

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2909.

MOGYORÓDI BENCE

Celluláris és molekuláris élettan
című program

Programvezető: Dr. Hunyady László, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Iványi Zsolt, egyetemi docens

Lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás megelőzése és kezelése: prevenciós intézkedések implementációjának és ceftolozán/tazobaktám hatékonyságának vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Mogyoródi Bence

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Iványi Zsolt Dániel, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Fülesdi Béla, DSc., egyetemi tanár
Dr. Ludwig Endre, Ph.D., professor emeritus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Domján Gyula, CSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Zima Endre, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Kovács Miklós, Ph.D., szakorvos

Budapest
2023

Tartalom

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS	6
1.1. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás definíciója	7
1.2. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás epidemiológiája	7
1.3. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás főbb betegség kimeneteli mutatói	9
1.4. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás etiopatogenezise	10
1.5. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás mikrobiológiája	11
1.6. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás diagnózisa	13
1.7. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás megelőzése.....	16
1.8. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás kezelése	19
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	25
3. MÓDSZEREK	26
3.1. A vizsgálatok szervezése.....	26
3.2. A vizsgálatokban részt vevő alanyok.....	27
3.3. Adatgyűjtés.....	27
3.4. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás rizikóbetegei és esetdefiníciója ..	28
3.5. A szakdolgozói oktatás hatásvizsgálatának menete	28
3.6. A prevenció program jellemzése	28
3.7. A compliance vizsgálatának módszertana	29
3.8. A kézfertőtlenítés technikájának vizsgálata	30
3.9. Az extenzív drog-rezisztens <i>Pseudomonas aeruginosa</i> okozta lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás antibiotikum terápiajának összehasonlítása során alkalmazott további definíciók	31
3.10. A statisztikai módszerek bemutatása	32
4. EREDMÉNYEK	34
4.1. A szakdolgozói oktatás jelentősége a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás megelőzésében	34
4.2. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás megelőzéséhez való compliance fenntarthatóságának vizsgálata	38
4.3. Azonnali visszajelző rendszer bevezetése a kézhigiéné gyakorlatába intenzív osztályon	45
4.4. Extenzív drog-rezisztens <i>Pseudomonas aeruginosa</i> okozta lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás ceftolozán/tazobaktámmal vagy colistinnel történő kezelésének összehasonlítása	49
5. MEGBESZÉLÉS	56
6. KÖVETKEZTETÉSEK	65
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	66
8. SUMMARY	67

9. IRODALOMJEGYZÉK.....	68
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	96
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények.....	96
10.2. A disszertációtól független közlemények	97
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	98

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AKI: acute kidney injury = akut vesekárosodás

AmpC: ampicillin indukálta Ambler C-osztályú cefalosporináz

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II = akut fiziológiai és krónikus egészségfelmérés II

ARDS: acute respiratory distress syndrome = akut légzési distressz-szindróma

AUC/MIC: area under the concentration-time curve to minimal inhibitory concentration = a koncentráció és az időtengely által bezárt görbe alatti terület és a minimális gátló koncentráció hányadosa

BAL: bronchoalveolaris lavage

CCI: Charlson Comorbidity Index = Charlson komorbiditási mutató

CDi: *Clostridioides difficile* infekció

CFU: colony forming unit = csíraszám

CMI: case-mix index = eset-összetételi mutató

CMS: colistimethate sodium = kolisztimetát-nátrium

COPD: chronic obstructive pulmonary disease = krónikus obstruktív tüdőbetegség

COVID-19: coronavirus disease 2019 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) okozta megbetegedés

CRAB: karbapenem-rezisztens *Acinetobacter baumannii*

CRE: karbapenem-rezisztens *Enterobacterales*

CRP: C-reaktív protein

CRPA: karbapenem-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa*

CRRT: continuous renal replacement therapy = folyamatos vesepótló kezelés

C/T: ceftolozane/tazobactam = ceftolozán/tazobaktám

DTR: difficult-to-treat

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control = Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ

ECMO: extra-corporeal membrane oxygenation = extrakorporális membrán oxigenizáció

ESBL: extended spectrum beta-lactamase = kiterjedt spektrumú bétalaktamáz

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases = Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság

HERA: Health Emergency Preparedness and Response

HFNO: high-flow nasal oxygen therapy = magas áramlású oxigénterápia

HR: hazard ratio = hazard hányados

IDSA: Infectious Diseases Society of America = Amerikai Fertőző Betegségek Társasága

IMP: imipenemáz

IQR: interquartile range = interkvartilis tartomány

IRRT: intermittent renal replacement therapy = intermittáló vesepótló kezelés

ITO: intenzív terápiás osztály

MBL: metallo- β -laktamáz

MDR: multidrug-resistant = multidrog-rezisztens

MIC: minimal inhibitory concentration = minimális gátló koncentráció

MR-proADM: mid-region fragment of pro-adrenomedullin = pro-adrenomedullin középső régióbeli fragmentuma

MRSA: methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus*

NIV: noninvasive ventilation = noninvazív lélegeztetés

OR: odds ratio = esélyhányados

PSB: protected specimen brush = védett hörgőkefe

PCR: polymerase chain reaction = polimeráz lánreakció

PCT: procalcitonin

PDR: pan-drug-resistant = valamennyi klinikailag használt antibiotikumra rezisztens

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SODD: selective oral and digestive decontamination = szelektív oropharyngealis és emésztőrendszeri dekontamináció

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment = szekvenciális szervi elégtelenség felmérés

sTREM-1: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1

TOTEM: TOP TEn resistant Microorganisms

VAP: ventilator-associated pneumonia = lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás

VAT: ventilator-associated tracheobronchitis = lélegeztetéssel összefüggő légcső- és hörgőgyulladás

VIF: variance inflation factor = varianciainflációs tényező

VIM: Verona integron-encoded metallo- β -lactamase

WHO: World Health Organization = Egészségügyi Világszervezet

XDR: extensively drug-resistant = extenzív drog-rezisztens

1. BEVEZETÉS

Az intenzív terápiás osztályon (ITO) leggyakrabban előforduló egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés a légúti infekció (1, 2). Ezek közül a doktori munka témájául a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladást (ventilator-associated pneumonia, VAP) választottuk, minthogy a kórkép és a következményes szepszis az ITO mortalitás vezető halálakai közt szerepel (3, 4).

A VAP incidenciája az utóbbi évtizedekben a megelőzésére tett törekvések ellenére nem csökkent (5, 6). Bizonyos prevenciós intézkedéseket együttesen alkalmazva csökkenthető lehet a VAP előfordulása (7, 8), valamint a lélegeztetett páciensek mortalitását tekintve javítható a betegség kimenetel is (9). A bizonyítékokon alapuló gyakorlatokat magukba foglaló “VAP csomagok” elemeire vonatkozóan azonban nincs konszenzus, és az egyes intézkedések különböző mértékben járulhatnak hozzá a betegség kimenetel javításához (10). Mindazonáltal a modern infekciókontroll alappilléreinek tekinthető kézhigiéne a legtöbb VAP prevenciós csomag széles körben alkalmazott eleme (7, 8, 11). Emellett az implementáció tudományágban, vagyis az egyes intézkedések mindennapi gyakorlatba való bevezetésének módszeréről is egyre nőnek ismereteink a kritikus állapotú betegek ellátására vonatkozóan (12), azonban a leghatékonyabb módszer nem volt egyértelműen meghatározható a közelmúltban megjelent áttekintő tanulmány alapján (13). Tehát mind a VAP csomagok elemeit, mind az implementáció stratégiáját tekintve további vizsgálatok szükségesek a prevenció leghatékonyabb gyakorlatának és a magas compliance fenntartásának kidolgozására (14).

A VAP kialakulása fokozott antibiotikum használatot igényel, mely óhatatlanul az antibiotikum rezisztencia kialakulását és multidrog-rezisztens (multidrug-resistant, MDR), valamint extenzív drog-rezisztens (extensively drug-resistant, XDR) kórokozók gyakoribb előfordulását segíti elő. Az Európai Unió szervezete, a Health Emergency Preparedness and Response (HERA) az antimikrobiális rezisztenciát az emberiséget fenyegető 3 leghalálosabb veszély közé sorolja, mely ellen sürgős fellépés szükséges (15). Az utóbbi években több antibiotikum került kifejlesztésre a multirezisztens patogénekkal szemben (16). Közülük például az új β -laktám/ β -laktamáz gátló antibiotikumok (ceftolozán/tazobaktám [C/T], valamint ceftazidim/avibaktám) az

Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) által is elfogadásra, majd klinikai alkalmazásra kerültek (17, 18). Az aktuális, 2016-ban és 2017-ben publikált VAP terápiás ajánlások ezek alkalmazására nem tesznek javaslatot, de az azóta publikált szakértői vélemény alapján az új antibiotikumoknak helye van mind az empirikus, mind a célzott terápiában (19). Ugyanakkor az antibiotikumok hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó további klinikai tapasztalatok szükségesek a rizikó-haszon arány pontosabb becslésére (20).

A fentiek alapján a VAP megelőzése, illetve hatékony kezelése napjaink kutatásainak kiemelt fontosságú területe. A doktori értekezés fókuszában a VAP megelőzését célzó szakdolgozói oktatás jelentősége és a compliance fenntarthatósága, azonnali visszajelző rendszer kézhigiénére gyakorolt hatása, valamint XDR *Pseudomonas aeruginosa* okozta VAP ceftolozán/tazobaktám vagy colistin terápiájának összehasonlító elemzése áll. A következő alfejezetek az értekezés témájának irodalmi áttekintését tartalmazzák.

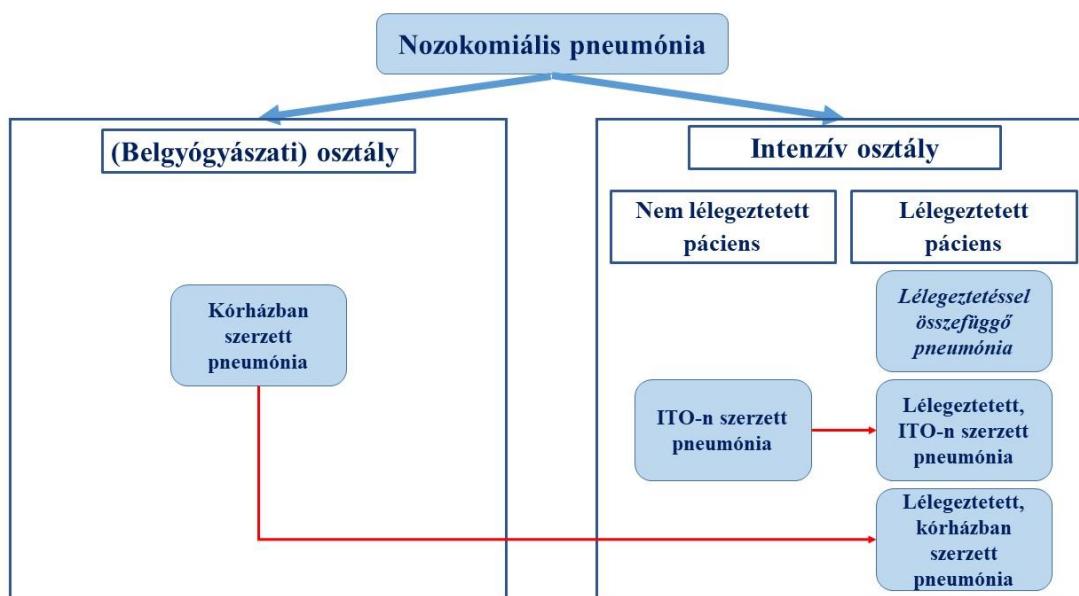
1.1. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás definíciója

A VAP az ITO-n szerzett tüdőgyulladás csoportjába tartozik, mely a legalább 48 óráig endotrachealisan intubált és invazívan lélegeztetett, kritikus állapotú páciensekben kialakuló, infektív eredetű tüdőparenchyma gyulladás (21). Elkülönítendő a lélegeztetéssel összefüggő légcső- és hörgőgyulladástól (ventilator-associated tracheobronchitis, VAT), mely légúti infekció klinikai tünetei mellett nem jár pulmonális infiltrátum megjelenésével, illetve elkülönítendő a lélegeztetést igénylő egyéb nozokomiális pneumóniáktól, melyeket az 1. ábra mutat be (20, 22).

1.2. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás epidemiológiája

A VAP az invazívan lélegeztetett páciensek mintegy 10-40%-át érinti. Előfordulása variabilitást mutat a földrajzi régiótól, a vizsgált populációtól és szakspecifikus ITO típusától, valamint a VAP azonosítására használt kritériumrendszerrel függően.

Európai epidemiológiai tanulmányok eredményei alapján a VAP incidenciája 9,5-18,3 VAP epizód/1000 lélegeztetési nap (2, 6). Ezzel szemben az Észak-Amerikában végzett vizsgálatok 1-2,5 VAP epizód/1000 lélegeztetési nap incidenciáról számoltak be (23). A földrajzi régiók között megfigyelt epidemiológiai különbségek részben a VAP azonosítására használt különböző diagnosztikai kritériumokkal magyarázhatók, melyre Ego és munkatársai mutattak rá 2015-ben publikált tanulmányukban (24). A mikrobiológiai diagnosztikára használt invazív és neminvazív mintavételi módszerek alkalmazása szintén szerepet játszhat a VAP előfordulásának variabilitásában (22, 25, 26).



1. ábra

A nozokomiális pneumóniák felosztása. (20) alapján módosítva

ITO = intenzív terápiás osztály

A VAP előfordulása gyakoribb bizonyos krónikus betegségekkel élő páciensek csoportjában, illetve akut kritikus állapotot okozó kórképekben. Előbbire jellemző példák a krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), mely esetben a VAP előfordulása akár 56% lehet (27), valamint a tumoros megbetegedések, mely esetekben 58,8%-ban figyeltek meg lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladást (28). Magas VAP incidencia figyelhető meg akut légzési distressz-szindróma (acute respiratory distress syndrome, ARDS) miatt kezelt páciensek között

(28,9%) és a traumatológiai ITO-kon (17,8%) (29, 30). A közelmúltbeli tapasztalatok alapján úgy tűnik, hogy kiemelkedően magas (21-64%) a VAP előfordulása SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infekció okozta ARDS-ben (31).

