multi-drug resistant microbes, antimicrobial resistance

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Antmann Katalin
1144 Budapest,
Pf 370
e-mail:
antkati@net.sote.hu

Bevezetés

Az infékcióntróll-tevékenység a betegellátó intézmények alapvető feladata, a tevékenység szervezett, jól működő keretek közti végzése minőségi indikátor.

Bármilyen minőségi tanúsítvánnyal rendelkezzen egy egészségügyi intézmény (ISO vagy MEES), ennek szerves részét kell, hogy képezze az infékcióntróll fejezet. Az infékcióntróll és ennek feltétele, az aktív surveillance a minőségfejlesztés egyik legtöbb sikert hozó területe. A nemzetközi és hazai tapasztalatok szerint alkalmazásával a kórházi fertőzések száma 32%-kal, a profilaktikus célú antibiotikum-felhasználás pedig akár 50%-kal is csökkenthető. A surveillance-program szakirodalmi adatok szerint rendkívül költséghatékony, a program költségei az elkerülhető fertőzések 6%-ának prevenciójakor már meg-

térülnek, az ezen felüli prevenció pedig egyértelmű megtakarítást jelent. Az alkalmazásával nyert adatok felhasználhatók az ellátás minőségének a javításához, hiszen a segítségével előállított és monitorozott indikátorok a kórházi minőségjavítás egyik fontos eszközei lehetnek (1).

A továbbiakban áttekintjük az európai, majd a magyarországi helyzetképet és végül az infékcióntróll helyzetét a Semmelweis Egyetemen.

Európai Unió

Az Európai Unió 2004-ben döntött az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) létrehozásáról, ami egy év múlva már meg is kezdte működését. Első és legfontosabb feladatának tekintette a fertőző

Rövidítések

CDC Centers for Diseases Control and Prevention
EARS European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECDC European Centre for Diseases Prevention and Control
EFRIR Epidemiológiai Felügyeleti Rendszer és Informatikai Rendszer

ESAC European Surveillance of Antimicrobial Consumption
HELICS Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance
IPSE Improving Patient Safety in Europe

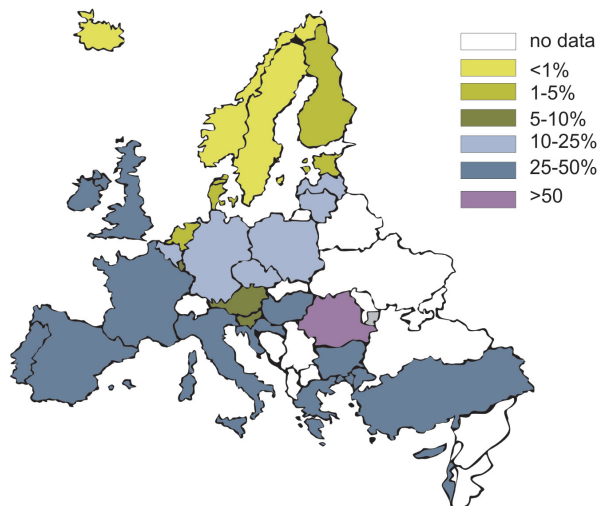
betegségek alakulásának felmérést az Unióban, amit a 2007-ben kiadott „Éves jelentés”-ben közöltek (2). Az adatok tükrében a legfontosabb problémának az antibiotikum-rezisztencia folyamatos növekedését és a kórházi ellátással kapcsolatos fertőzések számának alakulását tartják.

Az antimikrobiális rezisztencia hatalmas probléma, és az ezzel kapcsolatos surveillance-tevékenység csak nemrég kezdődött az EU-ban. A rendelkezésre álló adatok jelentős különbségeket mutatnak az egyes tagországok között, jellemzően megfigyelhető egy észak-nyugati dél-keleti gradiens a rezisztencia gyakorisági szintjében. A legnagyobb figyelmet a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) kapta, ami napjainkra komoly „probléma-baktérium” lett majdnem az összes tagországban (1. ábra). Az MRSA incidenciája mindenhol folyamatosan emelkedik, eddig csak két országban (Szlovéniában és Franciaországban) sikerült ezt a trendet megfordítani. Az EU antibiotikum-rezisztencia surveillance-t koordináló

intézménye, az Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) adatai szerint a többi követett baktérium [*Enterococcus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (2., 3., ábra)] esetében is hasonlóan romló helyzettel szembesülhetünk. A glikopeptid-rezisztens Enterococcusok aránya is folyamatos emelkedést mutat, különösen azokban az országokban, ahol gyakori az MRSA is (4. ábra).

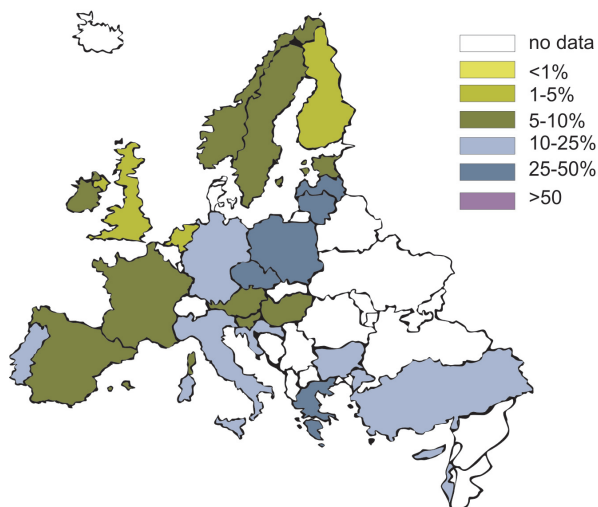
Az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának egyik fontos eleme az antibiotikum-fogyasztás. Az egyes tagországok között akár háromszoros különbség is megfigyelhető az egy személyre vetített antibiotikum-fogyasztás tekintetében. Az antibiotikum-felhasználás nyomon követése alapvető információkkal szolgálhat a rezisztencia kialakulásával szembeni teendők meghatározásában, mind az egészségügyi dolgozók, mind a betegek szempontjából (5. ábra).

A nosocomialis fertőzések szempontjából komoly kihívás a rezisztens és multirezisztens kórokozók megjele-



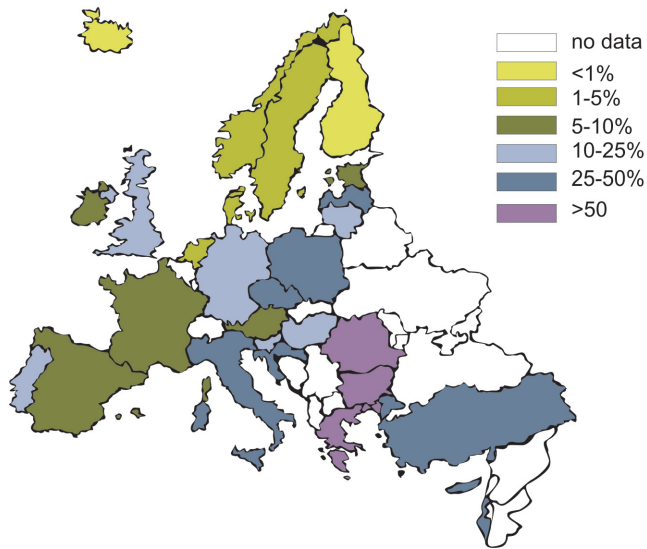
1. ábra

Staphylococcus aureus
gyakorisága invazív mintákban,
EARS adatok, 2006



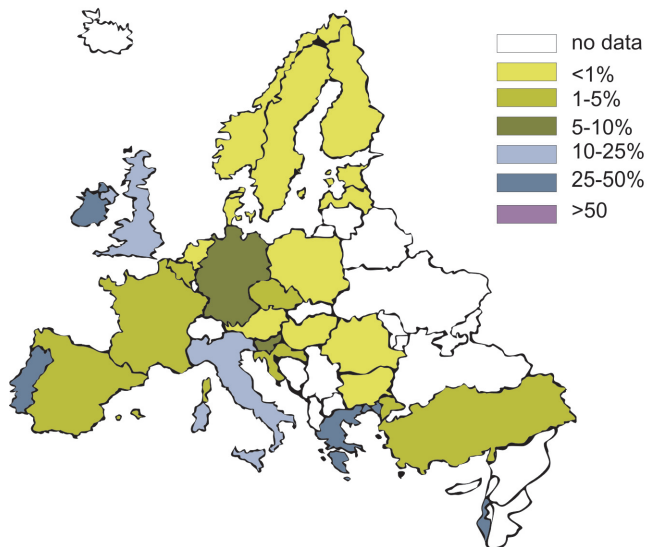
2. ábra

Pseudomonas aeruginosa:
ceftazidime-rezisztencia
gyakorisága invazív mintákban,
EARS adatok, 2006



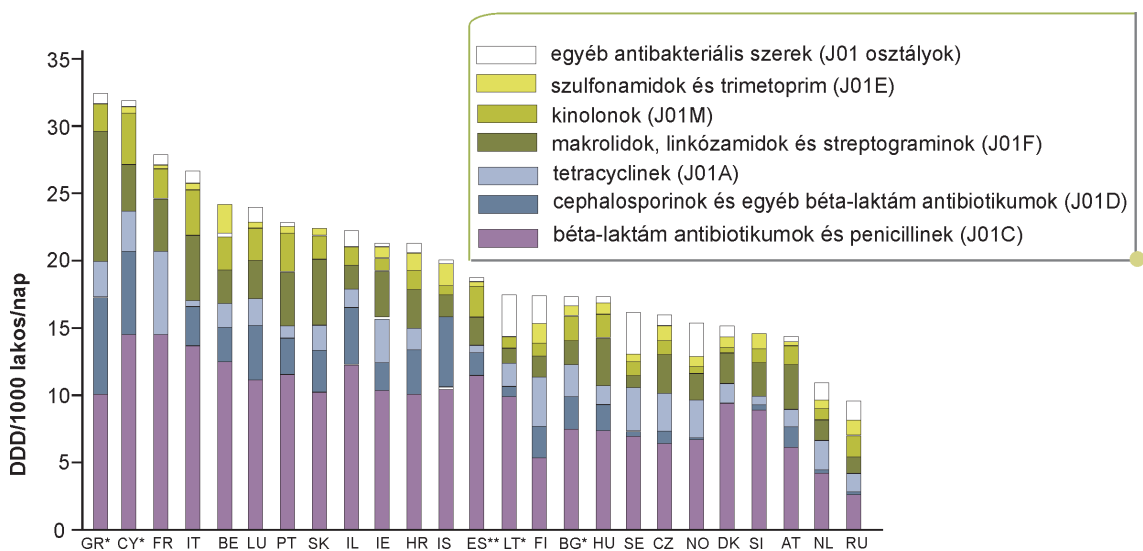
3. ábra

Klebsiella pneumoniae: III. generációs cefalosporin-rezisztencia gyakorisága invazív mintákban, EARS adatok, 2006



4. ábra

Enterococcus faecium: vancomycin-rezisztencia gyakorisága invazív mintákban, EARS adatok, 2006



5. ábra

Antibiotikum-felhasználás a járóbeteg ellátásban 24 európai tagállamban. Forrás: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)

1. táblázat

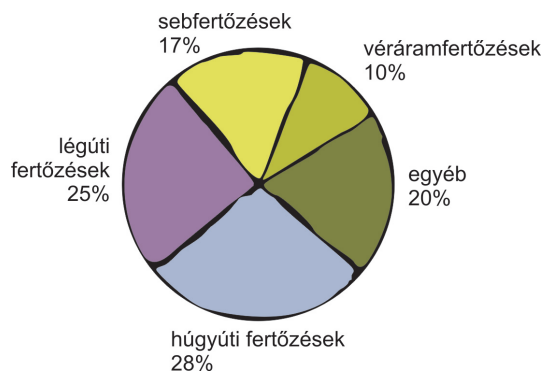
Nosocomialis fertőzések az Európai Unióban és Magyarországon		
	EU	MAGYARORSZÁG
esetszám/év	3 000 000	90 000
letalitás	1,6%	1%
haláleset - közvetlen halálok	50 000	900
haláleset - közvetett halálok (2,7%)	81 000	2430

nése. Évente az EU-ban kb. 3 millió ember, az ellátottak 10%-a szenved el valamilyen nosocomialis fertőzést, és nagy valószínűséggel közülük 50 000 meg is hal a fertőzés következtében (1. táblázat).