1.3. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás főbb betegség kimeneteli mutatói

Annak ellenére, hogy a mortalitás a VAP páciensek egyik legfontosabb betegség kimeneteli mutatójának számít, a VAP-nak tulajdonítható halálozás mértéke vitatott kérdés. Egy nagy elemszámú, multicentrikus, obszervációs kohorsz vizsgálatban a VAP-nak tulajdonítható mortalitást kimondottan alacsonynak találták (32). A mortalitás a 30. napon 1%, míg a 60. napon 1,5% volt, mely élesen különbözött az addigi tanulmányok által közölt, akár 42,8%-t elérő VAP-nak tulajdonítható mortalitási adatoktól (33).

Az információs torzítások kiküszöbölésére alkalmazott randomizált kontrollált vizsgálatok eredményei fontos támponttal szolgálnak a VAP-nak tulajdonítható mortalitás becslésére. Az 58 randomizált vizsgálat eredményét összesítő tanulmányban Melsen és munkatársai a VAP-nak tulajdonítható mortalitást 9%-nak találták (34). Ugyanennek a munkacsoportnak a 6284 páciens adatait összesítő meta-analízisében a mortalitás 13% volt, magasabb mortalitási rátával a sebészeti páciensek között (69%), valamint a 20-29 közötti APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) pontszámmal felvett, vagyis a középsúlyos akut állapotú páciensek között (mortalitási ráta 36%) (35).

A mortalitáshoz hasonlóan, a lélegeztetési napok száma és az ITO kezelés ideje is a VAP fontos betegség kimeneteli mutatója. Rello és munkatársai retrospektív tanulmányukban megmutatták, hogy a VAP előfordulása a lélegeztetési napok magasabb számával (14,3 +/- 15,5 lélegeztetési nap), valamint hosszabb ITO kezelési idővel (11,7 +/- 11,0 ITO kezelési nap) társítható, és ezeken kívül a kórházi kezelés költségeit is megnöveli (36). Hasonlóan kiugró eredmények születtek egy szintén az Egyesült Államokban végzett, nagy esetszámú vizsgálatban, ahol a lélegeztetési napok száma átlagosan 21,8 nap volt, az ITO kezelés ideje pedig átlagosan 20,5 nap volt (37).

Összességében eddigi ismereteink alapján elmondható, hogy a VAP a lélegeztetési napok magasabb számával, valamint hosszabb ITO kezelési idővel társítható, míg a VAP páciensek mortalitását elsősorban az ITO kezelést szükségessé tevő kórállapot és az akut betegség súlyossága befolyásolja.

1.4. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás etiopatogenezise

A VAP az alsó légutak normális mikrobiomtól eltérő mikroorganizmusok általi inváziójának és következményes gyulladásának a következménye. A kórokozók számára az elsődleges behatolási kaput az endotrachealis tubus jelenléte képezi, mely a mikroaspirációval szembeni természetes védekező mechanizmusok (köhögés és mukociliáris clearance) megfelelő működését gátolja és direkt összeköttetést képez a felső és alsó légutak között (38, 39). A kórokozók általi invázió jellemző módjai a következők: szájüregi váladék, valamint regurgitált gyomortartalom mikroaspirációja (40); biofilm képződés az endotrachealis tubus felszínén (41, 42); direkt aeroszol inhaláció a légzőkörből (43); és kórokozók átvitele az egészségügyi ellátó személyzet által (44). A VAP etiopatogenezisében szerepet játszó rizikótényezőket a páciens állapotából adódó és az invazív lélegeztetésből adódó rizikótényezők csoportjába sorolhatjuk (5).

1.4.1. A páciens állapotából adódó rizikótényezők

Az idős kor szerepe a VAP etiopatogenezisében az irodalmi adatok alapján ellentmondásos. Több tanulmány a 60, illetve 70 év feletti életkort a VAP független rizikótényezőjének találta (45, 46), míg egy multicentrikus kohorsz vizsgálatban a VAP előfordulása a középkorú (45-64 év) és nagyon idős (≥ 75 év) páciensek között hasonlóan alakult (47). Ezzel szemben a férfi nemet jellemzően független rizikótényezőként azonosítják (48). Az akut állapotosságot és egyes krónikus betegségek meglétének hatását is jelentősnek találták több tanulmányban, ezek között a VAP kialakulásának legfontosabb rizikótényezői a következők: égésbetegség; trauma (30, 49); ARDS és extrakorporális membrán oxigenizáció (ECMO)-kezelés (29, 50); magas APACHE II

pontszám (51); többszervi elégtelenség (46); mellkasi, szívsebészeti és felhási műtét (45, 46, 52); krónikus tüdőbetegség (27, 45), tumoros megbetegedés (28).

1.4.2. A lélegeztetésből adódó rizikótényezők

Az ITO-n szerzett pneumoniák 97,3%-a hozható összefüggésbe intubációval, így a VAP legfontosabb rizikótényezője az invazív légútbiztosítás és elhúzódó lélegeztetés (21, 36, 37). Ezzel összefüggésben a VAP rizikóját növeli a reintubáció (53), a légzőkör gyakori cseréje (54), nazogasztrikus szonda használata (55, 56), szedatívumok alkalmazása (56, 57), valamint izomrelaxáció alkalmazása (49).

1.5. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás mikrobiológiája

1.5.1. A leggyakrabban előforduló kórokozók és az antibiotikum rezisztencia rizikófaktora

A VAP kórokozóinak előfordulását számos tényező befolyásolhatja: a lélegeztetés ideje, a kórházi és ITO kezelés hossza, megelőző antibiotikum terápia és a lokális epidemiológiai viszonyok. A korábban elfogadott szemlélet alapján különböző mikroorganizmusok jellemzők korai (a kezelés első 4 napján belül) és késői kezdetű (a kezelés 5. napjától számított) VAP esetén (25, 58), utóbbi csoportban MDR kórokozók nagyobb arányú előfordulásával. Ugyanakkor több tanulmány is hasonló arányban talált MDR kórokozókat mind a korai, mind a késői kezdetű VAP esetekben (59, 60). Általánosan elmondható, hogy az ITO kezelést megelőzően nem hospitalizált, és antibiotikum terápiaiban nem részesült pácienseknél a korai kezdetű VAP-ra a normál oropharyngealis flóra kórokozói jellemzőek, míg késői kezdetű VAP esetén és MDR patogénekre rizikóval rendelkező páciensek esetén MDR kórokozók jellemzőek. Utóbbi csoportba sorolhatók azok a páciensek, akik a VAP-ot megelőző 90 napban antibiotikum terápiaiban részesültek, MDR kórokozókkal kolonizáltak, ARDS miatt igényelnek intenzív terápiát, akut vesepótló kezelést igényelnek, valamint akiknél a VAP szeptikus sokkal társul (25, 59). Az aktuális európai VAP kezelési irányelv ezeken túl az elhúzódó

kórházi kezelést (>5 nap) és az MDR kórokozók lokálisan magas előfordulási rátáját (>25%) is rizikótényezőnek tekinti (22).

A Gram-negatív patogének közül a leggyakoribb a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* és *Acinetobacter speciesek*, míg a leggyakoribb Gram-pozitív patogén a *Staphylococcus aureus* (61, 62, 63). A fenti kórokozók jelentős hányada antibiotikum rezisztens (64, 65, 66). Ennek jelentőségét mutatja az a tanulmány, melyben az antibiotikum rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta VAP esetén a mortalitási ráta a nem antibiotikum rezisztens esetekhez képest magasabb, 44,7% volt (67). A gombák a VAP ritka kórokozói (68). Az alsó légúti mintákból leggyakrabban kitenyésző gombák *Candida speciesek*, melyek azonban nem okoznak VAP-t (68, 69). A gombák között a VAP leggyakoribb kórokozóinak az *Aspergillus speciesek* tarthatók, melyek elsősorban súlyos influenza tüdőgyulladás (invazív aspergillosis 6-19%-ban fordul elő) és COVID-19 (coronavirus disease 2019) tüdőgyulladás esetén (invazív aspergillosis 2,5%-ban fordul elő) okoznak szekunder légúti infekciót (70, 71).

1.5.2. A *Pseudomonas aeruginosa* okozta tüdőgyulladás jellemzése

A *Pseudomonas aeruginosa* a *Pseudomonadaceae* családba tartozó, nem-fermentáló, Gram-negatív pálcá (72). Külön alfejezetben való tárgyalását indokolja, hogy az intenzív osztályon előforduló nozokomiális infekcióknak, és a fentebb ismertetettek szerint a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladásnak is a leggyakoribb kórokozói közé tartozik, minthogy a VAP esetek mintegy 20%-ában fordul elő (61, 62, 73).

A baktérium klinikai jelentőséggel is bíró tulajdonságai közül kiemelendő annak biofilm képző képessége, valamint antibiotikum rezisztencia mechanizmusai. A biofilm az endotrachealis tubus és endovaszkuláris eszközök felszínén keletkezhet, és a kórokozó túlélését segíti a szervezet immunmechanizmusaival szemben, valamint lehetetlenné teszi az antibiotikumok hatáshelyhez való penetrálását (74). A baktérium antibiotikum rezisztenciáért felelős mechanizmusai igen széleskörűek (75). Az AmpC (ampicillin indukálta Ambler C-osztályú cefalosporináz) minden *Pseudomonas aeruginosa* törzsben megtalálható, és a penicillinek és a cefalosporinok korai generációival szembeni rezisztenciáért felelős. Az Ambler D-osztályú oxacillináz ESBL (extended spectrum beta-lactamase) termelését szintén kimutatták, és következményesen a cefalosporinok későbbi

generációinak, valamint a *Pseudomonas* elleni penicillineknek a hidrolízisét okozza. A metallo- β -laktamázok (MBL) közül a *Pseudomonas aeruginosa*-ra a VIM (Verona integron-encoded MBL) és IMP (imipenemáz) termelése a legjellemzőbb, melyek az aztreonámot kivéve minden más β -laktámmal szemben rezisztenciát biztosítanak. Mint az eddigiekből látható, az enzimatis inaktiváció és a karbapenemáz termelés elsősorban a β -laktám antibiotikumokkal szembeni rezisztenciáért felelős. A *Pseudomonas aeruginosa*-ra jellemző további rezisztencia mechanizmusok a következők: (1) efflux pumpa túlprodukción, mely β -laktám, fluorokinolon és aminoglikozid rezisztenciáért lehet felelős; (2) hatáshely modifikáció, melyet ugyan elsősorban Gram-pozitív kórokozókban figyeltek meg, azonban *Pseudomonas aeruginosa* esetén is felelős lehet β -laktám, fluorokinolon, aminoglikozid, valamint colistin rezisztenciáért (75).

Az antibiotikum rezisztencia mechanizmusok részletes ismertetését indokolja, hogy az antibiotikum rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* törzsek előfordulása az utóbbi három évtizedben nőtt (76), és az epidemiológiában tapasztalt változások az infekció kimenetelében is megmutatkoznak. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás eseteit tekintve, azok akár 42,8%-ában MDR, míg akár 35,8%-ában XDR kórokozó fordul elő (64, 65, 66). A mortalitás és az antibiotikum rezisztencia kapcsolatát vizsgáló tanulmányok egyike a fatális kimenetel esélyét 1,39-szeresnek találta MDR *Pseudomonas aeruginosa* okozta nozokomiális tüdőgyulladás esetén, és a kórházi mortalitás 35,7% volt (67). Egy másik tanulmány az MDR *Pseudomonas aeruginosa* törzsek nagyarányú előfordulása melletti inadekvát antibiotikum terápia jelentőségére mutatott rá, melyet a mortalitás független prediktorának talált, és az ITO mortalitás 49,5% volt (77).

Mindezek következtében a *Pseudomonas aeruginosa*-t mind az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) globálisan, mind a TOTEM (TOP TEn resistant Microorganisms) tanulmány az intenzív osztályokra vonatkozóan a három legfontosabb, kritikus kórokozó közé sorolja új, hatékony antibiotikumok fejlesztése szempontjából (78, 79).

1.6. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás diagnózisa

A VAP diagnózisa a legalább 48 óra invazív lélegeztetés mellett légúti infekció klinikai jeleinek, radiomorfológiailag új vagy progresszív infiltrátumnak, valamint pozitív

mikrobiológiai eredményeknek az egyidejű teljesülésén alapul (22, 25, 80). A klinikai diagnózis alapjait Johanson és munkatársai fektették le 50 évvel ezelőtt, melyek a jelenleg használt európai, valamint észak-amerikai ajánlásokban is megjelennek (25, 81, 82). Ugyanakkor a légúti infekció klinikai jeleinek és a radiomorfológiai eltéréseknek az értékelése az egyes VAP diagnosztikai eljárásokban a diagnosztika céljától (surveillance vagy klinikai) és földrajzi hely szerint eltéréseket mutat (2, 6, 23, 24).

1.6.1. Klinikai tünetek és diagnosztikai kritériumok

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) 2015-ben definiálta az ITO-n előforduló egészségügyi ellátással összefüggő fertőzéseket, köztük a nozokomiális pneumóniát (82). Az 1. táblázatban a VAP esetdefiníciója került feltüntetésre.

1. táblázat A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás esetdefiníciója az ECDC meghatározása alapján (82)

BAL = bronchoalveolaris lavage; CFU = (colony forming unit) csíraszám; ECDC = (European Centre for Disease Prevention and Control) Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ; PSB = (protected specimen brush) védett hörgőkefe

Radiológiai jelek	
ÉS	Pneumoniára jellemző jelek 2 vagy több egymást követő mellkas röntgenen vagy CT-felvételen
Infekció tünetei	
Legalább egy az alábbiak közül:	
ÉS	Láz > 38 °C, melynek hátterében egyéb ok kizárható
	Leukopenia (< 4000/mm ³) vagy leukocytosis (≥ 12000/mm ³)
Légúti tünetek	
Legalább egy az alábbiak közül:	
ÉS	A légúti váladék mennyiségének vagy minőségének felszaporodása
	Köhögés, dyspnoe, vagy tachypnoe
	Pneumoniára utaló hallgatózási lelet
	Progresszív gázcsereszavar
Mikrobiológiai diagnózis	
Legalább egy az alábbiak közül:	
	Pozitív tenyésztés PSB mintából ≥ 10 ³ CFU/ml csíraszámban
	Pozitív tenyésztés BAL mintából ≥ 10 ⁴ CFU/ml csíraszámban
	Pozitív tenyésztés trachea mintából ≥ 10 ⁶ CFU/ml csíraszámban

A biomarkerek közül a C-reaktív protein (CRP), procalcitonin (PCT), a „soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1” (sTREM-1) és a „mid-region fragment of pro-adrenomedullin” (MR-proADM) szerepét vizsgálták a VAP diagnózisában (83, 84). Az eredmények alapján a sTREM-1 molekulának a diagnózisban, míg a CRP-nek a predikcióban lehet szerepe.