A jelentés szerint a leggyakoribbak a húgyúti fertőzések (28%), ezt követik csökkenő sorrendben a légúti fertőzések (25%), a sebfertőzések (17%), véráramfertőzések (10%). Az egyéb, nem részletezett (20%) kategóriába tartoznak az enterális fertőzések is, közülük is kiemelkedik jelentőségével a Clostridium difficile 027-es ribotípusa okozta fertőzés (3) (6. ábra). A nosocomialis fertőzések közel 5%-át okozzák MRSA fertőzések. A további jelentős kórokozók közé tartozik a methicillin-szenzitív Staphylococcus aureus (MSSA), a Pseudomonas, az E. coli, Klebsiella, Acinetobacter, C. difficile, és nem utolsósorban a véráramfertőzések egyik kiemelkedő kórokozója, a koaguláz-negatív Staphylococcus.

A nosocomialis fertőzések surveillance-e nagyon nehéz: egységes definíciót kellene használni és a jelentési fegyelem is gond. Emellett speciális személyzet szükséges, a tevékenység időigényes, valószínűleg ez is magyarázza, hogy sok tagországban megoldatlan még ez a kérdés annak ellenére, hogy a nosocomialis fertőzések 20–30%-a megelőzhető lenne megfelelő infektókontroll programmal, ami természetesen az aktív monitorizálást is magában foglalja.

Mindezen nehézségekkel szembesülve az ECDC-n belül már megalakult az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésével foglalkozó osztály. 2008-tól kezdődően évente tervezik megszervezni az „Antibioti-



6. ábra

A nosocomialis fertőzések gyakorisága szerinti megoszlása, Forrás: ECDC 2007. évi jelentése

2. táblázat

Az infektókontroll-tevékenység elemei
▶ Nosocomialis fertőzések adatainak elemzése, surveillance működtetése
▶ Antibiotikum politika
▶ Izolálás
▶ Sterilizálás
▶ Fertőtlenítés <ul style="list-style-type: none"> ▶ kézhigiénés eljárások ▶ takarítás ▶ textíliakezelés ▶ rovar-rágcsáló irtás ▶ fertőző hulladék kezelése
▶ Ételmezés, vízkezelés
▶ Munkavédelem
▶ Munkavédelmi felszerelések
▶ Védőoltások
▶ Oktatás a személyzet és a betegek részére

kum-napot”, az antibiotikum rezisztencia visszaszorítása végett. E mellett tervben van az infektókontroll tevékenység (2. táblázat) uniós szintű szabályozásának kérdése is.

Magyarországi helyzetkép

A nosocomialis fertőzések gyakoriságát csak becsülni tudjuk, mivel nem állnak rendelkezésre megfelelően megbízható hazai adatok. Magyarországon 2004-ben megalakult az országos Infektókontroll és Antibiotikum-terápiás Bizottság, és napirenden van a területtel foglalkozó jogszabályok frissítése. Ez előreláthatóan minden egészségügyi szolgáltató számára kötelező jelleggel írja elő az infektókontroll és Antibiotikum-terápiás Bizottság működését, előírja az infektókontrollal foglalkozó munkatársak végzettségét és számát (300 ágyanként egy-egy epidemiológus szakápoló javasolt), és nemcsak a kötelezően jelentendő nosocomialis fertőzések jelentését ellenőrizné, hanem az egészségügyi szolgáltatóktól elvárja az önkéntes surveillance-okban való részvételt is.

Ma a nosocomialis fertőzéseknek három nagy csoportját kötelező jelenteni hazánkban: a véráramfertőzéseket, a járványokat és a multirezisztens kórokozók (3. táblázat) által okozott fertőzéseket. A jelentést csak online, az ÁNTSZ által kifejlesztett EFRIR rendszeren keresztül lehet megtenni. Ezzel párhuzamosan, egy integrált rendszert felépítve az Országos Epidemiológiai Központ Kórházhigiénés osztálya kidolgozta az ún. önkéntes surveillance-rendszert is. E rendszer első lépése volt a nosocomialis fertőzések egységes esetdefinícióinak meghatározása. Ehhez

3. táblázat

Jelentendő multirezisztens kórokozók (MRK)

BAKTÉRIUM	REZISZTENCIA DEFINÍCIÓ*
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin/Oxacillin (MRSA) Vancomycinnel szemben mérsékelt szintű heterorezisztenciát mutató törzsek (hVISA/VISA)
<i>Enterococcus</i> spp.	Vancomycin
<i>Enterobacter</i> spp.	imipenem és/vagy meropenem
<i>Escherichia coli</i>	ESBL-termelő (III. gen. cefalosporinok), imipenem és/vagy meropenem
<i>Klebsiella pneumoniae</i> spp.	ESBL-termelő (III. gen. cefalosporinok), imipenem és/vagy meropenem
<i>Acinetobacter baumannii</i>	imipenem és/vagy meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Érzékeny 2-re vagy kevesebbre a következők közül: piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, imipenem, meropenem, ciprofloxacinnal, gentamicinnal, tobramycinnal, aztreonammal
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimaxazol
<i>Clostridium difficile</i>	hipertoxikus (NAP1/027 törzsek)

*A kórokozók antibiotikum-érzékenysége a Mikrobiológiai Szakmai Kollégiummal egyeztetve

az amerikai CDC National Nosocomial Surveillance System rendszerének esetdefinícióit, illetve az európai HELICS/IPSE program nevezéként használták fel (4). Ezt követően kiadásra került a módszertani útmutató is (5, 6). Ehhez az önkéntes rendszerhez fél éves periódusokra csatlakozhat egy-egy kórházi osztály. Az önkéntes surveillance haszna több szinten jelentkezik. Egyrészt kiépül egy jellemzően magyar adatbázis, amely segítségével jellemezhető a magyarországi nosocomialis fertőzési gyakoriság az egyes ellátási területeken, másrészt ez a gyakoriság összehasonításokra is lehetőséget ad: a nemzetközi adatokhoz, illetve a hazai átlaghoz mérhető egy-egy osztály saját eredményét. Az önkéntes surveillance alrendszerei: sebfertőzési, manuális osztályos, teljes körű és ITO/PIC eszközhasználatlal összefüggő fertőzési alrendszerek. Az eredményeket értékelve ki-ki elemezheti a munkája során található kritikus pontokat.

Az infektókontroll helyzete a Semmelweis Egyetemen

Az Egyetemen évtizedek óta működik Kórházhigiénés Osztály, amely egy higiénikus orvos vezetésével és három közegészségügyi-járványügyi felügyelővel koordinálja a klinikák infektókontroll tevékenységét. Az osztályhoz tartozik még a külső klinika tömbben található Fertőtlenítő Állomás, aminek egészségügyi gázmesterei hármassal feladatnak felelnek meg: végzik a szükséges rovar-rágcsálóirtást, egyes fertőző betegek után a zárófertőtlenítést és szükség esetén működtetik a gőzfertőtlenítő gépet.

Jelenleg a Kórházhigiénés osztály próbálja az ún. „régis iskolát”, azaz a klasszikus közegészségügyi higiénés megközelítést ötvözni a „modern iskolával”, azaz az epidemiológiai alapú infektókontrollal. Ezért is kért és kapott olvasási hozzáférést két nagy egyetemi számítógépes rendszerhez, a MEDSOL-hoz és a MEDBACT-hoz. Így lehetőség nyílt a mikrobiológiai leletek nyomkövetésére, fertőzések esetén a beteg adatainak megtekintésére.

Az osztály mindennapi munkakapcsolatban van a mikrobiológiai laboratóriummal, azonnal jeleznek, ha problémát észlelnek, és az osztály is fordulhat oda segítségért.

Mind az osztálynak, mind a klinikákon dolgozó higiénikus kollégáknak (akár fő, akár részállásban van a klinikán) van hozzáférése a korábban említett EFRIR rendszerhez, tehát a kötelező jelentési feladatának mindenki eleget tud tenni. Két klinika az önkéntes surveillance-rendszerhez is csatlakozott.

Kiépült a Kórházhigiénés Osztály honlapja az egyetemi honlapon belül, ami minden szükséges információt, aktuális hírt biztosít a kollégák számára. Rendszeresen frissül a fertőtlenítőszer-adatbázis, ami az engedélyezett fertőtlenítőszer között segít eligazodni.

Megalakult az Infektókontroll és Antibiotikum Bizottság, ami a Klinikai Központ elnökének tanácsadó szerve.

A Kórházhigiénés Osztály munkája során sok problémával szembesül. Ezek egy része valószínűleg más intézményekben is megtalálható, de vannak speciális helyi sajátosságok.

Az infektókontroll szakma problémája országszerte, hogy hiányzik az infektókontroll tevékenységet megalapozó érvényes rendelet. A több mint harminc évig élő korábbi jogszabályt hatályon kívül helyezték, az új még nem került elfogadásra. Csak az 1997. évi CLIV. Törvény az egészségügyről, a fertőző betegekkel kapcsolatos rendeletek és Országos Tisztifőorvosi utasítások szabályozzák jelenleg ezt a tevékenységet.

Speciális sajátosság az Egyetem oktató intézmény volta. Az egészségügyi képzés minden szintjéről vannak gyakorlaton a klinikákon és a higiénés ismeretekkel kellően még fel nem vértett hallgatók komoly fertőzéstérjesztő rizikófaktort jelenthetnek, míg egyes betegségekben ők is szenvedő alanyokká válnak, pl. calicivirus-fertőzés, bárányhimlő, influenza stb.

Az egészségügyi ágazatot sújtó központi intézkedések, a forráskivonás nem kedveznek a fejlesztéseknek. Amíg a klinikáknak nem sikerül megoldaniuk az ápolóhi-

ányt, addig valószínűleg nem várható az infekciókontroll személyzet számának növelése sem. Nemzetközi javaslatok szerint fekvőbeteg-intézményenként, 250-300 ágyanként célszerű egy infekciókontroll nővér alkalmazása, aki az aktív nosocomialis surveillance sarokköve lehetne: feladata a fertőzések aktív keresése megfelelő indikátorok szerint (legegyszerűbb a lázas betegek detektálása), ezek jelzése az infektológus kolléga felé. És itt egy másik szakemberhiányt kell említeni, az infektológusét. Országosan hiányzanak az infektológusok, az egyetemen sem jobb a helyzet.

Bár a modern infekciókontroll a betegadatok elemzését tekinti elsődlegesnek, azért még ma is szükség van higiénés mikrobiológiai vizsgálatok végzésére: sterilitási próbákra, tisztasági vizsgálatokra, levegőbakteriológiai vizsgálatokra a műtőkben, hiszen az érvényes rendeletek ezek végzését előírják. Mindezek a pénztelenségnek esnek áldozatul.

A mikrobiológiai vizsgálatok igénybevételekor vagy negligálásakor is döntő szempont a pénz.

Helyi sajátosság az egyetem klinikáinak földrajzi elhelyezkedése és az épületállomány. A klinikák három telep köré csoportosíthatók (belső klinika tömb, külső klinika tömb és budai tömb), a Kórházhigiénés osztály és a budai tömb közötti utazási idő egy óra. Az épületek nem a 21. századi kihívásoknak megfelelően épültek, ezért nagyon nehéz kialakítani a megfelelő számú és minőségű, az újabb és újabb előírásoknak is megfelelő kiszolgáló helyiségeket (pl. citosztatikus keverékinfúziók előállítására szolgáló helyiségek, takarítószer raktár), megfelelő komfortfokú és izolálásra is alkalmas, kis ágyszámú kórtermeteket. Az épületekbe eredetileg nem terveztek központi sterilizálót, ezt utólag, minden igényt kielégítve megvalósítani nagyon nehéz.

A problémák jelentős része abból adódik, hogy a klinikus kollégák ismeretei a fertőzésekről / nosocomialis fertőzésekről, azok jelentőségéről és főképp a velük kapcsolatos preventív, illetve kötelező teendőkről nem megfelelő. Ezen tudás, ismeretanyag jelentős része nem szerepel kellő súllyal az általános orvosi curriculumban, azt alapos részletességgel az Egészségügyi Főiskolai Karon oktatják a közegészségügyi-járványügyi felügyelőknek, népegészségügyi ellenőröknek. Ezért is indokolt ilyen végzettségű kollégák alkalmazása az egészségügyi intézményekben. A fertőzések nosocomialis voltának negligálása, a bejelentési kötelezettség nem teljesítése szintén sokszor az ismerethiánnyal magyarázható.

A surveillance fogalma az elmúlt évtizedben terjedt el, de még mindig nem szerves része az orvosi közgondolkodásnak. Pedig ez a fogalom semmi egyebet nem jelent, mint folyamatos adatgyűjtést, adatszolgáltatást, adatelemzést és az elemzett adatok felhasználást. A nosocomialis fertőzések surveillance-e semmi más célt nem szolgálhat, mint az adatok elemzésével annak kiderítését, hogy hol, mit tesznek rosszul vagy esetleg sokkal jobban, mint mások. Az eredményeket a döntéshozók felé (klinikaiigazgató, egyetemi vezetőség) és az adatot szolgáltató felé is minden esetben el kell juttatni.

Mint korábban már volt szó róla, az antibiotikum-rezisztencia komoly kihívás napjainkban. Ezért lenne nagyon fontos az antibiotikum-felhasználás nyomon követése, folyamatos elemzése nemcsak egyetemi és klinikai, hanem beteg szinten is, de ez jelenleg úgy tűnik nem megoldható. Szükség van egységes, helyi antibiotikum-protokollokra, ezek kidolgozását a Gyógyszerterápiás Bizottság Antibiotikum Albizottsága már elkezdte.

A fertőző betegségek elleni legbiztosabb védelmet a védőoltások biztosítják. A magyar életkorhoz kötött kötelező védőoltási rendnek csak tíz éve része a Hepatitis B vírus (HBV) okozta fertőzés elleni védőoltás, tehát az egészségügyi dolgozók jelentős része nem kapta meg ezt az iskolában, hanem már aktív munkavállalóként oltották. Az oltások szervezése és nyilvántartása nem volt mindig teljesen rendben, ezért most a Foglalkozás-egészségügyi szolgálattal próbálja a Kórházhigiénés osztály elérni az átláthatóságot és a 100%-os átoltottságot. Bár a hatályos rendeletek szerint a HBV-oltás alkalmazási feltétel az egészségügyben, ennek jelentőségét még olykor orvoskollégák is megkérdőjelezzik.

Hasonló gond a szezonális influenza elleni védőoltással való átoltottság alacsony szintje. Influenzaszezonban a betegellátást csak megfelelő számban átoltott személyzet lehet biztosítani.

Végül, de nem utolsó sorban meg kell említeni a felettes hatósággal, az ÁNTSZ-szel való együttműködés nehézségeit. Az infekciókontroll tevékenységet a fertőző betegségekkel kapcsolatos jogszabályok szabályozzák és írják elő a teendőket. Kórházi járványok előfordulásakor nem megkerülhető a hatóság értesítése, sokszor a diagnosztizáló laboratórium hivataltól értesíti a Szolgálatot, amit bizony a klinikák olykor-olykor nyűgnek éreznek. A hatóság megjelenése ilyen esetben mindig plusz adminisztrációt, esetleg részleglezárást, betegfelvételi zárlatot jelent, leggyakrabban az elmúlt években calicivirus-enteritis esetében történt így. Mindezek az intézkedések pedig szükségesek a járvány mihamarabbi felszámolásához, de a leghatékonyabb, ha már egy-két hasmenéses beteg esetén értesítik a helyi higiénikusokat.

Összegzés. Az infekciókontroll az egészségügyi ellátás szerves része, amelyet ha jól szervezeten működtetnek, akkor nagyban hozzájárul a biztonságos betegellátás eredményeihez. Mindehhez szükséges megfelelő törvényi szabályozás és intézményi háttér is. A jelenlegi gazdasági helyzetben az egészségügy intézmények nem tartják időszzerűnek az infekciókontroll-személyzet alkalmazását, annak ellenére sem, hogy irodalmi adatok támasztják alá az infekciókontroll program rendkívüli költséghatékonyágát, mivel az elkerülhető fertőzések 6%-ának megelőzése már megtérülnek költségei, az ezen felüli megelőzés pedig egyértelmű megtakarítást jelent. A témában jobban elmélyedni kívánóknak javasolt a magyar és angol nyelvű nyomtatott és internetes szakirodalom, melynek jegyzéke található a 4. és 5. táblázatban.

4. táblázat

A témával kapcsolatban javasolt irodalom

- ▶ Kende Éva: Infekciókontroll zsebkönyv, Magyar Infekciókontroll Egyesület 2002
- ▶ Kende Éva: Kórházi fertőzések. Kórházi járványok. Pro Hygiene Kft., 1992.
- ▶ Durst János: A nosocomialis fertőzések járványtana. HIETE, Budapest, 1998.
- ▶ Epiinfo – Epidemiológiai Információs Hetilap Az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) kiadványa.
- ▶ Journal of Hospital Infection
- ▶ Infection Control and Hospital Epidemiology

5. táblázat

Javasolt honlapok

- ▶ IFIC - International Federation of Infection Control <http://www.theific.org/>
- ▶ ECDC <http://ecdc.europa.eu/en/>
- ▶ CDC - Infection Control in Healthcare Settings
- ▶ SE Kórházhigiénés osztály <http://>
- ▶ Global Diseases Alert Map <http://healthmap.org/en>

Irodalom

1. Szloboda I: Epidemiológiai szakápolók foglalkoztatása a kórházakban. *Nővér*, 14. évf.
2. Andrew Amato-Gauci, Andrea Ammon (eds.): *Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe Report on the status of communicable diseases in the EU and EEA/EFTA countries, Sweden, ECDC, 2007.*
3. E J Kuijper, F Barbut, JS Brazier, N Kleinkauf, T Eckmanns, M L Lambert, et al: *Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008 EUROSURVEILLANCE Vol.13, Issues 7–9, page 1-7.*
4. Böröcz Karolina, Kende Éva, Szilágyi Emese: A „Johan Béla” Országos Epidemiológiai Központ Tájékoztatója A nosocomialis surveillance során alkalmazandó módszerekről I. rész: A nosocomialis fertőzések definíciói, *EPINFO* 3. különszám 2002, Budapest
5. Szilágyi Emese, Kurcz Andrea: *Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer Felhasználói kézikönyv. www.oek.hu, 2005.*
6. Böröcz Karolina, Szilágyi Emese, Kende Éva: *Országos Epidemiológiai Központ Tájékoztató a nosocomialis surveillance során alkalmazandó módszerekről II. rész Az EFRIR keretében működő Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer Standardizált Módszerei, EPINFO, 2006, 13. évf., 4. különszám*



ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

A folyóirat célja: Az 1911-óta megjelenő Orvostudomány legfontosabb célja a hazai orvostudomány folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszárt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálata adja ki, és a kézirat közlésére a bíráló eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

A kézirat: A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadjunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latin írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stiláris javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

A kézirat felépítése a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A *címlapon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjen. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglaló oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezető”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti

közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kézirathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszerek és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10 000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

Irodalom: a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

Hivatkozás cikkre: sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai): cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve) év; kötettség: első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN: Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int* 1990; 1:56-60. **Hivatkozás könyvfejezetre,** sorrendben: a fejezet szerzői: a fejezet címe. In: szerkesztők (editors): a könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid*. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

Ábrajegyzék: a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

Táblázatok: külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

Ábrák: külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni.

Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Szelid Zsolt szerkesztőségi titkár
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
1122 Budapest, Városmajor u. 68
Tel: (06-1) 458-6810
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu

A somatic neuropathia klinikai képe diabetes mellitusban és egyéb belgyógyászati betegségekben

Clinical presentation of somatic neuropathy in diabetes mellitus and other medical disorders

Kempler Péter

ÖSSZEFOGLALÁS A neuropathia diabetica rossz prognózisú szövődmény, mely jelentősen rontja a betegek életminőségét is. A szerteágazó tünetegyüttesen belül a progrediáló formák sorába az autonóm és sensoros károsodás tartozik. A mononeuropathiák, radiculopathiák, a fájdalmas neuropathiák és a motoros károsodások esetében a természetes körlefolás általában nem progrediáló, e kórképek középkorú vagy idősebb, 2-es típusú diabetesben szenvedő férfi betegekben való jelentkezése a legjellemzőbb. Szerző a somaticus neuropathiák klinikai jellegzetességeit foglalja össze, külön kitérve a vékonyrost-neuropathia problémakörére. E kórkép esetében a típusos klinikai tünetek (a végtagok distalis részein harisnya-kesztyű mintázatban jelentkező fájdalom és érzészavar, jellemzően nyugalomban, éjszaka) mellett a hagyományos diagnosztikus módszerek eredménye negatív. A vékonyrost-neuropathia diagnózisát a klinikai kép alapján kell felállítani.

Semmelweis Egyetem,
ÁOK, I. Sz. Belgyógyászati
Klinika

KULCSSZAVAK neuropathiák, neuropathia diabetica, sensoros neuropathia, motoros neuropathia, fájdalmas neuropathia

SUMMARY Diabetic neuropathy is associated with poor prognosis while quality of life is also significantly impaired in patients with neuropathy. Among different components of this widespread syndrome, autonomic and sensory nerve dysfunction are considered as progressive forms. Based on the natural history, mononeuropathies, radiculopathies, painful neuropathies and motor neuropathies are the non-progressive forms; these complications occur usually in middle-aged or elderly male subjects with type-2 diabetes mellitus. The author summarizes the clinical characteristics of somatic nerve dysfunction. A special attention has been paid to the problem of small fiber neuropathy. Among these patients classical symptoms of neuropathy (nocturnal pain and paresthesias at rest, in a stocking-glove distribution, predominantly distally) are associated with negative results of usual diagnostic methods. Diagnosis of small fiber neuropathy should be based on the clinical symptoms of the patients.