1.6.2. Mikrobiológiai diagnózis

A mikrobiológiai diagnózishoz szükséges légúti mintavételre invazív (disztális) és noninvazív technikák állnak rendelkezésre. Előbbiek közé a bronchoszkóppal végzett bronchoalveolaris lavage (BAL), védett hörgőkefe (protected specimen brush, PSB) és tüdő szövettani mintavétel, utóbbi csoportba az indirekt („vak”) BAL, valamint az endotrachealis leszívás sorolható (85). Az invazív technikák mellett szól, hogy specifikusabban mutathatja a VAP kórokozóit, ezáltal az indokolatlan antibiotikum használat elkerülhető (86). Ugyanakkor a bronchoszkópos mintavétel elvégzése költségesebb, végzésében jártas szakembert igényel, és szövődményrátája is magasabb az endotrachealis aspirátum levételénél, ugyanakkor mindössze 0,3%. Ezenkívül az 5 randomizált vizsgálat eredményét összesítő, invazív és noninvazív mintavételi technikákat összehasonlító meta-analízis nem talált különbséget a VAP betegek kimenetelében mortalitás, invazív lélegeztetési napok száma, ITO kezelés ideje, valamint antibiotikum váltás tekintetében (87). Az európai és észak-amerikai VAP ajánlásban található egyik legfontosabb különbség a javasolt mikrobiológiai mintavételi technika (22, 25, 26). Előbbi az empirikus terápia megkezdése előtti invazív mintavételt, míg az észak-amerikai ajánlás noninvazív mintavételt javasol (22, 25).

A mikrobiológiai diagnosztika fontos szempontja továbbá a mintavételtől számítva a VAP kórokozójának és antibiotikum rezisztenciájának azonosításáig eltelt idő, valamint ennek lerövidítése. Ennek lehetséges módszerei az utóbbi időben egyre szélesebb körben alkalmazott molekuláris vizsgálatok, köztük a polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction, PCR). A PCR vizsgálat lehetővé teszi a kórokozó örökítőanyagának és bizonyos rezisztenciagéneknek az azonosítását néhány órán belül. Kimutatható például a mecA gén a methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsek esetén (88). A konvencionális mikrobiológiai diagnosztikai módszereket összehasonlítva a PCR

vizsgálattal a patogén azonosításában 50-60%-ban, míg a rezisztencia kimutatásában 70-75%-ban található egyezés (89, 90, 91). Ugyanakkor a PCR vizsgálat hátránya lehet, hogy életképtelen vagy non-patogén mikroorganizmusokat is kimutat, illetve olyan rezisztenciagén kerül azonosításra, mely más örökítőanyagból származik, vagy nem expresszálódik, ezáltal fals pozitív eredményt generálva. Ezenkívül számos olyan összetett rezisztencia mechanizmus van, melyek jelenleg molekuláris módszerrel nem vagy csak korlátozottan azonosíthatók, csökkentve a vizsgálat specificitását.

1.7. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás megelőzése

Az előbbieken bemutatott VAP diagnosztikai kritériumok se nem specifikusak, se nem szenzitívek a kórkép azonosítására, ami a VAP prevencióját célzó tanulmányok értékelését is megnehezíti (92). Ebből adódóan a VAP megelőzésére vonatkozó legújabb ajánlások objektív betegség kimeneteli mutatókon (mortalitás, lélegeztetési napok száma, ITO kezelés ideje) alapulnak (93).

1.7.1. Az egyes VAP prevenciók stratégiák jellemzése

A legtöbb evidencia az intubáció elkerülése, a szedáció csökkentése és a fizikális dekontamináció megelőzése, vagyis az invazív gépi lélegeztetés hosszának minimalizálása mellett szól (93). Az akut légzési elégtelenség elsődleges ellátása során az intubáció bizonyos esetekben, megfelelő indikációval alkalmazva elkerülhető noninvazív oxigenizációs stratégiák és lélegeztetési formák (magas áramlású oxigén terápia, noninvazív lélegeztetés) alkalmazásával mind hypoxiás, mind hypercapniás légzési elégtelenség esetén (94, 95, 96). Egy nagy elemszámú, prospektív, multicentrikus vizsgálat során rámutattak arra, hogy a szedáció mélysége összefügg a mortalitással, a delírium előfordulásával és a késleltetett extubációval (97). Továbbá a felületesebb szedáció, illetve annak protokollizált alkalmazása elősegíti az ITO páciensek korai mobilizációját is, mely prevenciók stratégiák együttesen hatékonyan facilitálják a korábbi extubációt, ezáltal az invazív lélegeztetési napok számának csökkenését eredményezik (98, 99). A betegágy fejevének 30-45°-os szögben történő megemlése

megakadályozhatja a gyomortartalom regurgitációját és annak a légutakba történő mikroaspirációját. Egyszerűsége, költséghatékonysága és minimális rizikója miatt széles körben alkalmazzák (100). Ennek ellenére kevés evidencia szól egyértelmű hasznossága mellett: a 8 randomizált vizsgálat eredményét összesítő áttekintő közlemény alapján a fejbég megemlése a hanyatt fekvő helyzethez képest csökkenti a VAP előfordulását, de nincs hatással a mikrobiológiailag is igazolt VAP esetekre és az objektív betegség kimeneteli mutatókra (101). A lélegeztetett páciensek naponta, fogmosással együtt végzett szájápolása és az alacsonyabb VAP ráta közötti összefüggést több tanulmány is megmutatta (102, 103). Másfelől a klórhexidinnel végzett szájhigiéne nem csökkenti a VAP előfordulását és nincs hatással a kimenetelre sem (104). Ráadásul több tanulmány eredménye utal arra, hogy a klórhexidin alkalmazása növelheti a mortalitást, melynek hátterében az antiszeptikum aspirációja és a következményes akut tüdőkárosodás állhat (105, 106). Jelenleg steril vízzel javasolt a szájápolás végzése (93). A szelektív oropharyngealis és emésztőrendszeri dekontamináció (selective oral and digestive decontamination, SODD) azon kevés prevenciók közé tartoznak, amelyek hatékonyan csökkentik a mortalitást (107, 108, 109). Széleskörű elterjedését azonban limitálja, hogy alkalmazása nem javasolt olyan intenzív osztályokon, ahol az antibiotikum rezisztens kórokozók előfordulási aránya magas (93). Ezen felül a rezisztencia előfordulási arányának definíciójára vonatkozóan sincsen konszenzus. A légútbiztosítás módjára, eszközeire és a légzőkör kezelésére vonatkozóan irodalmi adatok alapján a következő megállapítások tehetők. Szubglottikus szekrétaum leszívására alkalmas porttal rendelkező tubusok csökkenthetik a VAP előfordulását (110), így használatuk előnyös lehet azokban az esetekben, amikor 48-72 órát meghaladó invazív lélegeztetés várható (93). Az egyéb, speciálisan módosított endotrachealis tubusok, köztük a poliuretán cuff-os és ezüst bevonatú tubusok használata azonban nem javasolt, mert az objektív betegség kimeneteli mutatókra nincsenek hatással (111, 112). Az elhúzódozó invazív lélegeztetést igénylő páciensek esetén a korai, vagyis a lélegeztetés megkezdését követő 7 napon belül elvégzett tracheostomia előnyös lehet mind a VAP előfordulása, az ITO kezelés ideje és a lélegeztetési napok száma tekintetében (113). Az endotrachealis tubus cuff nyomásának automatizált, vagy túl gyakori (8 óránkénti) ellenőrzése sem járt kimutatható előnnyel a klinikailag indokolt esetekre korlátozott ellenőrzéshez képest (114, 115). A légzőkör kezeléséről pedig elmondható, hogy annak cseréje csak abban az esetben indokolt, ha az

láthatóan szennyezett vagy sérült, figyelembe véve, hogy a légzőkör gyakoribb cseréje növeli a VAP rizikóját (116). Végezetül meg kell említenünk azokat az intézkedéseket, amelyek sem a VAP előfordulására, sem a betegség kimenetelére nincsenek hatással. Ide sorolható a stressz ulcus profilaxis és a zárt endotrachealis leszívó rendszerek használata, melyeknek a prevencióban betöltött szerepe kérdéses (117, 118, 119, 120). A VAP megelőzését célzó intézkedéseket, valamint azok jellemzését a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás (VAP) megelőzése a főbb hatásmechanizmusok, valamint a lehetséges előnyök és hátrányok szerint csoportosítva

HFNO = (high-flow nasal oxygen therapy) magas áramlású oxigénterápia; ITO = intenzív terápiás osztály; NIV = (noninvasive ventilation) noninvazív lélegeztetés; SODD = (selective oral and digestive decontamination) szelektív oropharyngealis és emésztőrendszeri dekontamináció

Hatásmechanizmus	Intervenció	Előnyök és hátrányok
Intubáció elkerülése	HFNO ^{94,96}	A légzési elégtelenség megfelelő indikációiban szükséges alkalmazni
	NIV ^{95,96}	
A lélegeztetési napok számának csökkentése	Szedáció minimalizálása ^{97,98,99}	ITO-szerzett izomgyengeség megelőzése
	Dekondíció megelőzése ^{98,99}	
A gyomortartalom regurgitáció megelőzése	Az ágy fejvégének 30-45°-os megemlése ¹⁰¹	A kevés evidencia ellenére egyszerűen és minimális rizikóval alkalmazható
Oropharyngealis szekréum pangásának és kórokozók megtelepedésének csökkentése	Szájápolás fogmosással ^{102,103}	Mind a VAP előfordulását, mind az objektív kimeneteli mutatókat javítja
	Szájápolás klórhexidinnel ^{104,105,106}	A mortalitást növelheti, mely jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képezi
Aerob Gram-negatív kórokozók, Staphylococcus aureus és gomba patogének szelektív eradikációja	SODD ^{107,108,109}	Antibiotikum rezisztencia gyakori előfordulása esetén nem javasolt
Biofilm képződés gátlása	Ezüst bevonatú tubus ¹¹²	A VAP rátát egy randomizált vizsgálat alapján csökkenti, de nem befolyásolja az objektív kimeneteli mutatókat
Kórokozók személyzet általi átvitelének megakadályozása	Kézhygiéne ¹¹	Nagyon hatékony módszer, de a magas compliance nehezen megtartható

2. táblázat folytatása A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás (VAP) megelőzése a főbb hatásmechanizmusok, valamint a lehetséges előnyök és hátrányok szerint csoportosítva

Hatásmechanizmus	Intervenció	Előnyök és hátrányok
Mikroaspiráció csökkentése	Szubglottikus drenázs ¹¹⁰	A VAP rátát csökkenti, de nem befolyásolja az objektív kimeneteli mutatókat
	Poliuretán cuff-os tubus ¹¹¹	A VAP ráta alakulására vonatkozó irodalmi adatok ellentmondásosak, és nem befolyásolja az objektív kimeneteli mutatókat
	Korai tracheostomia ¹¹³	Több randomizált vizsgálat alapján a VAP rátát és a gépi lélegeztetés hosszát is csökkentheti
	Cuff nyomás kontroll ^{114,115}	Sem a VAP előfordulását, sem az objektív kimeneteli mutatókat nem befolyásolja
Kontaminált kondenzvíz aspirációjának megelőzése	A légzőkör rutinszerű cseréjének kerülése ¹¹⁶	Önmagában a VAP rátát nem befolyásolja, de a kevesebb légzőköri manipuláció a kontamináció rizikóját csökkentheti

1.8. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás kezelése

A VAP terápiája során az idejében elkezdett és megfelelő antibiotikum terápia elsődleges fontosságú. Ennek hátterében egyfelől a késleltetett terápia magasabb mortalitással való összefüggése (adjusztált esélyhányados 7,68), másfelől a széles spektrumú antibiotikumok alkalmazásából adódó rezisztens baktérium törzsek szelektálása áll (121, 122). A VAP kezelése ezért első lépésben a páciens állapotának súlyosságát és MDR patogén rizikóját figyelembe vevő empirikus terápiából, majd a kórokozó és annak rezisztenciájának identifikálását követően célzott antibiotikum terápiából áll. A következő terápiás irányelveket az európai és észak-amerikai VAP ajánlások alapján mutatjuk be és a szisztémás antibiotikum terápiára vonatkoznak (22, 25).

1.8.1. Empírikus terápia

A korai kezdetű VAP esetekben, ha a páciensnek nincs szeptikus sokkja és nincs MDR kórokozó okozta infekció rizikója, akkor szűkebb spektrumú, *Pseudomonas* elleni aktivitással nem rendelkező antibiotikum (például ceftriaxon) használata javasolt (22). A késői kezdetű VAP esetekben, vagy ha a páciens szeptikus sokkos, vagy MDR kórokozó okozta infekció rizikója megállapítható, akkor *Pseudomonas* elleni aktivitással rendelkező β -laktám (cefepime, ceftazidime, piperacillin/tazobactam, imipenem/cilastatin, meropenem) és nem- β -laktám antibiotikum (ciprofloxacín, levofloxacín, amikacín, tobramycín, colistin) kombinációja szükséges (22, 25). Amennyiben a páciens ismerten MRSA baktériummal kolonizált, vagy a lokális antibiotikum rezisztencia adatok ezt szükségessé teszik, akkor a kezelést vancomycín vagy linezolid antibiotikummal kell kiegészíteni (22, 25, 85).