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr. Kempler Péter
1083 Budapest,
Korányi S. u. 2/a
e-mail:
kempler@mail.datanet.hu

KEY WORDS neuropathies, diabetic neuropathy, sensory neuropathy, motor neuropathy, painful neuropathy

A neuropathiák etiológiája

Az esetek döntő többségében a neuropathia nem önálló kórkép, hanem más betegségek részjelenségeként jelentkező tünet, illetve tünetegyüttes. A polyneuropathia kialakulásához vezető kórképek számát napjainkban mintegy 300-400-ra becsülik. Ezek többségét ritka betegségek alkotják. A legfontosabb kóroki tényezők sorába anyagcsere-betegségek (diabetes mellitus, krónikus alkoholizmus, alkoholos és nem alkoholos eredetű idült májbetegségek, krónikus veseelégtelenség, porphyriák, hyper- és hypothyreosis), B-vitamin- és folsavhiány, malabsorptiós kórképek, dysproteinaemiák (Waldenström-féle macroglobulinaemia, plasmocytoma, osteoscleroticus myeloma, cryoglobulinaemia) tartoznak. Malignus lymphomákhoz és az egyéb hematológiai betegségek többségéhez többféle mechanizmus révén csatlakozhat neuropathia. Exogén intoxikációk, számos gyógyszer (legfontosabbak a vinca

alkaloidák, a ciszplatin és a statinok), *infekciók* (pl. mononucleosis infectiosa, influenza, lepra, Lyme-kór), valamint *szisztémás betegségek* (sarcoidosis, sclerodermia, panarteritis nodosa, rheumatoid arthritis, systemás lupus erythematosus, amyloidosis, hypereosinophilia szindróma, Sjögren-szindróma), továbbá a gyulladásos bélbetegségek is idegrendszeri károsodás kialakulásához vezetnek. Fentiek mellett a neuropathia etiológiai tényezői sorában szerepelnek az organikus szívbetegségek, valamint egyes neurológiai betegségek is (1-3).

A belgyógyász és a házi orvos számára legfontosabb kóroki tényezők sorába a cukorbetegség, a krónikus alkoholizmus, az idült májbetegségek, a krónikus veseelégtelenség, valamint a hematológiai betegségek tartoznak. Alapvető szabály, hogy neuropathiás tünetegyüttes fennállása esetén elsődlegesen az idegrendszeren kívüli okot kell keresni.

A neuropathiák felosztásának egyéb szempontjai

Az etiológiai tényezők mellett a neuropathiák egyéb ismérvek alapján is feloszthatók. A patomechanizmus részletes ismertetése a tapasztalatok szerint jellemzően inkább elveszi az orvosok kedvét a témakörtől. Ezt a körülményt szem előtt tartva jelen munkánkban csak a neuropathia diabetica patogenezisét mutatjuk be, azt is vázlatos formában.

A károsodás típusa alapján, primer axonális laesio esetében a velőshüvely szekunder módon károsodik, e betegekben a terápiás lehetőségek korlátozottabbak. Primer demyelinisatio esetén elsődleges a myelin károsodása. Minthogy a perifériás idegrendszerben jó a remyelinisatiós kapacitás, gyors és teljes funkcionális regeneráció jöhet létre.

A neuropathiákat a tünetek kialakulásának dinamikája alapján csoportosítva, nagyobb ideg hirtelen kialakuló, trauma nélküli károsodása elsősorban artériás érelzáródásra utal. Néhány nap alatt progrediáló, döntően motoros tünetegyüttes hátterében elsősorban immunmediált folyamatra gondolhatunk. A leggyakrabban megfigyelhető, hetek, hónapok alatt kialakuló tünetek anyagcsere betegség, illetve felszívódási zavar kóroki eredetűek, idetartozik a belgyógyászati betegségekhez csatlakozó neuropathiák többsége.

A napi orvosi gyakorlatban ugyanakkor leginkább a neuropathiák körlefolyás és klinikai kép alapján történő csoportosítása terjedt el.

A különböző belgyógyászati betegségekhez társuló neuropathiák klinikai képe alapvető hasonlóságokat mutat. A legtöbb adat a cukorbetegség szövődményeként kialakuló idegrendszeri károsodással kapcsolatban vált ismertté, a szakirodalom is elsősorban a neuropathia diabetica-val foglalkozik. Ennek egyik magyarázata, hogy az 1-es típusú cukorbetegséghez társuló idegbántalom páratlanul hosszú megfigyelést tehet lehetővé. Ebből adódóan a belgyógyászati betegségek részjelenségeként kialakuló idegbántalom klinikai képét alapvetően a neuropathia diabetica példáján keresztül mutatjuk be. Sajnos alapvető gondot jelent, hogy a nem diabéteses eredetű neuropathiák felismerésére általában nem fordítunk kellő figyelmet, így e kórképek – leggyakrabban az idült májbetegséghez, krónikus veseelégtelenséghez és a hematológiai betegségekhez társuló idegbántalom – sok esetben rejtve maradnak.

Neuropathia diabetica

Amint a múlt század harmincas éveiben *Joslin* megfogalmazta, az inzulinkezelés bevezetése óta a cukorbetegnek életkilátásait a szövődmények határozzák meg. Az utóbbi évtizedekben ismertté vált, hogy az idegrendszeri károsodás, mint szövődmény, kedvezőtlen prognózissal jár együtt: a cukorbetegben, illetve idült májbetegben cardiovascularis reflexesztek segítségével kimutatható autonóm neuropathia a halálozást ötszöröse emeli (4). Ugyancsak rossz prognózis a perifériás idegrendszer érintő károsodás: cukorbeteg 14 éves követéses vizsgál-

lata során a perifériás neuropathia a halálozás független prediktorának bizonyult (5). A neuropathia meghatározó módon befolyásolja a cukorbeteg életminőségét is. A neuropathia diabetica patomechanizmusával (6-12), klinikumával (13-21), valamint diagnosztikájával és terápiájával az utóbbi években igen nagy számú nemzetközi és hazai közlemény, illetve monográfia foglalkozott.

A neuropathia diabetica kialakulásának patomechanizmusa pontosan nem tisztázott. A létrejöttében korábban élesen elkülönített két fő mechanizmus, a microangiopathia, illetve azok a metabolikus utak, melyeken keresztül a hyperglykaemia különböző idegelemeket közvetlenül károsító hatása érvényesül, a valóságban közelebb állnak egymáshoz. A kapcsolódási pont a nitrogén-monoxid, melynek termelődését az endoneurális véráramlás károsodása, illetve a hyperglykaemia okozta oxidatív stressz egyaránt csökkenti. A számos, egymással is összefüggő folyamat közül leginkább a sorbitol-anyagcsereút előtérbe kerülésének, a myoinosit-koncentráció csökkenésének, az intracelluláris ozmotikus viszonyok megváltozásának, a fehérjék nem enzimátikus glikációjának, a protein-kináz-C (PKC) fokozott aktivitációjának, a proteoglikán anyagcsere-károsodásának, a lipidperoxidáció és az oxidatív stressz fokozódásának tulajdonítanak jelentőséget. A hemoreológiai viszonyok és primer haemostasis változásai összességükben hiperviszkozitáshoz, illetve a koagulációs rendszer aktivitásának fokozódásához vezetnek (6-12).

Bár a szövődmény klinikai és prognosztikus jelentősége napjainkban már egyértelmű, a neuropathia még napjainkban is kissé „mostohagyermek” a diabetológiának. A nephropathia a belgyógyász, illetve a diabetológus, míg a retinopathia egyértelműen a szemész hatáskörébe tartozik. Ugyanakkor a neuropathia sajnos, sok esetben a belgyógyász és a neurológus között marad, a „senki földjén”.

A neuropathia diabetica helye a belgyógyászatban, illetve a diabetológián belül is hátrányosnak tekinthető. Lábfájdalommal orvoshoz forduló cukorbeteg esetében az orvos is, a beteg is elsőként szinte mindig obliteratív verőérbetegség lehetőségére gondol, gyakran neuropathiára utaló típusos tünetek fennállásakor is.

A változatos, sokszínű klinikai tünetegyüttes esetében leginkább a körlefolyás és a klinikai kép alapján történő osztályozás terjedt el. A *Watkins* (12) nyomán módosított beosztás szerint egyfelől az alapvetően progrediáló tendenciájú sensoros és autonóm neuropathiát, másfelől a fájdalmas, motoros, mono- és radiculopathiákat különítjük el; ez utóbbiak – általában hosszabb távon – javulhatnak is (1. táblázat).

Jelen közleményünkben a belgyógyászati betegségekhez társuló somaticus (ún. „perifériás”) neuropathiák klinikai jellegzetességeit foglaljuk össze. A későbbiekben tervezzük az autonóm neuropathia klinikai jellegzetességeinek, valamint a tünetegyüttes diagnosztikájának és terápiájának bemutatását.

A sensoros és autonóm károsodásra az alapvetően progrediáló jelleg mellett a fokozatos kezdet, a diabetes hosszú fennállása és egyéb szövődmények gyakori előfordulása a jellemző, jelentkezhetnek mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben. A fájdalmas és

1. táblázat

A diabeteses neuropathiák felosztása a kórlefolyás alapján [Watkins (12) nyomán, módosítva]

	FÁJDALMAS, MOTOROS ÉS MONONEUROPATHIA, RADICULOPATHIA	SENSOROS ÉS AUTONÓM NEUROPATHIA
Kezdet	akut	fokozatos
Kórlefolyás	általában javul	progreál
Diabetes fennállása	bármilyen	többnyire hosszú
Diabetes egyéb szövödményei	általában nincsenek	gyakoriak
Diabetes típusa	2-es típus > 1-es típus	1-es típus = 2-es típus
Nem	férfi > nő	férfi = nő
Összefüggés a szénhidrát-anyagcsere zavar súlyosságával	gyakran nincs	általában van

mononeuropathiák, radiculopathiák, valamint a motoros neuropathia előfordulása középkorú, illetve idősebb 2-es típusú diabetesesekben gyakoribb, főként férfiakban. Pancreatogen diabeteses betegekben általában a neuropathia a vezető szövödmény.

Az EUODIAB IDDM Szövödmény Vizsgálat célja az 1-es típusú diabetes rizikófaktorainak és szövödményeinek feltérképezése volt. A vizsgálatban a perifériás neuropathia prevalenciája 28%-nak bizonyult, és szignifikáns összefüggést mutatott egyrészt a hagyományos, a cardiovascularis rizikófaktorok, illetve – új adatként – a cardiovascularis betegségek előfordulásával (22). A neuropathia gyakorisága alapvetően a betegség időtartamával és az anyagcserehelyezettel áll összefüggésben, de az adatok különböznek az alkalmazott vizsgálómódszerek érzékenységtől is – ezzel részletesebben egy későbbi, a neuropathia diagnosztikáját összefoglaló közleményünkben foglalkozunk. Nem válogatott hazai cukorbeteg kb. felében számolhatunk neuropathia előfordulásával, a gyakoriság 2-es típusú diabetesesekben valamivel magasabb, mint 1-es típusú betegekben.

A somaticus neuropathia klinikai képe

A leggyakrabban előforduló forma a distalis típusú szimmetrikus sensomotoros neuropathia. Amint az elnevezés mutatja, jellemzően szimmetrikus, a bal és jobb oldali végtagokat azonos vagy hasonló mértékben érintő tünetekről van szó, melyeken belül típusosan az alsó végtagi panaszok dominálnak. Bár néhány klinikai tünet létrejöhet mind az érzőideg-károsodás, mind pedig a motoros érintettség következményeként (pl. háziasszonyok esetében jellemző, hogy a konyhában egyre többször esik ki valami a kezükből), a sensoros és motoros károsodás klinikai következményei általában jól elkülöníthetők. A distalis szimmetrikus sensomotoros neuropathián belül az esetek többségében a sensoros károsodás dominál.

Sensoros neuropathia

A sensoros neuropathia leginkább paraesthesiák (zsigbadás, bizsergés, hangyamászásszerű érzés) formájában jelentkező ún. „pozitív tünetegyüttese” a neuropathia dia-

betica legismertebb manifesztációja. A sensoros károsodásra (hasonlóan a fájdalmas neuropathiához) a végtagok distalis részének típusosan harisnya-kesztyű mintázatú érintettsége, a panaszok nyugalomban, gyakran éjszaka való jelentkezése a jellemző. Gyakori a panaszok nem spontán, hanem érintés általi kiváltódása.

A neuropathia diabetica alapvető paradoxona, hogy egyrészt az előbbieken összefoglalt kóros érzetek jelennek meg, másrészt ugyanakkor fiziológiás, alapvető protektív érzőfunkciók károsodnak.

A sensoros károsodás „negatív tünetegyüttese” a fájdalomérzés, hőérzés, tapintás- és helyzetérzés csökkenésének következményeiből tevődik össze. Ma már egyértelmű, hogy a diabeteses láb kialakulásának meghatározó kóros tényezője a neuropathia (23). A fiziológiás érzetek csökkenése következtében a beteg gyakran nem vesz tudomást az alsó végtagot érő kisebb-nagyobb, részben nyomás által okozott sérülésekről. Ily módon trophicus (neuropathiásnak is nevezett), típusosan fájdalomatlan fekély keletkezhet, mely melegágya az általában polimikrobás fertőzéseknek. Cukorbetegben a nem traumás eredetű amputációk nagyságrenddel gyakoribbak, mint nem diabetesesekben és meghatározó többségük neuropathiás eredetű.

Motoros neuropathia

Bár kétségtelen, hogy a leggyakoribb neuropathiás szövödményen, a distalis szimmetrikus sensomotoros neuropathián belül általában a sensoros károsodás dominál, az ugyancsak gyakori motoros károsodás klinikai jelentőségét a gyakorlatban általában alábecsüljük. A beidegzési zavarnak az izomzatot érintő legfontosabb következménye az izomatropia. Ezt sokáig késői szövödményként tartották számon, ugyanakkor ma már egyértelmű, hogy igen korai eltérésről van szó. Igen érzékeny módszerek (pl. MRI) segítségével igazolták, hogy a kisizomokat érintő izomatropia már a neuropathia bármilyen klinikai tünetének megjelenése előtt kimutatható (24). Számottevő mértékű somaticus neuropathia fennállása esetén az izomatropia súlyossága jelentősen fokozódik és az izomtérfoogat a felére csökken (25).

A beidegzés kiegyensúlyozatlansága következtében a végtagokat mozgató izmok közül a flexor izomzat túlsúlya lesz jellemző az extensorokkal szemben: ez a mechaniz-

mus lesz elsősorban felelős a kalapácsujj kialakulásáért is. Az izomatropia, illetve a részben ennek nyomán létrejövő deformitások jelentős mértékben hozzájárulnak a járászavar kialakulásához, illetve súlyosbodásához. A motoros neuropathia a felső végtagon jellemzően a kéz kisizmainak atrophijához, és a kéz funkciójának következményes károsodásához vezet.

A **diabetesez amyotrophia** esetében fájdalom, izomatropia és izomrángások alkotják a legfontosabb tüneteket, melyeket általában jelentős testsúlycsökkenés, egyes esetekben diabetesez cachexia kísér. Típusosan az alsó végtagok és a medenceöv nem szimmetrikus, fokozatosan progrediáló betegségéről van szó, de előfordulhat felső végtagi amyotrophia is. E kórkép leginkább idősebb 2-es típusú diabetesezben fordul elő, a szénhidrát anyagcsere zavara sok esetben csak enyhe fokú. A klinikai kép előtérben álló fájdalom és fogyás alapján e betegekben gyakran történnek vizsgálatok tumor kimutatására. E vizsgálatok eredménye szerencsére negatívnak bizonyul, a panaszok valódi oka, a neuropathia viszont sok esetben rejtve marad. Enyhébb körlefoyasú formák (néhány kilogrammos testsúlycsökkenés, a femoralis izomzat mérsékelt hypotrophiaja) korántsem ritkák, e tünetekről viszont a betegek inkább csak rákérdezésre tesznek említést.

Fájdalmas neuropathia

A fájdalmas neuropathia igen gyakran a szenzoros és motoros tünetek kísérője, de – lényegesen ritkábban – jelentkezhet önálló kórfomaként is. Utóbbi esetben általában akut kórképről van szó. A distalis szimmetrikus szenzomotoros neuropathiához gyakran csatlakozó fájdalom jellege leginkább égő, szúró vagy görcsös. Járás a fájdalmat inkább enyhíti; ennek fontos szerepe van az ischaemiás eredetű alsó végtagi fájdalomtól való elkülönítésben. A szenzoros neuropathia „pozitív tünetegyütteséhez” hasonlóan a fájdalmas neuropathia esetében is típusosak a stimulus által kiváltott panaszok (allodynia, hyperaesthesia, hyperpathia; 2. táblázat). Tekintve, hogy a neuropathia diabetica általában a panaszok nyugalmi és éjszakai jelentkezése jellemző, a betegek leggyakrabban azzal fordulnak orvoshoz, hogy éjszaka nem képesek elviselni a takaró érintését.

A fájdalmas neuropathia különösen kedvezőtlenül befolyásolja a betegek életminőségét, az éjszaka gyakran tűrhetetlenné váló fájdalom a betegek életét elviselhetetlenné teheti. A fájdalmas neuropathia frusztrációhoz, alvászavarhoz és depressziós tünetegyüttes jelentkezéséhez vezethet. *Vileikyte és mtsai* (26) egyértelmű összefüggést igazoltak a neuropathia diabetica és a depressziós tünetegyüttes fennállása között. A cukorbeteggekben gyakrab-

ban megfigyelhető depresszió egyik oka a neuropathia nem kielégítő kezelése.

Radiculopathia

A radiculopathia vezető tünete a fájdalom, melyet gyakran a gyöki eloszlást követő szenzoros károsodás kísér. Az általában visszatérően jelentkező kórkép a leggyakrabban idős, 2-es típusú cukorbeteggekben figyelhető meg. Unilaterális lokalizáció a jellemző és legtöbbször perifériás neuropathia tünetei is fennállnak. A heveny kezdetű panaszok gyakran heveny mellkasi vagy hasi kórkép (leginkább szívinfarctus vagy tüdőembolia, illetve cholecystitis vagy pancreatitis) gyanúját keltik, és sok esetben ilyen irányú, végül feleslegesnek bizonyuló vizsgálatok elvégzéséhez vezethetnek. Érdekes és egyben a neuropathia sokszínű klinikai képét jellemző paradoxon, hogy autonóm neuropathia fennállása esetén éppen ellenkezőleg, akut kórképek, pl. a szívinfarctus jelentkezhetnek fájdalomtalan formában.

Vékonyrost-neuropathia

Vékonyrost-neuropathia fennállása neuropathiára utaló típusos panaszok és érdemben negatív vizsgálati eredmények esetén valószínűsíthető. E betegekben általában fájdalmas neuropathia klinikai képével találkozunk, a fájdalom jellemzően égő, szúró, sajgó, vagy lancináló jellegű, jellegzetes a panaszok éjszakai túlsúlya. A neurológiai vizsgálat során észlelt eltérések jellemzően szerények. Izomerő-csökkenés vagy atrophia nincs. A mély reflexek általában megtartottak. A vibrációs és helyzetérzés általában ugyancsak megtartott. A lábfejen és az ujjvégeken csökkent hő- és fájdalomérzés fordulhat elő, jelentősebb autonóm tünetek nincsenek.

A vékonyrost-neuropathia gyakorisága megfelelő vizsgálatok hiányában nem ismert. Az égő láb (burning feet) és a lényegesen ritkább égő száj (burning mouth) szindrómák nagy részéért valószínűleg a vékonyrost károsodás a felelős. A kórkép gyakran figyelhető meg a neuropathia diabetica kezdeti szakaszában. Létrejöttét az A-delta- és a C-rostok szelektív diszfunkciója okozza. Kimutatása speciális neurofiziológiai és neuropatológiai módszerek (pl. bőrbioopsia) segítségével állítható fel. A legmegbízhatóbb vizsgálatnak a „punch” bőrbioopsia tekinthető (27). E módszer hazánkban jelenleg nem elérhető, és elvégzése a betegek meghatározó többsége esetében nem is szükséges: hangsúlyozandó, hogy a vékonyrost-neuropathia felismerése a jellegzetes klinikumon alapul, e betegekben a kezelést a típusos tünetek alapján el lehet kezdeni.

2. táblázat

Stimulus kiváltotta tünetek fájdalommal járó neuropathiában

Allodynia	Normálisan fájdalomtalan ingerre adott fájdalmas válasz (pl. meleg, szorítás, nyomás)
Hyperalgesia	Fokozottan fájdalmas válasz normálisan is fájdalmas ingerre (pl. tűszúrás, hideg, forró)
Hyperpathia	Késleltetett, kirobbanó válasz bármely fájdalmas ingerre

A proprioceptív funkció károsodása

A proprioceptív funkció ép volta döntő jelentőségű járáskor, különösen egyenetlen talajon, illetve amikor a testsúly csak egy lábra nehezedik és ezért az alátámasztási felület csökkent. Kevésbé ismert, hogy perifériás neuropathia fennállása esetén az időskorúak elesésének kockázata húszszorosra emelkedik. A perifériás neuropathiás beteg egy lábon álláskor a talaj felett kb. egy méternyire levő súlypontjának eltolódását egészen addig nem érzékeli, amíg az meg nem haladja a 2,3 cm-t, ami a láb szélességének jelentős hányada. E betegekben már egy kis botlás vagy egyensúlyzavar is eleséshez vezethet (28). Ismétlődő elesések hátterét keresve neuropathia kóroki szerepére is érdemes gondolni. A betegek jelentős mértékben a látás révén kompenzálják a proprioceptív károsodást.

Focalis neuropathiák

A focalis neuropathiák sorában egyetlen ideget – **mononeuropathia** –, illetve egyidejűleg több külön ideget – **mononeuropathia multiplex** – érintő károsodást különböztetünk meg. A felső végtagon a n. ulnaris és a n. medianus, az alsó végtagon a n. cutaneus femoris lateralis és a n. peroneus érintettsége a gyakori. A hirtelen kezdetű, általában jelentős fájdalommal járó kórképek esetében nem figyeltek meg összefüggést sem a diabetes kezelési módjával, sem az anyagcsere-állapottal, a panaszok bármely életkorban előfordulhatnak. Mononeuropathia multiplex előfordulásával a cukorbetegség mellett elsősorban krónikus C-hepatitisben szenvedőkben, valamint vasculitisben kell számolnunk – e betegekben adott esetben a mononeuropathia multiplex hívhatja fel a figyelmet az alapbetegség fennállására.

Az **aggyidegbénulások** általában ischaemiás eredetűek, a leggyakoribb a n. oculomotorius és a n. abducens megbetegedése. A n. trochlearis károsodása ritka. A panaszok hirtelen kezdődnek, típusos esetben helyi fájdalom is fennáll, mely igen heves lehet. A diabeteses oculomotori-

us paresis legtöbbször féloldali és nem kíséri a belső szemizmok bénulása.

A somaticus neuropathia prognózisa diabetes mellitusban

Az utóbbi években nyert bizonyítást, hogy a somaticus neuropathia prognózisa cukorbeteggekben kedvezőtlen. *Forsblom és mtsai* 2-es típusú diabetesesek körében végzett kilencéves követéses vizsgálat során elsőként igazolták (29), hogy a neuropathia a halálozás független előrejelzője; az összefüggés statisztikailag egyértelműen szignifikánsnak ($p=0,007$) adódott. *Coppini és mtsai* 794 cukorbeteg 14 éves követésének eredményeiről számoltak be (5). A csökkent vibrációérzet kimutatásával diagnosztizált perifériás neuropathia a halálozás független prediktorának bizonyult. A neuropathia mindkét fenti tanulmányban egyértelműbb összefüggést mutatott a halálózással, mint a nephropathia.