1.8.2. Célzott terápia

A kimutatott kórokozó antibiotikum rezisztenciájának és az empírikus antibiotikumra adott klinikai válasznak az ismeretében a terápia célzottan módosítható (22). Ennek alapelvei a következők: a széles spektrumú antibiotikumok (karbapenemek, piperacillin/tazobaktám, cefepim) megspórolása a csak ezekre érzékeny kórokozók okozta esetekre (123); a kezdeti kombinációs terápia monoterápiára váltása, kivéve perzisztáló szeptikus sokk, vagy XDR, pán-drog-rezisztens (pan-drug-resistant, PDR) és karbapenem-rezisztens *Enterobacterales* (CRE) kórokozók esetén (22, 25, 123); aminoglikozidok monoterápiában nem javasoltak (25).

Meg kell említenünk az inhalációs antibiotikum terápia helyét a VAP kezelésében. Az inhalációs antibiotikum terápia nem váltja ki a szisztémás terápiát, és általánosságban adjuváns kezelésként sem javasolható (124). Inhalációs terápia a szisztémás kezelés kiegészítéseként csak azokban a VAP esetekben javasolt, amelyeket csak aminoglikozidokra vagy polymyxinekre érzékeny, Gram-negatív kórokozók okoznak, ugyanakkor a javaslat evidenciaszintje „nagyon alacsony” (25, 125, 126).

1.8.3. Az új antibiotikumok helye a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás kezelésében

A multirezisztens Gram-negatív kórokozók okozta infekciók kezeléséről a legfrissebb irányelvek az európai (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID), és az észak-amerikai (Infectious Diseases Society of America, IDSA) nemzetközi társaságok ajánlásaiban olvashatók (127, 128, 129). Az európai irányelv javaslatot tesz négy MDR kórokozó (harmadik generációs cefalosporin rezisztens *Enterobacterales*, CRE, karbapenem-rezisztens *Acinetobacter baumannii* [CRAB], és karbapenem-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* [CRPA]) kezelésére választandó antibiotikumokra. A megfogalmazott javaslatok többségében „alacsony” vagy „nagyon alacsony” evidenciaszintűek, illetve szakértői vélemények. Továbbá az ajánlások jellemzően nem különböztetik meg az infekció helyét, hanem az állapotsúlyosságot és a rezisztens kórokozó fenotípusát veszik figyelembe. Az irányelv alapján összességében megállapítható, hogy a karbapenem-rezisztens kórokozók okozta súlyos infekciók esetén az új β -laktám/ β -laktamáz gátló antibiotikumok használata javasolt. Kivételt képez a CRAB, mely esetben ampicillin/szulbaktám, vagy rezisztencia esetén kombinációs terápia javasolt az in vitro érzékenység alapján (127).

Az észak-amerikai irányelv szintén az antibiotikum rezisztens kórokozók néhány fenotípusát állítja fókuszpontba: ESBL-termelő *Enterobacterales*; CRE; anti-*Pseudomonas* penicillinekre és cefalospiroonokra, karbapenemekre és fluorokinolonokra rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* (úgynevezett DTR, difficult-to-treat); AmpC-termelő *Enterobacterales*, CRAB, valamint *Stenotrophomonas maltophilia*. Az irányelv uroinfekciót, valamint az urogenitális traktuson kívüli infekciót különböztet meg, az ajánlásokat ez alapján, valamint az antibiotikumok in vitro érzékenysége alapján teszi. A karbapenem-rezisztens kórokozókat, valamint a CRAB-t tekintve az európaihoz hasonló megállapítás tehető: előbbi eseteiben új β -laktám/ β -laktamáz gátló antibiotikumok, utóbbi eseteiben ampicillin/szulbaktám, vagy rezisztencia esetén kombinációs terápia javasolt az in vitro érzékenység alapján (128, 129).

Az ajánlások publikációja óta megjelent áttekintő közlemény irányadó lehet az antibiotikum rezisztens kórokozók okozta VAP kezelésére vonatkozóan (130). Az ebben foglaltak szerint MDR *Pseudomonas aeruginosa* kezelésére ceftolozán/tazobaktám vagy ceftazidim/avibaktám; karbapenemáz-termelő *Enterobacterales* kezelésére ceftazidim/avibaktám, meropenem/vaborbaktám, vagy imipenem-cilastatin/relebaktám;

metallo- β -laktamázt termelő *Enterobacterales* kezelésére ceftazidim/avibaktám és aztreonám javasolható. A közlemény alapján a cefiderocol mind az MDR *Acinetobacter baumannii*, mind a metallo- β -laktamázt termelő *Enterobacterales*, mind a *Stenotrophomonas maltophilia* okozta VAP kezelésére alkalmas lehet. Ugyanakkor kiemeli a CREDIBLE-CR vizsgálat eredményeit, mely szerint a klinikai gyógyulási ráta a nozokomiális tüdőgyulladás tekintetében nem különbözött a cefiderocol és kontroll csoport között, de a mortalitás a cefiderocol csoportban 34%, míg a kontroll csoportban 18% volt (131).

1.8.4. Az antibiotikum terápia időtartama

Az európai ajánlás 7-8 napban, az észak-amerikai ajánlás 7 napban határozza meg az antibiotikum terápia időtartamát a legtöbb páciensre vonatkozóan (22, 25, 132). Kivételt képeznek ez alól az immunszupprimált páciensek, a cisztás fibrózis, tüdő abscessus, empyema, kavitáló vagy nekrotizáló tüdőgyulladás esetei (22). A szérum PCT mérésének lehet szerepe a terápia hosszának meghatározásában, de elsősorban a 7-8 napnál hosszabb kezelések esetében és kizárólag a klinikai válasszal együtt értékelve (22, 25).

1.8.5. A colistin farmakológiája és hatékonysága a tüdőgyulladás kezelésében

A colistin (colistimethate sodium, CMS) a polymyxinek csoportjába tartozó antibiotikum. Antibakteriális aktivitást csak a Gram-negatív baktériumokkal szemben mutat, és detergens szerű hatását a lipopoliszacharid lipid A komponensén fejt ki a sejtmembránt károsítva. Inaktív prodrug formában (CMS), parenteralisan kerül alkalmazásra. A klinikai hatékonysággal legjobb összefüggést mutató farmakokinetikai/farmakodinámiás index az AUC/MIC (area under the concentration-time curve to minimal inhibitory concentration), így megfelelő koncentrációban alkalmazva és a MIC (minimal inhibitory concentration) értéket tartósan meghaladva az antibiotikum baktericid hatással bír. Klinikai hatékonyságát azonban nem csak az optimális szérum koncentráció elérése, hanem az infekció helye is befolyásolja (133, 134). Kiemelendő az antibiotikum rossz penetrációja a tüdőparenchymába, melyet jól demonstrál az Imberti és mtsai által publikált tanulmány (135). A colistin intravénás, 2 konsekutív napon keresztül, 8 óránként 3 millió nemzeti

egység dózisú adagolását követően mérhető mennyiségű colistin nem volt detektálható kritikus állapotú betegek bronchoalveolaris mosófolyadékában. Ugyanakkor a colistin alkalmazását követő klinikai gyógyulási rátát 69,8%-nak és 75%-nak említik kritikus állapotú betegek *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* okozta infekcióiban, a tüdőgyulladást is beleértve (136, 137).

A colistin optimális adagolására vonatkozó alapelveket és javaslatokat nemzetközi konszenzus irányelv foglalja össze, mely a kritikus állapotú betegekre is kitér (138). Colistin terápia megkezdésekor telítő dózis alkalmazandó 9 millió nemzetközi egység beadásával. A fenntartó dózis adagolása ezt követően 12-24 óra múlva megkezdhető, melyet a beteg vesefunkciójához szükséges illeszteni. Mellékhatásai közül neurotoxicitása és nefrotoxicitása emelendő ki. Utóbbit jól demonstrálja a „Magic Bullet” randomizált, kontrollált vizsgálat, melyet a colistin csoportban észlelt jelentős nefrotoxicitás miatt termináltak az előzetesen meghatározott minta elemszám elérése előtt (139).

1.8.6. A ceftolozán/tazobaktám farmakológiája és hatékonysága a tüdőgyulladás kezelésében

A ceftolozán/tazobaktám az ötödik generációs cefalosporin antibiotikumok közé sorolható. A ceftolozán a penillinkötő fehérjéhez kötődve a bakteriális sejtfalszintézis gátlását eredményezi. Az antibiotikum tazobaktám komponense egy β -laktamáz gátló, mely az *Enterobacterales* ESBL-lel szemben aktív, azonban nem inhibitora a karbapenemázoknak és metallo- β -laktamázoknak (134). Indikációi közé tartozik az MDR és XDR *Pseudomonas aeruginosa* vagy ESBL *Enterobacterales* okozta nozokomiális tüdőgyulladás, komplikált húgyúti infekció, valamint a komplikált intraabdominalis infekció (17, 18). Klinikai hatékonyságával a legjobb összefüggést mutató farmakokinetikai/farmakodinámiás index a %T>MIC (az időtartam, amíg a szérum koncentráció meghaladja a minimális gátló koncentrációt), vagyis más β -laktám antibiotikumokhoz hasonlóan időfüggő hatású. Parenteralisan alkalmazandó, dózisát az infekció helye is befolyásolja. Az ASPECT-NP randomizált, kontrollált vizsgálat 2019-ben publikált eredményei alapján nozokomiális tüdőgyulladás eseteiben nagy dózis (normál vesefunkció esetén az egyszeri dózis 3 gramm) alkalmazandó (140). A

pulmonális dózis melletti tüdőpenetráció mértékét Caro és mtsai határozták meg invazívan lélegeztetett, tüdőgyulladás miatt kezelt betegekben (141). Az alkalmazási előírásban szereplő gyógyszeradagolás mellett a ceftolozán tüdőpenetrációját 50%-ban, a tazobaktámét 62%-ban határozták meg, így kiváló tüdőpenetrációról beszélhetünk. A ceftolozán/tazobaktám alkalmazásával a klinikai gyógyulási rátát 73,7% és 86,8% között írják le (142, 143).

Mellékhatásprofilja kedvező, leggyakrabban a laboratóriumi májfunkciós vizsgálati értékek emelkedését, gasztrointesztinális mellékhatásokat, *Clostridioides difficile* colitist, valamint bőrküütést említenek (140).

2. CÉLKITŰZÉSEK

A doktori munka célkitűzése a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás hatékonyabb megelőzéséhez és kezeléséhez hozzájáruló tényezők azonosítása. Kutatásunkban a szakdolgozói munkára fókuszáló VAP ellátás csomagot és elektronikus kézhigiénis visszajelző rendszert, mint a prevenció lehetséges módszereit, valamint ceftolozán/tazobaktám antibiotikum terápia hatékonyságát vizsgáltuk.

Kutatásaink során felmértük a szakdolgozói oktatás és prevenció intézkedéscsomag implementációjának hatását a VAP incidenciájára és kórokozó spektrumára, valamint a szakdolgozói compliance-re. Hipotézisünk szerint a prevenció intézkedéscsomag oktatás általi implementációja növeli a szakdolgozói compliance-t, és hatékonyan csökkenti a VAP és a multirezisztens kórokozók előfordulását.

Fel kívántuk mérni továbbá a prevenció egyes elemeihez való compliance időbeli változását is, ezáltal jellemezve a szakdolgozói oktatást követő készségmegőrzést. Feltételeztük, hogy a compliance hosszútávon, annak fenntartását célzó intervenció hiányában a kezdeti értékre csökken vissza.

Megvizsgáltuk a prevenció intézkedéscsomag egyik elemét képező, és általában az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésében kiemelt szerepet játszó kézhigiénis gyakorlatot. Célul tűztük ki a kézfertőtlenítés technikájának és a kézhigiénis compliance-nek, valamint ezek összefüggéseinek szakmacsoportonkénti vizsgálatát elektronikus visszajelzés adásának tükrében. Feltételeztük, hogy a visszajelzés bevezetése mellett magas kézhigiénis compliance-t tapasztalunk.

A VAP terápiaját illetően az extenzív drog-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta VAP esetekre fókuszálva a ceftolozán/tazobaktám és colistin antibiotikummal végzett kezelések összehasonlítását tűztük ki célul. A vizsgálati eredményeink alapján meg kívántuk határozni, hogy mely prediktorok függenek össze az antibiotikum terápia követő klinikai gyógyulási rátával. Hipotézisünk szerint a ceftolozán/tazobaktám magasabb klinikai gyógyulási rátát eredményez a colistinnel összehasonlítva.

3. MÓDSZEREK

3.1. A vizsgálatok szervezése

Vizsgálatainkat obszervációs jelleggel folytattuk a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikájának Intenzív Osztályán.

A szakdolgozói oktatás és prevenció intézkedéscsomag implementációjának vizsgálatában a 2015. január 1. és 2015. december 31. között prospektíven gyűjtött audit adatokat dolgoztuk fel retrospektíven. A beavatkozással nem járó vizsgálat etikai engedélyeztetése a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (RKEB) véleménye alapján nem volt szükséges.

A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás megelőzéséhez való compliance fenntarthatóságának prospektív vizsgálata 2020. január 1. és 2021. augusztus 31. közötti időszakban zajlott. Az etikai engedélyezést a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága végezte. A határozat dátuma 2019. április 15., engedélyszám: SE RKEB 64/2019.

A kézhigiénés gyakorlatot felmérő obszervációs vizsgálatot 2018. novembere és decembere folyamán végeztük. A beavatkozással nem járó vizsgálat etikai engedélyeztetése a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság véleménye alapján nem volt szükséges.

Az extenzív drog-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás ceftolozán/tazobaktámmal vagy colistinrel történő kezelésének összehasonlítása során a 2018. január 1. és 2019. december 31. között kezelt betegek adatait tekintettük át retrospektíven. Az etikai engedélyezést a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága végezte. Az etikai engedély 2020. március 31-én kelt, száma: SE RKEB 58/2020.

3.2. A vizsgálatokban részt vevő alanyok

A betegbeválasztással járó vizsgálatokba azokat a multidiszciplináris intenzív osztályon kezelt, 18 éves életkor feletti betegeket választottuk be, akik nem vettek részt más, nozokomiális infekciót célzó intervenciós vizsgálatban. Kizáró kritériumnak tekintettük továbbá, ha az ITO felvétel oka SARS-CoV-2 okozta légúti infekció volt.

A prevenciós intézkedéscsomag egyes elemeihez való készségmegőrzés vizsgálatában az osztály ápolói önkéntesen és írásos tájékozott beleegyezést követően vettek részt. A kézhigiénés gyakorlat vizsgálatában az intenzív osztály munkatársai (orvosok, ápolók, segédápolók és gyógytornászok) önkéntesen, anoním módon vettek részt, mely során az egyes személyekre karakterisztikus adatok a szakmacsoportokon kívül nem kerültek rögzítésre.

3.3. Adatgyűjtés

A betegeket jellemző adatok közül a következők gyűjtésére törekedtünk: demográfiai adatok (nem és életkor), akut állapotsúlyossági mutatók (APACHE II pontszám, CMI, azaz case-mix index, és SOFA, azaz Sequential Organ Failure Assessment pontszám), társbetegségek és az azokat jellemző Charlson komorbiditási mutató (Charlson Comorbidity Index, CCI), valamint az intenzív terápiás kórlefolyást jellemző adatok (belgyógyászati vagy sebészeti beteg, tracheostomia, intermittáló vagy folyamatos vesepótló kezelés). Felmértük továbbá az invazív lélegeztetési napok számát, az ITO kezelés idejét és a mortalitást. A VAP eseteket azok előfordulásának gyakoriságával és incidenciájával, kezdetük időbeliségével, valamint az infekciót okozó kórokozókkal és konkomittáló bacteraemiával jellemeztük. A ceftolozán/tazobaktám és colistin antibiotikum terápia összehasonlítása során továbbá a polimikrobás infekció előfordulását, az antibiotikum terápia időtartamát, valamint adjuváns antibiotikum terápia előfordulását rögzítettük. A vizsgálat végpontjait jellemző adatokat szintén gyűjtöttük és értékeltük (klinikai gyógyulási ráta, mikrobiológiai válasz, 28 napos mortalitás és mellékhatások).

Az ápolók esetében a készségmegőrzés vizsgálatában a következő jellemzőket gyűjtöttük: életkor, nem, az egészségügyben szerzett tapasztalat ideje, intenzív terápiás osztályon szerzett tapasztalat ideje, valamint a havonta teljesített műszakok száma és jellege (nappali, esti, vagy kevert műszak).

3.4. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás rizikóbetegei és esetdefiníciója

VAP rizikó betegeknek tekintettük azokat, akiknél az invazív lélegeztetés időtartama a 48 órát meghaladta. A VAP eseteket az 1. táblázatban bemutatottak szerint, a VAP diagnosztikai kritériumait használva azonosítottuk: legalább 48 órát meghaladó invazív gépi lélegeztetést követően kialakult új vagy progresszív infiltrátum, melyet légúti infekció klinikai tünetei kísérnek és nozokomiális kórokozó jelenléte szignifikáns csíraszámokban igazolható alsó légúti mikrobiológiai mintából (21, 82). Az extenzív drog-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás ceftolozán/tazobaktámmal vagy colistinrel történő kezelésének összehasonlítása során a VAP esetek mikrobiológiai kritériumainak áttekintésekor csak az XDR *Pseudomonas aeruginosa*-val diagnosztizált VAP betegek adatait értékeltük. A VAP incidenciáját a következő képlet szerint számítottuk ki: $(\text{VAP epizódok száma} / \text{lélegeztetési napok száma}) * 1000$.

3.5. A szakdolgozói oktatás hatásvizsgálatának menete

A prevenció intézkedéscsomag hatását a VAP incidenciájára és a szakdolgozói compliance-re a pre-implementációs és poszt-implementációs időszakok összehasonlító analízisével mértük fel. A két időszakot az első alkalommal (a 2015. január és december között zajló vizsgálatban) a 2015. júliusa folyamán tartott szakdolgozói továbbképzés, második alkalommal (a 2020. január és 2021. augusztus között zajló vizsgálatban), a 2020. júniusa folyamán tartott szakdolgozói továbbképzés különítette el.

3.6. A prevenció program jellemzése

Az invazívan lélegeztetett betegek ápolására fókuszáló csomag bevezetése során használt legfontosabb stratégiai elemek a szakmacsoportok közötti együttműködés kialakítása, oktatás, és audit voltak. A prevenció intézkedéscsomag elemei a következők voltak: (1) kézhigiéne a WHO által javasolt „5 momentumnak” megfelelően végezve, (2) szájhigiéne 12 óránként, 0,12%-os klórhexidinnel végezve, (3) intermittáló, 12 óránként végzett cuff nyomás kontroll, (4) a betegágy fejtámaszának megemlése, (5) aszeptikus endotrachealis leszívás és légzőkör kezelés. A szakdolgozói továbbképzés a VAP incidenciájára,

jelentőségére, rizikótényezőire, patofiziológiájára, és a prevenció intézkedésekre kiterjedő interaktív prezentációt, valamint ennek diszkusszióját tartalmazta. A prevenció intézkedéscsomag elemei a 3. táblázatban kerültek feltüntetésre.

A továbbképzések első alkalommal 2015. júliusában kerültek megszervezésre és azokon minden szakdolgozó részt vett. Második alkalommal, a compliance fenntarthatóságának vizsgálatában a szakdolgozói oktatásra 2020. júniusának második felében került sor és két hét alatt minden ápoló oktatása befejeződött.

3. táblázat A szakdolgozói oktatás során bevezetett prevenció intézkedéscsomag elemei

WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Megelőző intézkedés	Az intézkedés részletezése
Kézhygiéne	A WHO 5 momentuma alapján
Szájhygiéne	Szájapolás 0,12% klórhexidinnel 12 óránként legalább egyszer
Cuff nyomás kontroll	Értéke 20-25 vízcmm tartományban 12 óránként legalább egyszer
A betegágy fejbégének megemlése	Napközben 30-45°-os szögben megültetés Éjszaka anti-Trendelenburg helyzet
Aszeptikus leszívás és légzőkör kezelés	Steril kesztyű és steril leszívó katéter A kondenzvíz elfolyásának biztosítása

3.7. A compliance vizsgálatának módszertana

A kézhygiénéhez, aszeptikus endotrachealis leszíváshoz és légzőkör kezeléshez, valamint a betegágy fejbégének megemlésehez való compliance-t a gold standardnak számító direkt obszervációs módszerrel mértük. A megfigyelést epidemiológiai szakasszisztens végezte a Hawthorne-effektus figyelembevételével és annak lehetőség szerinti elkerülésével. A kézhygiénére vonatkozó mérési eredményeket a WHO által javasolt és nemzetközileg elfogadott adatlapon rögzítette (144). A compliance-t a következő képlet alapján számítottuk ki: $\text{compliance (\%)} = \frac{\text{szakszerűen kivitelezett megelőző tevékenység}}{\text{az összes megfigyelt, megelőző tevékenységet indikáló események száma}}$.

A kézhygiéne esetén a tevékenységet indikáló eseményeknek a WHO által bevezetett koncepció szerint a „kézhygiéne 5 momentumát” tekintettük, melyek hangsúlyozzák az egészségügyi dolgozók számára, hogy melyek azok a „momentumok” a betegellátás során, melyek kézfertőtlenítés alkalmazását szükségessé teszik a kórokozók átvitelének

megelőzése céljából (145). A koncepció szerint és vizsgálataink során tehát a következő esetekben volt szükséges kézfertőtlenítést végezni: (1) a páciens érintése előtt, (2) aszeptikus tevékenység előtt, (3) kontamináció után, (4) a páciens érintése után, valamint (5) a páciens környezetének érintése után.

A szájhigiéne és az intermittáló cuff nyomás kontroll esetében azoknak az ápoló által a lázlapra történt dokumentációját tekintettük át. A dokumentációra a lázlap egy kiemelt részén volt lehetőség, melynek egyúttal a fontosságát is hangsúlyoztuk az oktatás során. Megfelelőnek tekintettük a compliance-t, ha egy műszak alatt a szájjápolás és a cuff nyomás kontroll legalább egy epizódja rögzítésre került a lázlapon.

A compliance mérése a hosszú távú készségmegőrzés vizsgálatában három különböző időpontban, a pre-implementációs időszakban, valamint az oktatást követően három és tizenkét hónappal történt. Mind az egyes prevenciók intézkedésekhez, mind pedig a teljes intézkedéscsomaghoz való compliance kiszámításra került.

3.8. A kézfertőtlenítés technikájának vizsgálata

A kézfertőtlenítés technikáját elektronikus berendezéssel (Simmelweis Scanner, HandInScan Zrt., Debrecen) mértük. A készülék ultraibolya által megvilágított, gyakorló kézfertőtlenítő szer eloszlását mutatja meg digitális fénykép készítésével. A valós idejű, vizuális és számszerű visszajelzést kezenként 2-2 regisztrált területen kapjuk meg. A megfelelő kézfertőtlenítés elkülönítése számítógépes adatfeldolgozás során, a kézbedörzsölés előzetesen megválasztott határérték szerinti lefedettsége alapján történik. Vizsgálatunkban 95%-os lefedettség visszajelzését választottuk határértékül. A négy regisztrált terület bármelyikének 95% alatti lefedettsége esetén a kézfertőtlenítést nem megfelelőnek értékelte a rendszer. A résztvevők az első mérésekkor a készülék használatára vonatkozó oktatásban is részesültek, de a vizsgálat során a későbbiekben a visszajelzéstől eltekintve egyéb kézhigiénét célzó oktatás nem történt. A mérési adatok reggelente, műszakváltást követően kerültek rögzítésre a 2018. november 5. és 2018. november 28. közötti időszakban. A vizsgálat három hete folyamán a kézbedörzsölési technika tendenciájának jellemzésére a lefedettséget hetente is értékeltük. A mérési adatok kiértékelésekor a napi első méréseket vettük figyelembe, ennek során a kézfertőtlenítés megfelelősége vagy nem megfelelősége, valamint a négy regisztrált

terület lefedettségének százalékos nagyságának számtani középértéke került feldolgozásra.

3.9. Az extenzív drog-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás antibiotikum terápiájának összehasonlítása során alkalmazott további definíciók

A *Pseudomonas aeruginosa* törzset multidrog-rezisztensként azonosítottuk, ha a baktérium nem mutatott érzékenységet legalább egy antibiotikumra ≥ 3 antibiotikum csoportban. A *Pseudomonas aeruginosa* törzset extenzív drog-rezisztensként azonosítottuk, ha a baktérium maximum 2 antibiotikum csoportban mutatott antibiotikum érzékenységet (146).

A klinikai választ gyógyulásként értékeltük, ha a VAP esetdefiníció szerinti tünetei teljes mértékben megszűntek, valamint ezek a tünetek nem jelentkeztek ismét további antibiotikum terápiát szükségessé téve. Az antibiotikum terápiát klinikailag sikertelennek értékeltük, ha a VAP esetdefiníció szerinti tünetei nem szűntek, és/vagy progressziót mutattak, és/vagy rekurráló infekció tüneteit észleltük (142, 147). A klinikai választ az antibiotikum terápia kezdetétől számított 14. napon, vagy az intenzív osztályos kezelés végén értékeltük. Rekurráló infekció kialakulását az antibiotikum terápia kezdetétől számított 30. napig vizsgáltuk.

A mikrobiológiai választ eradikációként értékeltük, ha az ismételt mikrobiológiai mintában *Pseudomonas aeruginosa* nem volt kimutatható, míg ellenkező esetben perzisztáló infekciót diagnosztizáltunk. Azokban az esetekben, amikor ismételt légúti mikrobiológiai minta nem állt rendelkezésre, a klinikai válasz függvényében feltételeztünk eradikációt vagy perzisztáló infekciót.

A mellékhatásokat a WHO definíciója szerint csoportosítottuk (148). Az akut vesekárosodás (acute kidney injury, AKI) kialakulását a 2012. évi KDIGO AKI ajánlás alapján azonosítottuk (149), ha az alábbi kritériumok közül legalább egy teljesült: (1) szérum kreatinin emelkedés $\geq 26,5$ mikromol/l 48 óra alatt, (2) szérum kreatinin emelkedés a kezdeti érték másfélszeresére 7 nap alatt, vagy (3) a vizeletkiválasztás $< 0,5$ ml/kg/óra 6 órán keresztül.

3.10.A statisztikai módszerek bemutatása

Vizsgálataink adatait a Microsoft Excel 2016 szoftver (Microsoft Corp., Redmond, Washington, Amerikai Egyesült Államok) használatával gyűjtöttük és rendszereztük. Statisztikai számításokhoz az SPSS 20.0 és 26.0 verziójú programot (IBM Corp., Armonk, New York, Amerikai Egyesült Államok), valamint a Statistica 13.4.0. verziójú programot (TIBCO Software, Palo Alto, CA, Amerikai Egyesült Államok) alkalmaztuk.

A statisztikai adatelemzés során a folytonos változók normalitásának megítélésére Kolmogorov-Szmirnov-tesztet alkalmaztunk. Azon folytonos változók esetében, ahol adataink normál eloszlást követtek, az átlagot \pm standard deviációt (SD) mutattuk be és a csoportok összehasonlításához Student-féle kétmintás t-próbát használtunk. Ha adataink nem normál eloszlást követtek, a mediánnal és az interkvartilis tartománnyal (interquartile range, IQR) jellemeztük őket, valamint az összehasonlító elemzést Mann-Whitney U teszttel, Kruskal-Wallis-próbával és Dunn-féle post hoc teszttel végeztük. A diszkrét változók közötti kapcsolatot Fisher-féle egzakt teszttel becsültük, ha a kontingenciatáblák valamely értéke 5, vagy annál kevesebb volt, egyébként a χ^2 -próbát alkalmaztuk. Az egyes próbákat minden esetben kétszélű eloszlást feltételezve és $p < 0,05$ szignifikancia határ figyelembe vételével végeztük el.

A szakdolgozói oktatás hatásvizsgálatában a pre-implementációs és poszt-implementációs időszak VAP rizikóját túlélési analízissel mértük fel, mely során az extubációt vagy a halálos kimenetelt tekintettük kompetitív eseményeknek. A VAP kialakulásával összefüggő tényezőket többváltozós Cox proporcionális hazard regressziós analízissel vizsgáltuk. Az elemzett változók a következők voltak: életkor, nem, APACHE II pontszám, a VAP epizódot megelőzően alkalmazott intermittáló vagy folyamatos vesepótló kezelés, perifériás érbetegség, májbetegség, diabetes mellitus, nem-szteroid immunszuppresszív terápia alkalmazása, valamint az oktatást megelőző vagy azt követő időszak. A modellépítés során a belépéshez $p < 0,05$, a kizáráshoz $p > 0,10$ értékeket vettünk figyelembe. Az adjusztált értékeket rétegzett analízissel számítottuk ki. A modellben maradó változók esetében a hazard hányadost (hazard ratio, HR) és annak konfidencia intervallumát határoztuk meg.