A rossz prognózis egyik fontos összetevője, hogy a neuropathia a diabeteses láb meghatározó kóroki tényezője (23, 30). A neuropathia legsúlyosabb késői szövődménye az amputáció. A fejlett ipari országokban – sajnos e tekintetben hazánk is fejlett országnak számít – a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk mintegy felét cukorbetegeken végzik, ily módon a cukorbetegek körében végzett amputációk száma 15-45-szöröse a nem diabeteseseken elvégzett hasonló beavatkozásokénak. Az amputációkkal összefüggő halálozás igen magas: egy éven belül 15-41%, 3 éven belül 20-50%, 5 éven belül 39-68% közötti. A követéses vizsgálatok adatai szerint három év elteltével a betegek egyharmadában, öt év után pedig csaknem felében újabb azonos oldali amputáció elvégzése válik szükségessé (30). Az elkerülhetetlenné váló ellenoldali beavatkozások esetében a megfelelő adatokat 23%-ban, illetve 28%-ban adják meg. A cukorbeteg életminőségét jelentős mértékben meghatározó fájdalmas neuropathia az életkilátásokat érdemben nem befolyásolja.

Irodalom

1. Kempler P, Keresztes K, Komoly S, Winkler G: A neuropathiák etiológiája. In: Kempler P, ed. *Neuropathiák. Patomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia.* Springer, Budapest, 2002; 43-53.
2. Poeck K: *Neurologie.* Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, 1978; 343-360.
3. Mumenthaler M: Polyradiculitisek és polyneuropathiák. In: Mumenthaler M: *Neurologia.* Medicina 1989; 281-311.
4. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment. *Diab Metab Rev* 1994; 10:339-383.
5. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönksen PH: Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients - a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:519-523.
6. Kempler P, Komoly S, Winkler G: Patomorfológia és patomechanizmus. In: Kempler P (ed). *Neuropathiák. Patomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia.* Springer, Budapest, 2002; 21-42.
7. Mizisin AP, Powell HC, Schmidt RE, Ziegler D, Sima AAF, Pierson CR, et al: Pathogenesis and pathology of diabetic neuropathy. In Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. *Textbook of diabetic neuropathy.* Stuttgart-New York, Thieme. 2003; 83-124.
8. Malik RA: Diabetic peripheral neuropathy: linking microvascular etiology to potential treatments. *Adv Stud Med* 2005; 5: S144-149.
9. Vincent AM, Russel J, Low P, Feldman E: Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews* 2004; 25:618-628.
10. Ziegler D: Polyneuropathy in the diabetic patient – update on pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2170-2175.
11. Tesfaye S: Epidemiology and etiology of diabetic peripheral neuropathies. *Adv Stud Med* 2004; 4:S1014-1021.
12. Watkins PJ: Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1992; 35:2-11.
13. Hermányi Zs, Kempler P, Kiss G, Komoly S: A szomatikus neuropathia típusai, klinikai képe és diagnosztikája. In: Kempler P (ed.): *Neuropathiák. Patomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia.* Springer Hungarica, Budapest, 2002; 54-80.
14. Jermendy Gy, Kempler P, Komoly S: Neurológiai szövődmények diabetesben. In: Halmos T, Jermendy G. (szerk.): *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum.* Medicina, Budapest, 2002; 478-511.
15. Kempler P: A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája. *Orv Hetil* 2002; 143:1113-1120.

16. Kempler P: Neuropathia diabetica és korszerű kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003; 8:281-286.
17. Kempler P: Diabetese neuropathia. *Praxis* 2004; 13 (10. szám):5-8.
18. Kempler P: Idegrendszeri károsodás cukorbetegségben. *Orvostovábbképző Szemle* 2004; 11 (Diabetológiai különszám):43-46.
19. Vinik AI, Maser RE, Braxton D, Mitchell B, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy: a technical review. *Diabetes Care* 2003; 26:1553-1579.
20. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko, JM: Diabetic somatic neuropathies. (Technical review) *Diabetes Care* 2004; 27:1438-1486.
21. Kempler P: szerk. Neuropathiák. Patomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia. Springer, Budapest, 2002.
22. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, et al. and the EURODIAB NIDDM Study Group. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39:1377-84.
23. Boulton AJM. Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputation. *Diabetic Med* 1998; 15 (Suppl 4):57-59.
24. Greeman RL, Dinh T, Khaodhjar L, Giurini J, Lima C, Veves A: Foot small muscle atrophy is present before the detection of clinical neuropathy. *Diabetes Care* 2005; 28:1425-1430.
25. Andersen, H, Gjerstad, MD, Jakobsen, J. Atrophy of foot muscles. A measure of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27:2382-2385.
26. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez, JS, Peyrot M, Rubin R, Ulbrecht J, Garrow A, Waterman C, Cavanagh P, Boulton AJM: Diabetic Peripheral Neuropathy and Depressive Symptoms: The association revisited. *Diabetic Care* 2005; 28:2378-2383.
27. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JV. Epidermal nerve fiber density. Normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*. 1998; 55:1513-1520.
28. Richardson JK, Hurvitz EA. Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50:M211-215.
29. Forsblom CM, Sane T, Groop LH, Töterman KJ, Kallio M, Saloranta C, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998; 41:1253-1262.
30. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tenwall G, Apelqvist J: The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366:1719-1724.

AZ ORVOSKÉPZÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Az utóbbi években napvilágot látott, a szakorvosképzést érintő reformelképzelések talán legnagyobb hiányossága, hogy részletes helyzetfelmérés és megalapozott, hosszú távú hatástani elemzések nélkül, ad hoc jelleggel kívánták megoldást találni a képzés komplex problémáira. Míg a központi gyakornoki rendszer elsődleges feladata éppen a hazai szakorvosi utánpótlás biztosítása lenne, a végtelenségig centralizált képzés jelenlegi struktúrájában alkalmatlannak látszik az egészségügyben tapasztalható humánerőforrás-krízis orvoslására. Egy hatékonyabb, a munkaerőpiac igényeit kiszolgálni képes posztgraduális orvosképzés kialakításához ugyanakkor feltétlenül szükséges a jelenlegi rendszer jellemzőinek és hiányosságainak pontos ismerete.

Az alábbiakban közölt, *Girasek és mtsai* által végzett kutatás új megvilágításba helyezi az egyetemi képzőhelyekre épülő központi gyakornoki képzést, és erős érvekkel igazolja, hogy a minőség érdekében centralizált oktatási rend tovább súlyosbítja a vidéken tapasztalható, amúgy is jelentős orvoshiányt. A szerzők által publikált részletes háttérelmézés és a levont következtetések számos megfontolandó elemet tartalmaznak, így az *Orvosképzés aktuális kérdései* című rovatunkban örömmel biztosítunk fórumot a munkacsoport alábbi közleményének magyar nyelvű megjelenésére. Szerkesztőségünk jövőben több, a központi gyakornoki képzéssel foglalkozó elemzés közlését is tervezi, ezáltal is elősegítve ennek az összetett problémakörnek a széleskörű megismertetését.

rovatvezető

Nardai Sándor

rezidens orvos
Simmelweis Egyetem,
Kardiológiai Központ

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Nardai Sándor
1074-Budapest,
Hársfa u. 59/b
e-mail: snardai@gmail.com

Fiatal orvosok vidéki munkavállalási szándékai

Countryside career plans of young medians

Girasek Edmond¹

Eke Edit²

Szócska Miklós³

ÖSSZEFOGLALÁS *Bevezetés.* Az egészségügyben egyre növekvő hiány van képzett szakemberek tekintetében. Ez az erőforrás drágán és hosszú idő alatt, nehezen pótolható tőke.

Célkitűzés. Az egészségügyi emberi erőforrás országon belüli megoszlása egyenlőtlen, földrajzilag és strukturálisan egyaránt. E kérdés az egészségügyi ágazat kulcskérdései közé tartozik. Így kiemelten fontos e kérdéskör tudományos igényű vizsgálata.

Módszer. Kutatásunk során a jövő szakorvosainak munkaerőpiaci elhelyezkedési terveit, illetve az ezekhez kapcsolható ösztönzőket mértük fel, a négy magyar orvosi egyetemen végzett kérdőívvel és fókuszcsoportos interjúkkal.

Eredmények. Megállapítható, hogy a rezidens orvosok legnagyobb része a fővárosban, illetve megyeszékhely szintű városban szeretne dolgozni, a válaszadók kevesebb, mint hét százaléka dolgozna ötvenezernél kisebb lélekszámú településen. A fiatal kollegák döntő többsége első sorban egyetemi klinikán vagy súlyponti kórházban képzelni el jövőjét. Az egyetemi képzés és a gyakorlatok rendszere alapvetően a nagyvárosi életre, illetve a központi kórházakban történő munkavégzésre szocializálja az orvosokat.

Következtetések. Eredményeink arra figyelmeztetnek, hogy az átgondolt és átfogó egészségügyi emberi erőforrás stratégiába épített megfelelő ösztönzők (jó fizetés, szakmai színvonal, munkakörülmények; tolerálható ügyeleti leterheltség), és a gyakorlati képzési rendszer változtatása szükségesek ahhoz, hogy a jövő doktorai számára a kisebb városokban és településeken elérhető állások is vonzóak legyenek. E nélkül a jelentős földrajzi és ellátási szintek közötti aránytalanságok javulása nem képzelhető el.

KULCSSZAVAK egészségügyi emberi erőforrás, rezidens, orvosok, orvosképzés

SUMMARY *Introduction.* In the Hungarian healthcare system there is a rising lack of qualified healthcare professionals. The human resource of health care (HRH) is a capital the supplement of which is expensive, difficult and takes a long time.

Aim. The geographical and structural distribution of HRH in Hungary is unequal. The problem is among the key issues of the healthcare system, so the examination of it is very important.

Methods. In our research we examined the career plans and the connected incentives of future healthcare professionals at the four Hungarian medical universities, using survey and focus-group interviews.

Egészségpolitikai kutató,
Simmelweis Egyetem
Egészségügyi
Menedzserképző Központ

¹levelező szerző

²szakértő

³mb. igazgató

Results. The major part of the residents would like to work in Budapest or other municipal cities, while only less than 7 % of the respondents would work in settlements with less than 50000 inhabitants. The majority of young MDs would primarily work in teaching hospitals or priority hospitals. The training system of the universities, as well as the hospital practices socialize MDs to live in cities and work in central hospitals.

Conclusions. Our results draw the attention to the fact that the appropriate incentives (i.e. good salary, highlevel professional and working conditions, acceptable burden of duties) integrated into a purposeful and comprehensive human resources strategy, as well as the change of the hospital practice training system may attract future MDs to smaller settlements, too. Making these arrangements is inevitable in order to diminish the existing geographical and structural disproportions.

KEY WORDS Human resources of healthcare system, resident, medicians, medical training

LEVELEZŐ SZERZŐ

Girasek Edmond
1539 Budapest Pf 610
e-mail:
girasek@emk.sote.hu

Bevezetés

Az egészségügyben egyre növekvő hiány van képzett szakemberek tekintetében: ápolók, szakápolók; orvosok, szakorvosok; egyéb diplomások. A hiány kvantitatív és/vagy kvalitatív. A szakmai szempontok mellett az egészségügy sajátosságaiból adódóan az emberi kvalitások, a humánus, a betegek iránti elkötelezettség és hivatástudat is alapvető tényezők. Ezek megléte/csökkenése/elégtelen szintje tovább árnyalja a hiány értelmezését. Az emberi erőforrás megoszlása egyenetlen és egyenlőtlen, földrajzilag és strukturálisan (az egészségügyi szektoron belül, az ellátási szintek és formák között, az egyes szakmák és szakterületek között) egyaránt. Ez részben tovább súlyosbitja a hiányt, részben a hiánnyal párhuzamosan, egyes földrajzi helyeken és egészségügyi területeken akár munkaerő-fölösleg is megjelenik. Az egészségügyi emberi erőforrás képzése nagy anyagi befektetéssel, gyakorlatilag élethosszig tartó tanulással történik; értelemszerűen drágán, nehezen és lassan pótolható tőke. Ezért is kiemelten fontos a kérdés tudományos igényű vizsgálata. Indokolt és szükséges, hogy a probléma napirenden legyen, és objektív kutatási adatok álljanak rendelkezésre a megoldási lehetőségek kidolgozásához. A szakemberhiány és az aránytalanságok növekedésével ugyanis már néhány éven belül – egyes vélemények szerint sok területen már most – megkérdőjeleződhet az egészségügyi ellátás működőképessége és fenntarthatósága. A probléma nem egyeduralkodó magyar jelenség, globális szinten is egyre nagyobb kihívás, a WHO kiemelt prioritásként foglalkozik a kérdéssel (1).

Az emberi erőforrás helyzetet értelemszerűen befolyásolja az egészségügyben elhelyezkedő munkaerőt kibocsátó oktatási, képzési rendszerek állapota és jövője. A gyakorlati képzésben részt vevő ellátórendszerrel szoros együttműködésben a képzési helyek az utánpótlás, és az élethosszig szükséges képzés és fejlesztés letéteményesei. Éppen ezért különösen fontos a képzésben résztvevők vizsgálata, az ő munkaerőpiaci elhelyezkedési terveik, és lehetőségeik, illetve az e mellé kapcsolható ösztönzők vizsgálata. Néhány éven belül ugyanis ez a csoport fogja adni az egészségügyi ellátás gerincét. Megfelelő ösztönzők nélkül egyes földrajzi vagy szakmai területeken komoly hiány alakulhat ki, párhuzamosan a máshol megjelenő munkaerő-felesleggel, illetve tovább erősödhetnek a már most fennálló aránytalanságok. Fontos a kérdés straté-

giai szemléletű megközelítése, ez pedig csak valódi, érvényes és megbízható adatok birtokában lehetséges.

A Semmelweis Egyetem Egészségügyi Menedzserképző Központ már 5 éve kiemelt kutatási kérdésként foglalkozik az egészségügyi humán erőforrás krízis problémakörével, bízva abban is, hogy a mindenkori döntéshozók és ágazati politikusok is figyelemmel követik az eredményeket. Egészségügyi Emberi Erőforrás Kutatási Projekt címmel összefogott kutatásainkkal az a célunk, hogy adatokat és azok összefüggéseikben történő elemzéseivel olyan beavatkozási pontokat határozzunk meg, amelyek hozzájárulnak működő stratégia kidolgozásához. A kutatói csapat folyamatosan végez felmérést az orvostanhallgatók és a rezidens orvosok körében, többek közt a jövőbeni munkavállalási szándékukkal kapcsolatban is. Jelen tanulmányban 2008. első felében gyűjtött adataink egy különösen tanulságos szegmensét mutatjuk be. Ez a vidéki munkavállalás kérdése rezidens orvosok körében.

Ezt a részkutatást az Országos Foglalkoztatási Közalapítvány pályázat útján megítélt támogatása teszi lehetővé. A kutatás zárótanulmánya jelenleg még készül, a már feldolgozott eredményekkel azonban lehetséges és szükséges foglalkozni.

Magyarországon jelenleg közel 2200 orvos (2) hiányzik az egészségügyi ellátórendszerből. Az orvosok számának lakossághoz viszonyított számát tekintve Magyarország nem marad el jelentősen az Európai Unió átlagától (3), ugyanakkor bizonyos szakterületek, ellátási szintek és földrajzi területek esetében a hiány már olyan mértékű, hogy az akár az ellátás biztonságát és fenntarthatóságát veszélyezteti. Az Országos Alapellátási Intézet tanulmánya szerint (4) például 162 betöltetlen háziorvosi praxis van jelenleg az országban, és a kisebb lélekszámú körzetek állásai lényegesen hosszabb ideje betöltetlenek. Minél hosszabb ideig betöltetlen egy körzet, annál kisebb az esélye annak, hogy sikerül megfelelő orvost találni, mivel a kártyák idővel átkerülnek másik körzetbe. Így hosszú időnek kell elteltie ahhoz, hogy az esetleg újrainduló praxis ki tudja termelni a saját költségeit.

A hiány és aránytalan eloszlás jelenségeinek súlyosságát tovább növeli az orvosok előregedettség és a fiatalok külföldi munkavállalási hajlandósága, amely megkérdőjelezi az utánpótlás lehetőségét is.

Az emberi erőforrás krízis különösen vidéken probléma, a közepes és kisvárosokban, illetve főként azokban a falvakban, amelyek távolabb vannak a nagyobb központi

szerepű városoktól. Az ezeken a településeken működő egészségügyi intézmények évek óta küzdenek azzal a problémával, hogy nem találnak megfelelő számú és képzettségű orvost, a községeknél pedig hasonló módon a betöltetlen háziorvosi praxisokon okoznak évek óta fennálló megoldhatatlan problémát. Az itt élő lakosság így nehezebben és drágábban juthat orvosi ellátáshoz, ami jelentősen rontja a lakosság egészségi állapotát, növelve ezzel a társadalmi egyenlőtlenségeket.

Számos nemzetközi tanulmány (5, 6, 7) foglalkozott azzal, hogyan lehetne az orvosokat távolabbi vagy falusias környezetben való munkavállalásra ösztönözni. Ezek a tanulmányok rendszerint azt találták, hogy csak széleskörű, rendszerszerű megközelítés vezethet eredményre, amelyben ugyanúgy szerepet játszik a képzés megfelelő tervezése és felépítése, mint az összes többi érintett tényező. Jelen cikkben a képzési intézmények leendő orvosokra gyakorolt szocializációs hatásával foglalkozunk.

Módszerek

Kutatásunkban a társadalomkutatás mindkét főbb típusát, a kvantitatív és a kvalitatív módszert is használtuk. Kvantitatív módszerként kérdőíves felmérést végeztünk a négy orvosképző egyetem központi gyakornokai körében. Itt a hazai és nemzetközi tapasztalatok alapján fejlesztett (8, 9) önkitöltős kérdőívünkkel kerestük meg az egyetemi törzsképzési tanfolyamok vizsgáin megjelenőket, biztosítva ezzel a minél nagyobb számú résztvevőt. Ennek eredményeképpen 2008. első felében 418 általános orvos rezidens került felmérésünkbe. A kérdőív vizsgálta a rezidensek munkaerő-piaci elhelyezkedési szándékait, pályaválasztási és külföldi munkavállalási (továbbiakban: migrációs) motivációikat.

A kérdőíves felmérés mellett ugyanebben a témában készítettünk fókuszcsoporthoz interjúkat (10) is (3-7 résztvevővel) szintén mind a négy orvosképző egyetemen, mindenhol az adott egyetemről toborzott résztvevőkkel. A toborzás alapjául a kérdőíves felmérés szolgált, ugyanis többen önkéntesen megadták az elérhetőségeiket, amivel vállalták, hogy a kutatás későbbi fázisaiban is megkereshetjük őket. Így biztosítható volt, hogy különböző aspirációkkal rendelkező személyek kerültek a mintába, és nem a kapcsolati hálóknak útján toboroztunk résztvevőket, ami minden bizonnyal komoly torzítást okozott volna. A fókuszcsoporthoz interjúkkal hatékonyan ki tudtuk egészíteni a kvantitatív adatgyűjtés számszerű eredményeit, valódi személyes történetekkel, véleményekkel és tapasztalatokkal.

Eredmények

Magyarországon is fontos probléma a városok és vidék közötti egyenlőtlen szakembermegoszlás. Sajnos, a kérdőíves felmérés nem minden egyes válaszadója válaszolt az elhelyezkedési szándékokat firtató kérdésre. Így nem tudunk a teljes létszámmal, dolgozni, hanem mindössze annak háromnegyedével. 307 fő választait elemeztük. Ahogy a 1. táblázatban látható: a választ adó reziden-

1. táblázat

Hol szeretne állást kapni?

VÁLASZLEHETŐSÉGEK	N	%
Budapest	105	34,2
Megyeszékhely	182	59,3
Város	20	6,5
Község	0	0,0
Összesen	307	100,0

2. táblázat

Hol szeretne állást kapni?
– település lakosság száma szerinti bontás

VÁLASZLEHETŐSÉGEK	N	%
5 000-9 999 lakos	0	0,3
10 000-19 999 lakos	9	2,9
20 000-49 999 lakos	11	3,6
50 000-999 999 lakos	181	59,0
Budapest	105	34,2
Összesen	307	100,0

sek több mint egyharmada a fővárosban szeretne dolgozni, közel 60%-uk pedig megyeszékhelyre vágyik, és mindössze 6,5%-uk menne egyéb városba. Senki sem jelölt meg községet célul! [A 2006-os KSH (11) adatok szerint az aktív orvosok (35 572) közül 12 713 szakember Budapesthez kötődik. Ez 35,7%-ukat jelenti!]

Lehetőségünk volt a céltelepülések lakosság számát is megvizsgálni (2. táblázat). Ebből az látszik, hogy a válaszolók közel 60%-a ötvenezer fő feletti lakosság számú települést jelölt meg, ahol a tervei szerint vállalna munkát. Ez még nem foglalja magában az egyharmadnál több Budapestre vágyó rezidens! Mindössze egy válaszadó jelölt meg 5000–10 000 közötti lakosság számú települést, ennél kisebbet pedig senki! Természetesen nemcsak a lakosság számokról, hanem a megyékről is rendelkezünk adatokkal, ahol a rezidensek dolgozni szeretnének (3. táblázat). Ebből a táblázatból mindössze azt emelnénk ki, hogy azokban a megyékben látunk sűrűsödést, ahol működik orvosi egyetem, és ezek közül is kiemelkedik Budapest.

Azt állapíthatjuk tehát meg, hogy a felmérésben részt vevő rezidensek azokra a településekre mennének dolgozni, ahol jelenleg is kevésbé probléma az egészségügyi szakemberhiány, ahol pedig ez már most is égető gond, oda a rezidensek önként nem terveznek költözni. Hatékony egészségpolitikai intézkedések hiányában állandósulhat a képzési helyektől és nagyobb városoktól távoli és/vagy elmaradottabb, illetve nehéz szociális helyzetű területek és a kisebb települések orvoshiánya.

A nagyobb városoktól távolabbi munkavállalás tehát mindenképp motiváló tényezőket feltételez. Ezeket a lehetséges ösztönzőket igyekeztünk minél szélesebb körben felderíteni a fókuszcsoporthoz interjúk során, kiegészítő a kérdőív adatait.

3. táblázat

Hol szeretne állást kapni?
– Budapest és megyék szerinti bontás

VÁLASZLEHETŐSÉGEK	N	%
Budapest	105	29,7
Baranya	39	11,0
Bács-Kiskun	9	2,5
Békés	3	0,8
Borsod-Abaúj-Zemplén	13	3,7
Csongrád	36	10,2
Fejér	6	1,7
Győr-Moson-Sopron	10	2,8
Hajdú-Bihar	45	12,7
Heves	11	3,1
Komárom-Esztergom	3	0,8
Pest	12	3,4
Somogy	7	2,0
Szabolcs-Szatmár-Bereg	15	4,2
Jász-Nagykun-Szolnok	2	0,6
Tolna	3	0,8
Vas	9	2,5
Veszprém	9	2,5
Zala	6	1,7
Külföld	10	2,8
Összesen	353	100,0

A vágyott munkahely kérdését a fókuszcsoporthoz vizsgálatnál is körüljártuk. Ott is a kérdőívkehez hasonló eredményeket kaptunk. A válaszadók közül mindenki vagy egyetemi klinikán, vagy súlyponti kórházban szeretne dolgozni. Ez pontosan azt jelenti, hogy a jelenleg leginkább orvoshiányos területeken meglévő szakemberhiány bármilyen intézkedés hiányában csak súlyosbodni fog. A fiatal doktorok a következő szempontok alapján választanának munkahelyet: fizetés, szakmai színvonal, munkakörülmények, ügyeleti leterheltség, nagyobb település, és természetesen fontos a jó szakmai közösség is.