Az XDR *Pseudomonas aeruginosa* okozta VAP ceftolozán/tazobaktámmal vagy colistinrel történő kezelésének összehasonlítása során a túlélést Kaplan-Meier analízissel, log-rank teszttel, valamint egyváltozós Cox regressziós modellben vizsgáltuk.

Azokat a változókat, amelyeknek szerepe lehetett a vizsgálati végpont (klinikai gyógyulási ráta) meghatározásában, többváltozós logisztikus regressziós modellben is megvizsgáltuk. Multikollinearitás vizsgálatot és VIF (variance inflation factor) érték kiszámítását követően az elemzett változók a következők voltak: életkor, Charlson komorbiditási mutató, APACHE II pontszám, polimikróbás infekció, folyamatos vesepótló kezelés. A lépcsős változószelekciós modellépítés során a belépéshez $p < 0,05$, a kizáráshoz $p > 0,10$ értékeket vettünk figyelembe. A modellben maradó változók esetében az esélyhányadost (odds ratio, OR) és annak konfidencia intervallumát határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A szakdolgozói oktatás jelentősége a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás megelőzésében

4.1.1. Populációs és demográfiai jellemzők

A tanulmányban összesen 535 kritikus állapotú beteg adatait tekintettük át. A pre-implementációs időszakban 275, míg a poszt-implementációs időszakban 260 beteg összehasonlító analizisét végeztük el. Az egyes vizsgálati időszakokban a betegek jellemző társbetegségeket és VAP rizikótényezőket a 4. táblázat mutatja be. A betegek demográfiai tulajdonságai és állapot súlyossági mutatója, valamint az ITO kezelésük vizsgált jellemzői között nem volt különbség a pre-implementációs és poszt-implementációs időszakokban, melyet az 5. táblázat részletez.

4. táblázat Társbetegségek és a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás rizikófaktorai az egyes vizsgálati időszakokban

ARDS = (acute respiratory distress syndrome) akut légzési distressz-szindróma

	Pre-implementáció (n)	Poszt-implementáció (n)
Krónikus tüdőbetegség	5	3
Magasvérnyomás betegség	18	10
Diabetes mellitus	7	5
Reflux betegség	4	0
ARDS	3	0
Aspiráció	2	2
Reintubáció	4	7
Immunszuppresszió	3	4
Megelőző antibiotikum terápia	5	7
Vesepótló kezelés	3	2
Mellkassebészeti műtét	1	1
Hasi sebészeti műtét	7	5
Kóma	4	0
Koponyatrauma	1	0
Demencia	2	2

5. táblázat Demográfiai és klinikai jellemzők az egyes vizsgálati időszakokban

CMI = (case-mix index) eset-összetételi mutató; ITO = intenzív terápiás osztály; SD = standard deviáció

^aMann-Whitney U teszt; ^b χ^2 teszt vagy Fisher-féle egzakt teszt; ^cStudent-féle t-próba

Változó	Pre-implementációs időszak	Poszt-implementációs időszak	p érték
Betegek száma	275	260	0,66 ^a
Férfi/nő arány	132/143	133/127	0,47 ^b
Életkor (átlag+/-SD)	69,75+/-14,32	68,74+/-14,04	0,41 ^c
ITO kezelési napok	1833	1814	0,79 ^a
Lélegeztetési napok	1117	1249	0,08 ^a
CMI	6,13	6,53	0,42 ^b

4.1.2. A VAP esetek epidemiológiájának jellemzése

Az 535 kritikus állapotú beteg közül összesen 39 esetben azonosítottunk lélegeztetéssel összefüggő pneumóniát, ebből 24 esetet a szakdolgozói oktatást megelőzően (ráta: 8,73%), 15 esetet pedig az után regisztráltunk (ráta: 5,77%). A pre-implementációs időszakban a VAP incidenciája 21,5 VAP eset/1000 lélegeztetési nap (95% CI 14,17-31,10) volt, mely a poszt-implementációs időszakban 12,0 VAP eset/1000 lélegeztetési napra (95% CI 7,2-19,49) csökkent. A szakdolgozói továbbképzés a VAP előfordulásának relatív kockázatát 44%-kal csökkentette (95% CI -0,4-0,97). A VAP betegek demográfiai jellemzőit a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat VAP előfordulása és a betegek jellemzői az egyes vizsgálati időszakokban

CI = (confidence interval) konfidencia intervallum; SD = standard deviáció; VAP = (ventilator-associated pneumonia) lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás

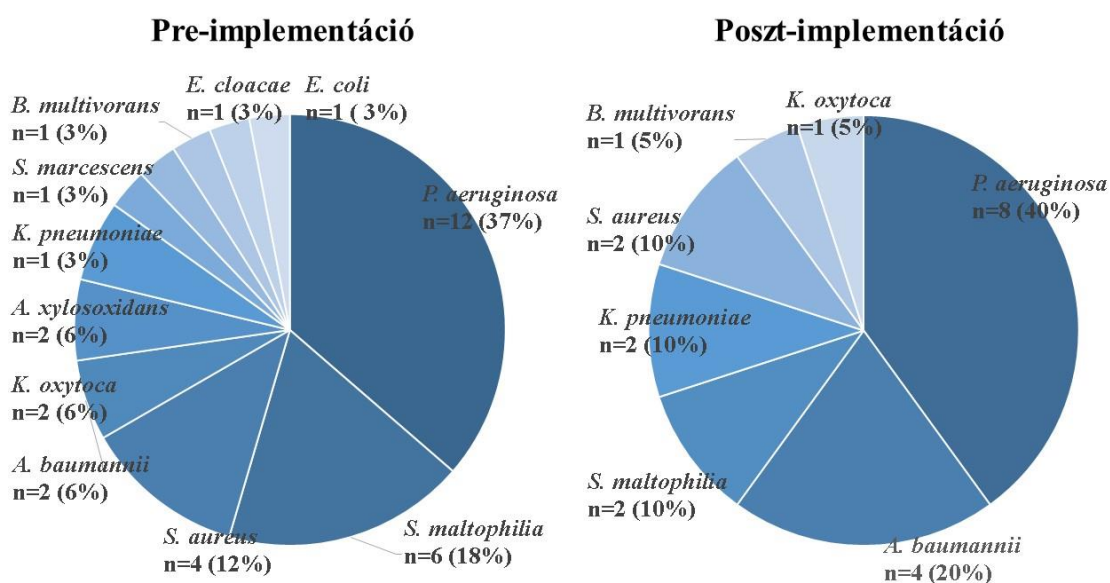
^a χ^2 teszt vagy Fisher-féle egzakt teszt; ^bStudent-féle t-próba

*eset/1000 lélegeztetési nap

Változó	Pre-implementációs időszak	Poszt-implementációs időszak	p érték
VAP betegek száma	24	15	-
VAP incidencia*	21,5 (95% CI 14,17-31,10)	12,0 (95% CI 7,2-19,49)	-
Férfi/nő arány	14/10	9/6	0,918 ^a
Életkor (átlag+/-SD)	73,25+/-9,65	68,6+/-16,48	0,272 ^b

4.1.3. A VAP esetek mikrobiológiája

A pre-és posztimplementációs időszakban leggyakrabban előforduló Gram-negatív kórokozók a *Pseudomonas aeruginosa* (n=12, 37%; és n=8; 40%), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=6; 18%; és n=2, 10%) és *Acinetobacter baumannii* (n=2, 6%; és n=4, 20%) voltak, míg a leggyakoribb Gram-pozitív kórokozó a *Staphylococcus aureus* (n=4, 12%; és n=2, 10%) volt. A két vizsgálati időszakra különböző kórokozó spektrum volt jellemző, melyet a 2. ábra mutat be.



2. ábra

A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás kórokozó spektruma a pre-és poszt-implementációs időszakban. Saját közlemény (I) ábrája módosítva

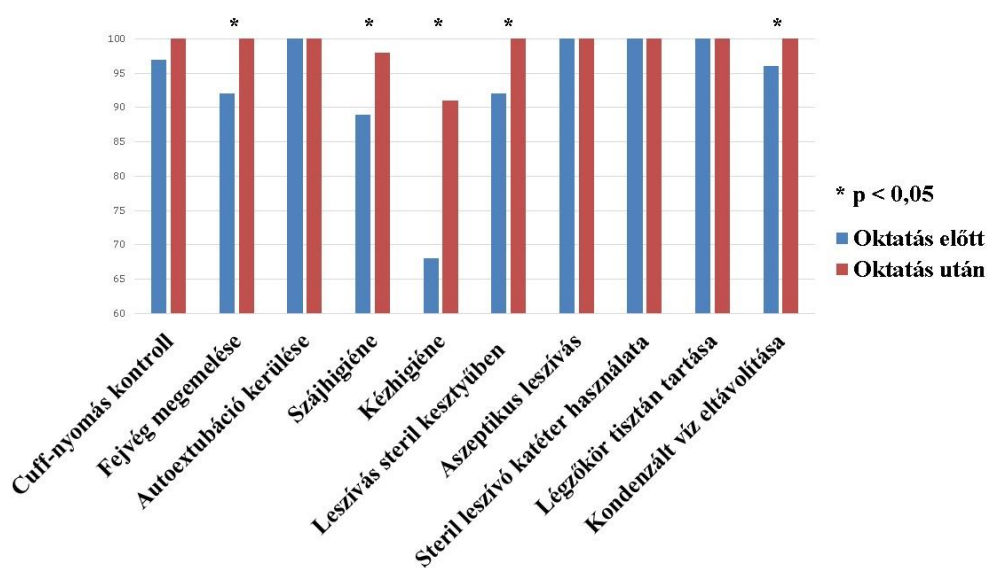
P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*; *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*; *A. xylosoxidans*: *Achromobacter xylosoxidans*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens*; *B. multivorans*: *Burkholderia multivorans*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. coli*: *Escherichia coli*.

A pre-implementációs időszakban a *Pseudomonas aeruginosa* 66%-a, a *Stenotrophomonas maltophilia* 30%-a, és a *Staphylococcus aureus* 100%-a bizonyult multidrog-rezisztensnek. A poszt-implementációs időszakban a *Pseudomonas aeruginosa* 100%-a, az *Acinetobacter baumannii* 75%-a, a *Stenotrophomonas*

maltophilia 50%-a, a *Klebsiella pneumoniae* 50%-a, és a *Staphylococcus aureus* 100%-a volt multidrog-rezisztens. Összességében megállapítható, hogy a poszt-implementációs időszakban a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* és *Stenotrophomonas maltophilia* okozta VAP előfordulása csökkent, míg az *Acinetobacter baumannii* okozta VAP előfordulása nőtt. *Enterobacterales* kórokozók az oktatás előtt összesen 6 esetben (*Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* és *Serratia marcescens*), míg az oktatás után (*Klebsiella oxytoca* és *Klebsiella pneumoniae*) összesen 3 esetben fordultak elő szintén tendenciózus csökkenést mutatva.

4.1.4. A compliance változása a szakdolgozói továbbképzést követően

A szakdolgozói továbbképzést követően az intézkedéscsomag egyes elemeihez való compliance a 3. ábrán bemutatottak szerint alakult.



3. ábra

A prevenció intézkedéscsomag elemeihez való compliance az egyes vizsgálati időszakokban. χ^2 teszt. Saját közlemény (I) ábrája módosítva

Az epidemiológiai szakasszisztens minden elemet tekintve 100 megfigyelést végzett, így a százalékos formában feltüntetett eredmények egyúttal a szakszerűen kivitelezett megelőző tevékenység elemszámát is tükrözik. Bizonyos intézkedéseket tekintve (az

autoextubáció kerülése, az endotrachealis leszívás aszeptikus technikával történő végzése, steril leszívókatéter használata és a légzőkör tisztán tartása) a vizsgálat teljes ideje alatt 100% compliance volt megfigyelhető. A cuff-nyomás kontrollal a preimplementációs időszakban is magas volt a compliance (97%), így ezt az elemet tekintve szignifikáns javulást nem figyeltünk meg, ugyanakkor 100% compliance-t eredményezett a szakdolgozói továbbképzés. A további elemek tekintetében a compliance szignifikáns javulását tapasztaltuk: a betegágy fejvégének megemelése (92% és 100%, $p = 0,004$), szájhigiéne (89% és 98%, $p = 0,01$), kézhigiéne (68% és 91%, $p < 0,001$), steril kesztyűben végzett endotrachealis leszívás (92% és 100%, $p = 0,004$), valamint a légzőköri kondenzált víz eltávolítása (96% és 100%, $p = 0,043$).

4.2. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás megelőzéséhez való compliance fenntarthatóságának vizsgálata

4.2.1. Az ápolók jellemzői

Az intenzív osztály 38 ápolója közül 37 vett részt az oktatáson, és közülük 27-en dolgoztak továbbra is az osztályon az oktatást követően 12 hónappal, tehát a compliance követésének utolsó időpontjában. Az utánkövetésből így kieső ápolók különböző korcsoportba tartoztak, valamint heterogén egészségügyi és intenzív osztályos tapasztalat jellemezte őket. Az ápoló/beteg arány a vizsgálat teljes ideje alatt 1:3 volt. Az ápolókat jellemző mutatókat foglalja össze a 7. táblázat.

4.2.2. A prevenció intézkedésekhez való compliance alakulása

A compliance alakulását a három különböző vizsgálati időpontban a 4. ábra mutatja be. Az oktatást követően 3 hónappal végzett felméréskor mindegyik prevenció intézkedéshez javult a compliance, melyek közül kiemelkedett az aszeptikus légzőkör kezelés (75%-ról 97%-ra, $p < 0,001$), a kézhigiéne (64%-ról 91%-ra, $p < 0,001$), a szájhigiéne (75%-ról 91%-ra, $p < 0,001$), és a betegágy fejvégének megemelése (75%-ról 91%-ra, $p < 0,001$). Az intermittáló cuff nyomás kontroll esetén kevesbé magas

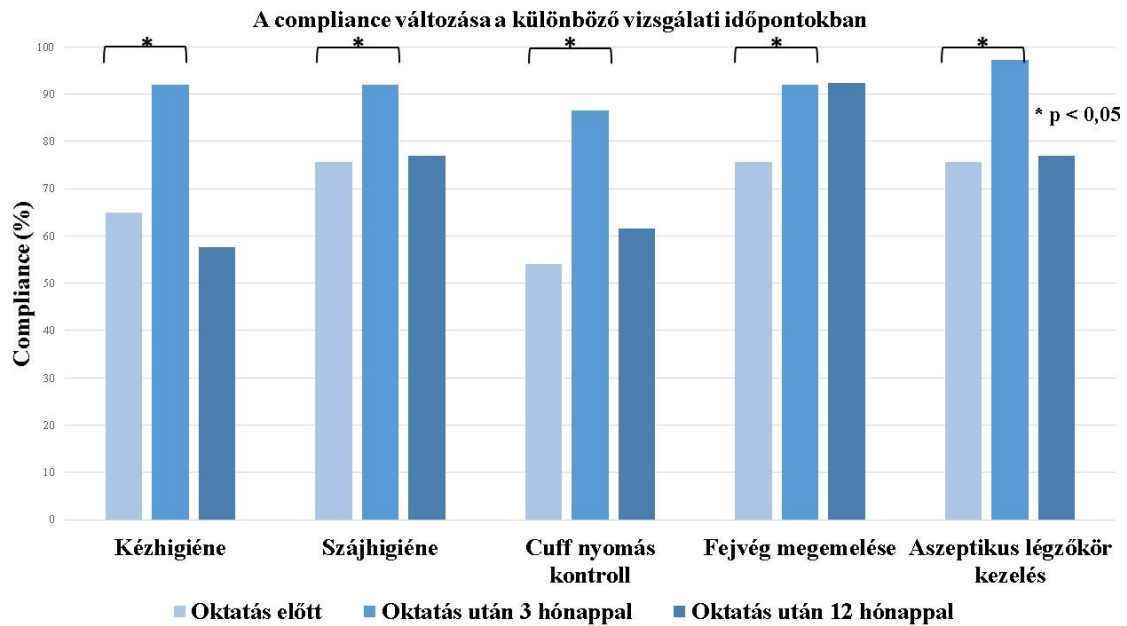
compliance-t értünk el, de a változás szintén jelentős és szignifikáns volt (54%-ról, 86%-ra, $p < 0,001$). A betegség fejkéregének megemeléséhez magas compliance-t mutatott az oktatást követően 12 hónappal végzett felmérés is (92%), ugyanakkor a másik 4 intézkedést tekintve az azokhoz való compliance a pre-implementációs időszakban tapasztalt kiindulási értékre csökkent vissza. A teljes intézkedéscsomaghoz való compliance a kezdeti 16,2%-ról 62,2%-ra emelkedett az oktatást követő három hónapban. Az ápolók vizsgált jellemzői és a magas compliance között tanulmányunk nem talált szignifikáns összefüggést.

7. táblázat Az intenzív osztály ápolóinak jellemzői

A diszkrét változók abszolút értékét (százalék), a folytonos változók medián értékét (interkvartilis tartomány) tüntettük fel. ITO = intenzív terápiás osztály

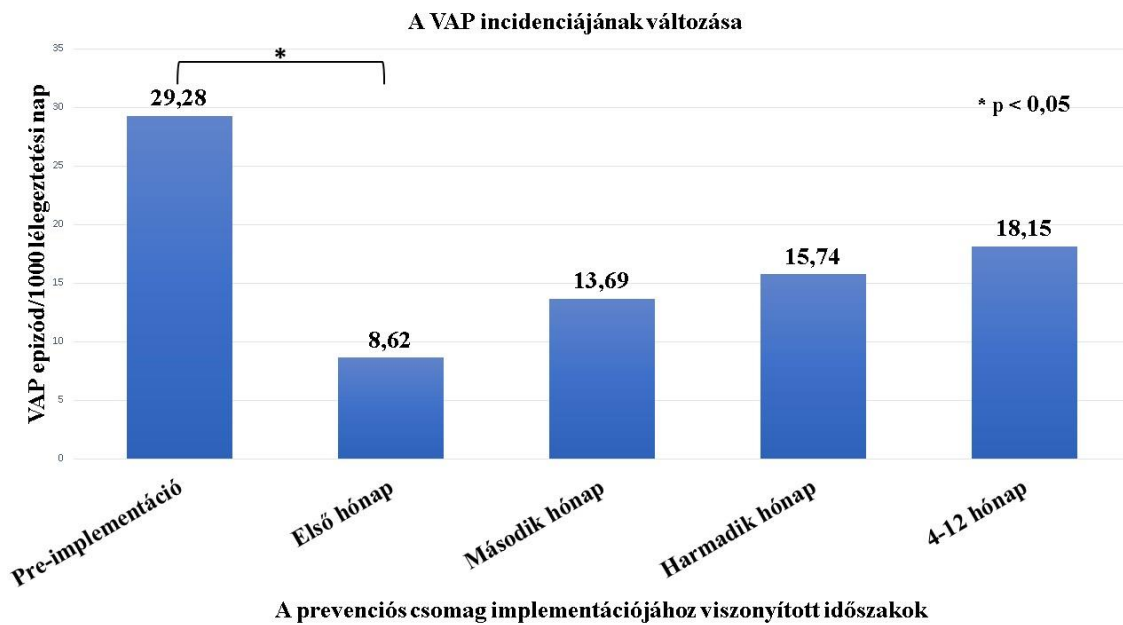
Nem	Nő	33 (89,2%)
	Férfi	4 (10,8%)
Életkor	21-30 év	10 (27,0%)
	31-40 év	5 (13,5%)
	41-50 év	19 (51,4%)
	51-60 év	3 (8,1%)
Egészségügyi tapasztalat	0-5 év	11 (29,7%)
	6-10 év	3 (8,1%)
	16-20 év	5 (13,5%)
	>20 év	18 (48,7%)
ITO tapasztalat	0-5 év	13 (35,1%)
	6-10 év	5 (13,5%)
	11-15 év	2 (5,5%)
	16-20 év	5 (13,5%)
	>20 év	12 (32,4%)
Műszakok száma/hó	darab	15 (12; 18)
Műszak típus	Nappali	9 (24,3%)
	Esti	16 (43,3%)
	Kevert	12 (32,4%)

A compliance fent részletezett változásának megfelelően alakult a VAP incidenciája is, melyet az 5. ábra illusztrál. Az oktatást követő első hónapban egy azonnali, jelentős csökkenés volt megfigyelhető a VAP előfordulásában (29,28/1000 lélegeztetési napról 8,62/1000 lélegeztetési napra, $p = 0,03$). Az incidencia az első hónapban 8,62, a második hónapban 13,69, a harmadik hónapban 15,74/1000 lélegeztetési nap volt, majd az utánkövetés 12 hónapja során egy lassú és folyamatos emelkedés volt tapasztalható.



4. ábra

Az öt prevenciós intézkedéshez való compliance változása a különböző vizsgálati időpontokban. χ^2 teszt. Saját közlemény (II) ábrája módosítva

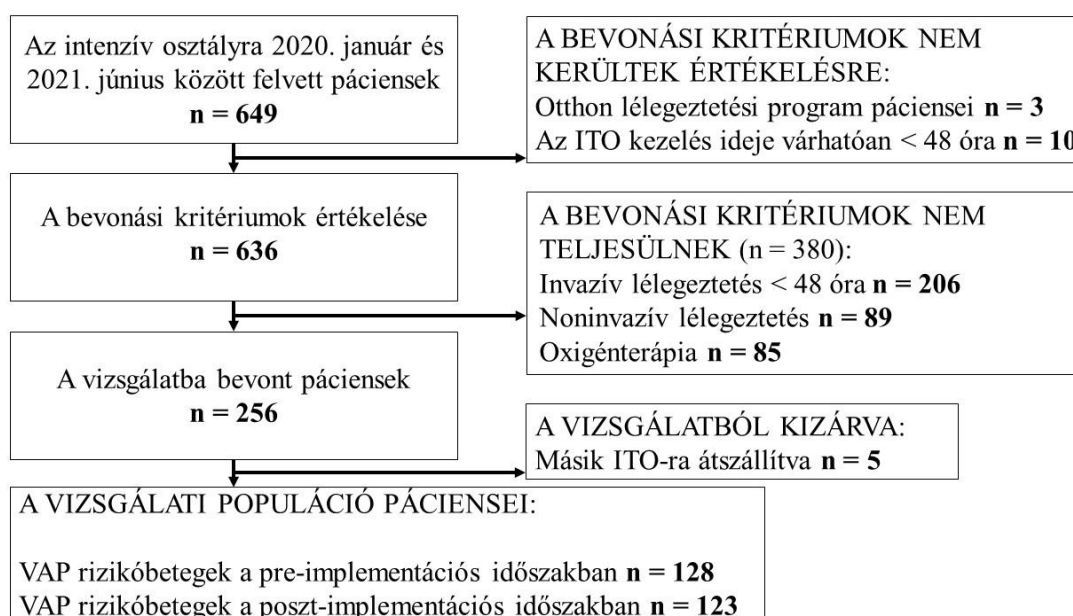


5. ábra

A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás (VAP) incidenciájának változása a vizsgálat ideje alatt. χ^2 teszt. Saját közlemény (II) ábrája módosítva

4.2.3. A páciensek populációs és demográfiai jellemzői

A vizsgálatba összesen 256 olyan páciens került bevonásra, akiknél az invazív gépi lélegeztetés ideje meghaladta a 48 órát. Közülük 5 páciens került kizárásra, minthogy kezelésük során másik intenzív osztályra kerültek átszállításra. Végül 251 páciens adatait elemeztük, akik közül 128 a 2020. januártól 2020. júniusig tartó pre-implementációs időszakban, 123 pedig a 2020. júliustól 2021. júniusig tartó poszt-implementációs időszakban került bevonásra. A poszt-implementációs időszak a SARS-CoV-2 pandémia második és harmadik hulláma miatt hosszabb volt. A vizsgálat folyamatát mutatja be a 6. ábra.



6. ábra

A vizsgálat folyamatábrája. Saját közlemény (II) ábrája módosítva

A páciensek jellemzőit foglalja össze a 8. táblázat. A demográfiai jellemzők, akut állapotsúlyosság és társbetegségek tekintetében a két időszak páciensei hasonlóak voltak. Ugyanakkor a poszt-implementációs időszak betegei gyakrabban részesültek folyamatos veseptlő kezelésben.

8. táblázat Az invazívan lélegeztetett páciensek jellemzői a pre- és poszt-implimentációs időszakban

A diszkrét változók abszolút értékét (százalék), a folytonos változók medián értékét (interkvartilis tartomány) tüntettük fel. APACHE II = (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) akut fiziológiai és krónikus egészségfelmérés II; CCI = (Charlson Comorbidity Index) Charlson komorbiditási mutató; CRRT = (continuous renal replacement therapy) folyamatos vesepótló kezelés; ITO = intenzív terápiás osztály; IRRT = (intermittent renal replacement therapy) intermittáló vesepótló kezelés

^aMann-Whitney U teszt; ^b χ^2 teszt vagy Fisher-féle egzakt teszt

* $p < 0,05$

Változó	Pre-implimentáció (n = 128)	Poszt-implimentáció (n = 123)	p érték
Életkor (év)	65 (55; 75)	65 (53; 74)	0,82 ^a
Férfi nem	71 (55,5%)	69 (56,1%)	0,92 ^b
APACHE II	28 (22; 32,5)	25 (19; 33)	0,12 ^a
CCI	6 (3; 8)	5 (3; 8)	0,79 ^a
Magasvérnyomás betegség	86 (67,2%)	91 (74,0%)	0,23 ^b
Szívelégtelenség	60 (46,9%)	58 (47,2%)	0,96 ^b
Perifériás érbetegség	41 (32,0%)	53 (43,1%)	0,07 ^b
Krónikus tüdőbetegség	46 (36,0%)	40 (32,5%)	0,56 ^b
Krónikus vesebetegség	54 (42,2%)	48 (39,0%)	0,61 ^b
Krónikus májbetegség	23 (18,0%)	13 (10,6%)	0,09 ^b
Peptikus fekély	16 (12,5%)	18 (14,6%)	0,62 ^b
Diabetes mellitus	38 (29,7%)	48 (39,0%)	0,11 ^b
Tumor	29 (22,7%)	28 (22,8%)	0,98 ^b
Leukaemia	3 (2,3%)	0 (0%)	0,24 ^b
Lymphoma	7 (5,5%)	5 (4,1%)	0,76 ^b
Kortikoszteroid kezelés	9 (7,0%)	11 (8,9%)	0,57 ^b
Egyéb immunszuppresszió	20 (15,6%)	11 (8,9%)	0,10 ^b
Neutropenia	4 (3,1%)	7 (5,7%)	0,36 ^b
Dohányzás	48 (37,5%)	53 (43,1%)	0,36 ^b
Tracheostomia	39 (30,5%)	42 (34,1%)	0,53 ^b
Autoextubáció	4 (3,1%)	11 (8,9%)	0,06 ^b
Reintubáció	18 (14,0%)	23 (18,7%)	0,32 ^b
IRRT	17 (13,3%)	24 (19,5%)	0,18 ^b
CRRT	8 (6,2%)	19 (15,4%)	0,02 ^{b*}
Lélegeztetési napok	7 (5; 14)	8 (5; 14)	0,72 ^a
ITO kezelési napok	10 (7; 17,5)	11 (7; 16)	0,86 ^a
ITO mortalitás	31 (24,2%)	37 (30,1%)	0,29 ^b

4.2.4. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás incidenciája és jellemzői

Az invazív lélegeztetés medián ideje 8 nap (IQR 5-14 nap), átlaga 11 nap (+/-SD 9 nap), és összesen 2770 nap volt. A két vizsgálati időszakban a lélegeztetés ideje nem különbözött szignifikánsan. Összesen 62 VAP epizódot azonosítottunk, 41-et a pre-implementációs, 21-et a poszt-implementációs időszakban. A pre-implementációs időszakban a VAP incidenciája 29,3 VAP eset/1000 lélegeztetési nap volt, mely a poszt-implementációs időszak egészét tekintve 15,3 VAP eset/1000 lélegeztetési napra csökkent (OR 0,44, 95% CI 0,24-0,80, $p = 0,006$). Az invazív lélegeztetés megkezdése és a VAP észlelése között eltelt medián idő 8 nap (IQR 6-10 nap), átlagosan 8 nap (+/-SD 3 nap) volt, mely a két időszakban nem különbözött szignifikánsan (a pre-implementációs időszakban medián 8 nap [IQR 7-10 nap], átlagosan 8 nap [+/-SD 3 nap], a poszt-implementációs időszakban medián 7 nap [IQR 6-10 nap], átlagosan 9 nap [+/-SD 4 nap], $p = 0,60$). A VAP eseteink többsége tehát késői kezdetűnek volt tekinthető. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás jellemzőit és kórokozóit foglalja össze a 9. táblázat.