A fizetés jelenleg központilag meghatározott a közalkalmazotti bértábla alapján, de ennél természetesen lehet többet adni a dolgozóknak, a bértábla csak a minimumbért jelenti. A fókuszcsoporthoz beszélgetés során elhangzott, hogy megfelelően magas fizetésért többen hajlandóak lennének elmenni akár olyan távolabbi vidékekre is, ahol évek óta nem kapnak megfelelő szakembert.

A szakmai színvonal az intézmények felszereltségét is jelenti, a jól felkészült kollégák mellett. Ugyanis az orvosképzés és a rezidensi időszak is az egyetemekhez kötődik, és az egyetemi klinikák az ország legjobban felszerelt intézményei. Ezért a fiatal generáció megszokta az országban elérhető legmagasabb szintű technikát, és nem szeretnének alacsonyabb műszerezettségű helyen dolgozni. Többen konkrét példákat is mondtak arra, hogy jelenleg el tudnak látni bizonyos eseteket, de a megszokott műszerek

hiányában ez nem lenne lehetséges. Fontosnak tartják, hogy minden esetet a legjobb tudásuknak megfelelően lássanak el, ez azonban a vidéki kórházak elavult eszközeivel sokszor nem lehetséges. Az ellátási hierarchiában magasabb szinten álló intézmények azonban nemcsak műszerezettségben nyújtanak többet a vidéki kiskórházaknál. A rezidensek vágnak arra, hogy komolyabb esetekkel találkozzanak, és ezek az esetek szükségképpen a nagyobb intézményekben vannak, ugyanis a kisebb kórházakból azonnal továbbküldik az olyan betegeket, akiket nem tudnak a megfelelő színvonalon ellátni, így kisebb intézményben nem találkozhatnak olyan szakmailag érdekes esetekkel, amelyek egy nagyobb kórházban szinte mindennaposak. Ez összefügg a szakmai fejlődési lehetőségekkel is, ugyanis többen beszámoltak arról, hogy a vidéki kisebb intézmények a felvázolt okok miatt nem biztosítják a megfelelő szakmai fejlődést, amire a fiatal orvosoknak természetes igényük van.

A fókuszcsoporthoz beszélgetések során a megkérdezett rezidensek fele mondta azt, hogy megfelelő körülmények és támogatás mellett vállalnának költözést (néhányan megfelelő szakmai színvonalú helyre akár támogatás nélkül is mennének), az ingázást már lényegesen kevesebben fontolnák meg. Ez a támogatás azonban értelmezésükben szélesebb kört jelent, mint amelyet például a Mobilitás program próbált megcélolni (12). A rezidensek szolgálati lakásról, esetleg kedvezményes lakásvásárlási lehetőségről, házastárs munkalehetőségéről és a gyermekek megfelelő elhelyezéséről (intézeti óvoda, iskola) beszéltek.

Természetesen itt is kiemelt szerepet kapott a lényegesen magasabb fizetés, ugyanis jó néhány résztvevő kijelentette, hogy háromszoros-öttszörös fizetésért akár bármilyen egyéb jellegű támogatás nélkül is elköltöznék távolabbi helyekre. Ugyanakkor a rezidensek felhívták a figyelmet arra, hogy a mai magyar lakásvizonyok erősen röghöz kötik az embereket, ugyanis ha bárhol vesz egy lakást és elkezd törleszteni a hitelt, akkor onnan jó pár évig nem tud elmozdulni, vagyis e szempontból is komoly szerepe lenne, ha a jövőt tervezhetőnek éreznék.

Költözés és lakóhely szempontjából erős egyetértés tapasztalható a tekintetben, hogy szinte mindenki nagyobb, központi szerepű városban szeretne lakni. Ez természetesen kapcsolódik ahhoz is, hogy ilyen városban szeretnének dolgozni, ugyanakkor elmondható, hogy a rezidensek komolyan ragaszkodnak a nagyvárosi életformához, amelyet – származástól függetlenül – megszoktak az orvosi egyetemi éveik alatt. A nagyvárosi élet természetesen nemcsak a munkahelyet jelenti, hanem a kulturális vagy egyéb infrastrukturális lehetőségeket is (magas színvonalú iskolák, színházak stb.), de például a továbbképzési programok közelségét is. Mivel többen családdal tervezik a jövőjüket, ezért fontos, hogy a család számára is adottak legyenek azok a lehetőségek, amelyek megalapozzák a megfelelő családi életet és a gyermekek jövőjét. A magas színvonalú iskolák és egyéb kulturális lehetőség megléte ezzel kapcsolatban is felmerült. Ez magyarázza azt a korábban említett tényt, hogy nagyon nem vágnak kisebb településekre sem dolgozni, sem élni.

Azt látjuk tehát, hogy az orvosok földrajzilag azokra a területekre mennének, ahol jelenleg nincs orvoshiány, az

orvoshiányos területekre pedig vagy komoly ösztönzőkkel vagy azzal sem lehetne elcsábítani az orvosokat. A legfőbb ösztönző ebben az esetben is a pénz, a lényegesen magasabb elérhető jövedelem. Természetesen az anyagiak nemcsak a lényegesen magasabb jövedelmet jelentik, hanem az olyan jellegű támogatásokat, mint például kedvezményes lakásvásárlási lehetőségek vagy a továbbképzés támogatása. Bár ezek nem a tényleges fizetésben megjelenő összegek, komoly anyagi ráfordítást igényelnek. A fizetésen kívül előfordult néhány megjegyzés az alacsonyabb ügyeleti munkamennyiségre vonatkozóan (mint ösztönző), de alapvetően minden csoportban egyetértés mutatkozott abban a tekintetben, hogy az igazán hatékony ösztönző csak a pénz lehet. Természetesen a munkateher csökkentése csak nagyobb számú egészségügyi szakember esetében lehetséges, akiknek az adott területre vonzása szintén anyagi kérdés, de hosszabb távon egy ilyen befektetés többszörösen megtérülne. Konkrét összegek nem hangzottak el, mindössze annyi, hogy a jelenlegi fizetésük 3-5-szöröséért már szívesen mozdulnának akár távolabbi településre is. Azokban a csoportokban, ahol ismerték a Mobilitás Programot (12) (meglepően keveset tudtak róla!), ott rámutattak a program egyszerű anyagi támogatásának elégtelenségére. A pénzbeli ösztönző, mint láttuk korábban, önmagában azonban nem elegendő, biztosítani kell a megfelelő életkörülményeket is, mint például szolgálati lakás, munkalehetőség a háztartásnak vagy megfelelő színvonalú iskola.

Konklúzió

Elmondható, hogy a fiatal orvosok nagyobb városban, magasabb pozíciójú intézményekben képzelik el a jövőjüket. Ennek egyik komoly oka lehet az orvosképzés városcentrikussága. Ezalatt nemcsak azt értjük, hogy az orvosi egyetemek nagyvárosokban vannak, és az itt töltött 6 év alatt a hallgatók megszokják és megszeretik a nagyvárosi

lét minden előnyét, ide kapcsolódik az a tény is, hogy az orvosok gyakorlati képzése túlnyomórészt jól felszerelt egyetemi klinikákon zajlik, mind a graduális, mint a posztgraduális képzés során. Ez alatt a képzési idő alatt a hallgatók és a rezidensek az egyetemi klinikák felszereltségét, és az ott előforduló eseteket szokták meg, és éppen ezért idegenkednek, sokszor negatívan vélekednek az alacsonyabb rangú intézményekről. Sőt, a szakorvosjelöltség alatt is csak akkreditált kórházban végezhetik a szakvizsgához szükséges kötelező gyakorlatait. Ezen jelenségek miatt ki lehet jelenteni azt, hogy az orvosképzés túlságosan a nagyvárosi életre és munkára szocializál. Nem feltétlen anyagi kérdés az, hogy az orvosképzésbe beemeljenek olyan gyakorlatokat is, amikor nem az egyetemekhez köthető kórházakban dolgoznak a fiatalok, hanem más, akár távolabbi vidéken. Ezáltal a jövő orvosai megismernék a vidéki orvoslét gyakorlati oldalát is, így valószínűsíthető, hogy nem lenne ilyen mértékű távolságtartás és idegenkedés a kisebb városokban történő praktizálástól. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy egy ilyen intézkedés hatására azonnal és tömegesen áramlanának a fiatal orvosok a kisebb városok önkormányzati kórházaiba, az azonban biztosan állítható, hogy ilyen elmozdulás szükséges kedvező, hosszú távú változások megindításához. Azonban a közeli benyomás az ottani munkáról bizonyosan már rövid távon is könnyebbé tehetné, akár anyagilag is a doktorok ösztönzését az ilyen helyeken történő munkavállalásra. A különböző szakterületeken eltöltött egyetemi gyakorlatoknak is az az egyik fontos eredménye, hogy mindenki közelebről megismeri az egyes szakmákat, és ezek után mindenki könnyebben ki tudja választani a személyiségéhez leginkább illő szakmát. Ez a rendszer azért is működhet jól, mert a szakorvosképzésben meghirdetett keretszámokat minden szakterületen sikerül feltölteni, sőt szinte mindegyik terület esetében túljelentkezésről szoktak beszámolni, vagyis nem marad betöltetlen rezidens álláshely. E rendszer analógiájára talán hatásos lenne az orvosképzésbe beépíteni a vidéki gyakorlatokat is.

Irodalom

1. World Health Organization, *Working Together for Health – The World Health Report 2006 – WHO 2006.*
2. Központi Statisztikai Hivatal, *Egészségügyi Statisztikai Évkönyv 2006, KSH. Budapest 2007. 58-59.*
3. Központi Statisztikai Hivatal, *Egészségügyi Statisztikai Évkönyv 2006, KSH. Budapest 2007. 180.*
4. Grósz A, Papp R: *Vissza a jövőbe – munkaerőpiaci kihívások a házi orvosi rendszerben. Házi Jog Orvos 2008/1*
5. Rabinowitz HK, Diamond JD, Markham FW, et al: *Critical Factors for Designing Programs to Increase the Supply and Retention of Rural Primary Care Physicians. JAMA 2001; 286(9):1041-1048.*
6. Sempowski IP: *Effectiveness of financial incentives in exchange for rural and underserved area return-of-service commitments: systematic review of the literature. Canadian Journal of Rural Medicine 2004; 9 (2):82-88.*
7. Lehmann U, Dieleman M, Martineau T, *Staffing remote rural areas in middle- and low income countries: A literature review of attraction and retention. BMC Health Services Research 2008, 8:19.*
8. Sik E: *A migrációs potenciál kutatásának alapfogalmai. In: Örkény A (szerk.): Menni vagy maradni? Kedvezménytörvény és a migrációs várankozások, MTA Kisebbségkutató Intézet, Budapest, 2003.*
9. Starkiene L, Padaiga Z, Reamy J, Dickutė J, *Planning of Human Resources for Health: The Lithuania Experience. Kaunas: Office of Dr. Jolanta Dickutė in Lithuania, 2006.*
10. Síklaki I: *Vélemények mélyén – A fókuszcsoporthoz módszer, a kvalitatív közvélemény-kutatás alapszere. Budapest, Kossuth Kiadó, 2006.*
11. Központi Statisztikai Hivataltól írásban megkapott táblák alapján (nem publikált)
12. Eke E, Girasek E: *Mobilitás Program. Orvosok Lapja 2007. december*