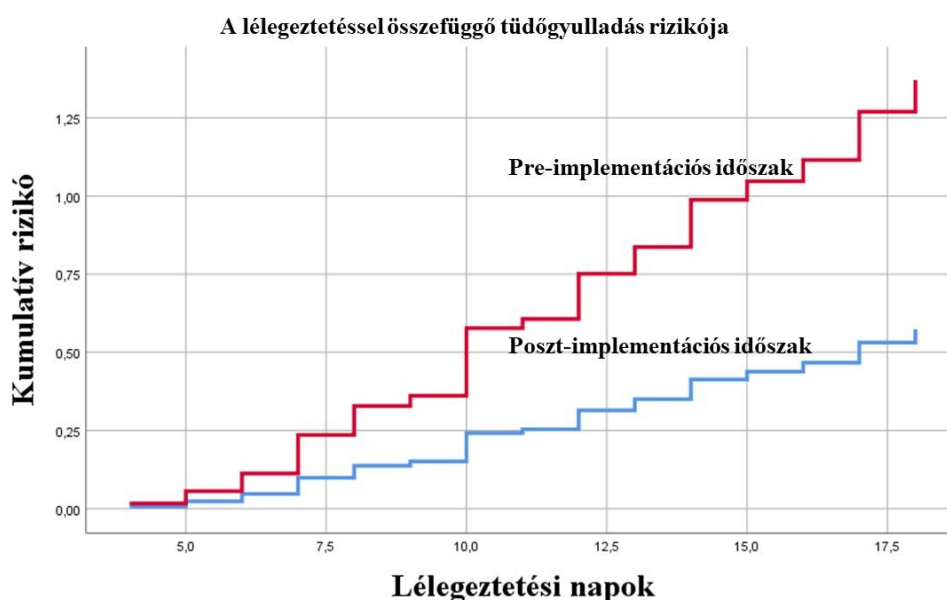
9. táblázat A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás (VAP) jellemzői és kórokozói az egyes vizsgálati időszakokban

A diszkrét változók abszolút értékét (százalék) tüntettük fel.

Változó	Pre-implementációs szak	Poszt-implementációs szak
VAP jellemzők		
VAP epizódok száma	41	21
Korai kezdetű (<5 days)	2 (4,9%)	1 (4,8%)
Késői kezdetű (≥ 5 days)	39 (95,1%)	20 (95,2%)
Monomikrobiális infekció	26 (63,4%)	13 (61,9%)
Polimikrobiális infekció	15 (36,6%)	8 (38,1%)
Bacteraemia	2 (4,9%)	2 (9,5%)
VAP kórokozók		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27 (65,9%)	13 (61,9%)
Egyéb nem-fermentáló Gram-negatív baktériumok	7 (17,1%)	8 (38,1%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	5 (12,2%)	1 (4,7%)
Egyéb Enterobacterales	13 (31,7%)	8 (38,1%)
Egyéb Gram-negatív baktériumok	1 (2,4%)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (12,2%)	1 (4,7%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	1 (4,7%)

4.2.5. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás rizikója

A VAP kialakulásával potenciálisan összefüggő tényezőknek tekintettük azokat a változókat, melyek vizsgálatunk során kétváltozós analízissel adott szignifikanciahatárt értek el ($p \leq 0,20$), illetve amelyeknek irodalmi adatok alapján a VAP ismert rizikófaktorai: életkor, nem, APACHE II pontszám, a VAP epizódot megelőzően alkalmazott intermittáló vagy folyamatos vesepótló kezelés, perifériás érbetegség, májbetegség, diabetes mellitus, nem-szteroid immunszuppresszív terápia alkalmazása, valamint az oktatást megelőző vagy azt követő időszak. Az egyváltos Cox proporcionális hazard regressziós analízis eredményei alapján a prevenció intézkedéscsomag a VAP előfordulását 59%-kal csökkentette, valamint a férfi nem szignifikáns összefüggést mutatott a VAP előfordulásával. A többváltozós modell adjusztált eredményei megmutatták, hogy a prevenció intézkedéscsomag szignifikánsan csökkentette a VAP rizikóját az APACHE II pontszámtól függetlenül (10. táblázat). A férfi nem továbbra is szignifikáns rizikófaktoraként szerepelt a modellben. A pre- és poszt-implementációs időszak kumulatív rizikóját illusztrálja a 7. ábra.



7. ábra

A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás kumulatív rizikója a pre-implementációs és poszt-implementációs időszakban. Saját közlemény (II) ábrája módosítva

**10. táblázat A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás rizikófaktorainak vizsgálata
Cox regressziós modellben**

APACHE II = (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) akut fiziológiai és krónikus egészségfelmérés II; CI = (confidence interval) konfidencia intervallum; HR = (hazard ratio) hazard hányados; IRRRT = (intermittent renal replacement therapy) intermittáló vesepótló kezelés; CRRT = (continuous renal replacement therapy) folyamatos vesepótló kezelés

* p < 0,05

Változó	Egyváltozós analízis			Többváltozós analízis		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Életkor	0,99	0,98-1,00	0,44	-	-	-
Férfi nem	1,78	1,04-3,03	0,03*	1,88	1,09-3,22	0,02*
APACHE II	1,01	0,98-1,04	0,28	1,01	0,98-1,04	0,35
IRRT	1,45	0,81-2,61	0,20	-	-	-
CRRT	1,54	0,81-2,61	0,17	-	-	-
Perifériás érbetegség	0,78	0,46-1,32	0,36	-	-	-
Krónikus májbetegség	0,49	0,17-1,36	0,17	-	-	-
Diabetes mellitus	1,15	0,67-1,95	0,60	-	-	-
Egyéb immunszuppresszív terápia	1,11	0,56-2,19	0,75	-	-	-
Poszt-implimentációs szak	0,41	0,24-0,70	<0,01*	0,41	0,24-0,71	<0,01*

**4.3. Azonnali visszajelző rendszer bevezetése a kézhigiéné gyakorlatába
intenzív osztályon**

4.3.1. A kézfertőtlenítés technikája

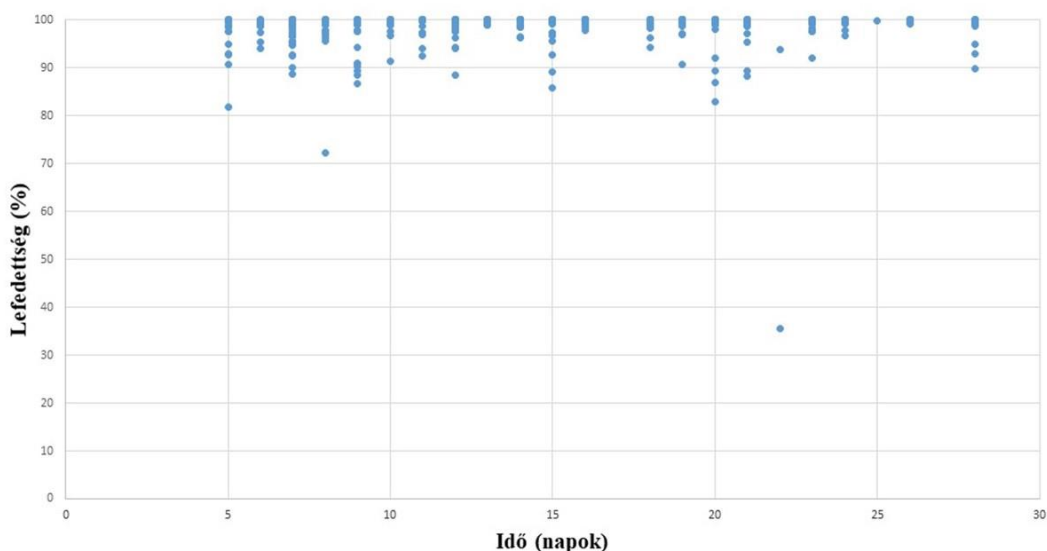
A vizsgálat ideje alatt az elektronikus visszajelző rendszert 110 fő használta és összesen 604 mérést végzett. A legtöbb mérést az orvosok, az ápolók, a segédápolók és a gyógytornászok csoportja végezte, így a továbbiakban az ezek közötti különbségeket hasonlítottuk össze, valamint a lefedettség heti alakulását értékeltük.

Az egyes szakmacsoportok eredményeit tekintve a megfelelőnek és nem megfelelőnek minősített kézfertőtlenítések arányát hasonlónak találtuk az orvosok és az ápolók (75,0%

és 86,6%, $p = 0,10$), az orvosok és a segédápolók (75,0% és 85,1%, $p = 0,19$), az ápolók és a segédápolók (86,6% és 85,1%, $p = 0,65$) között. A gyógytornászok és más szakmacsoportok összehasonlításakor azonban statisztikailag szignifikánsnak adódott a különbség: az orvosok és a gyógytornászok (75,0% és 96,0%, $p < 0,01$), az ápolók és a gyógytornászok (86,6% és 96,0%, $p = 0,03$), valamint a gyógytornászok és a segédápolók (96,0% és 85,1%, $p = 0,03$) között.

A négy regisztrált kézterület lefedettségének medián értékei egymástól érdemben nem különböztek az ápolókat és a segédápolókat tekintve (99,86% és 99,87%, $p = 1,00$). Ugyanez a változó azonban a többi szakmacsoport összehasonlításakor a következőképpen alakult: az orvosok és az ápolók (99,43% és 99,86%, $p = 0,01$), az orvosok és a segédápolók (99,43% és 99,87%, $p < 0,01$), az orvosok és a gyógytornászok (99,43% és 99,97%, $p < 0,01$), az ápolók és a gyógytornászok (99,86% és 99,97%, $p = 0,02$), valamint a segédápolók és a gyógytornászok (99,87% és 99,97%, $p = 0,02$) között szignifikáns különbséget tapasztaltunk.

A lefedettség kezdeti értéke 96% volt, és a vizsgálati időszakban általánosan 95% feletti értéket regisztráltunk (8. ábra). A lefedettség heti alakulását tekintve azt tapasztaltuk, hogy az elsőhöz képest a második hétre a lefedettség javult (99,72% és 99,94%, $p < 0,01$), míg a második és harmadik heti értékek nem különböztek (99,94% és 99,91%, $p = 0,97$).



8. ábra
A lefedettség szórásdiagramja. Saját közlemény (III) ábrája módosítva

A különböző szakmacsoportokban a megfelelőnek, illetve nem megfelelőnek mért kézfertőtlenítések abszolút értékét és arányát a 11. táblázat, ezek lefedettségét a 12. táblázat tartalmazza.

11. táblázat A visszajelző rendszerrel megfelelőnek és nem megfelelőnek mért kézbedörzsölések összehasonlítása a különböző szakmacsoportokban

Szakmacsoport	Mérések száma		Megfelelt (%)
	Megfelelt (n)	Nem felelt meg (n)	
Orvos	24	8	75,0%
Ápoló	318	49	86,6%
Segédápoló	120	21	85,1%
Főnővér	5	0	100%
Epidemiológiai felelős	7	1	87,5%
Gyógytornász	49	2	96,0%
Összesen	523	81	86,5%

12. táblázat A visszajelző rendszerrel mért lefedettség összehasonlítása a különböző szakmacsoportokban

A lefedettség medián értékét (interkvartilis tartomány) tüntettük fel. IQR = (interquartile range) interkvartilis tartomány

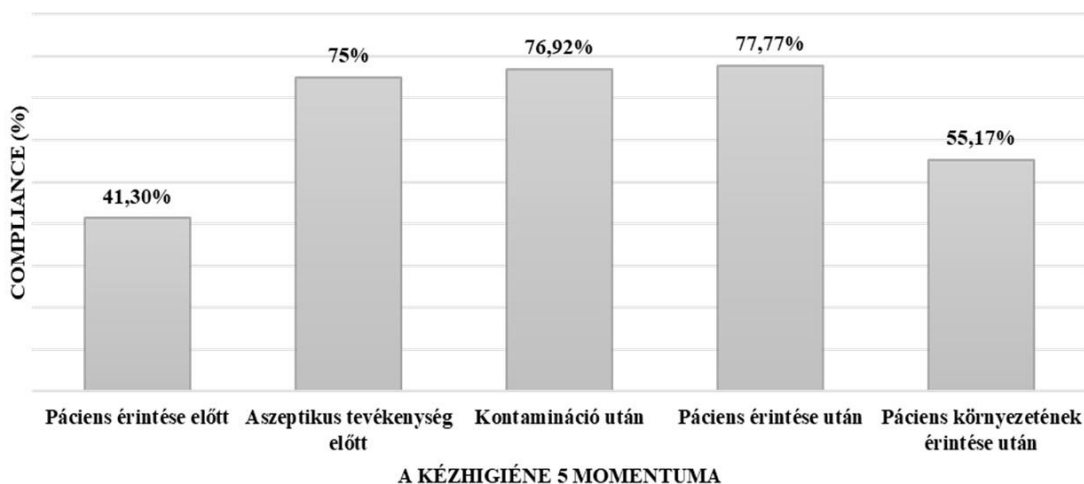
Szakmacsoport	Lefedettség a megfelelő esetekben % (IQR)	Lefedettség a nem megfelelő esetekben % (IQR)	Lefedettség az összes esetben % (IQR)
Orvos	99,72% (99,31 - 99,88%)	93,55% (90,13-96,89%)	99,43% (97,94 - 99,80%)
Ápoló	99,92% (99,56 - 99,98%)	95,91% (93,53 - 96,91%)	99,86% (99,17 - 99,98%)
Segédápoló	99,92% (99,60 - 99,99%)	94,77% (92,53 - 96,86%)	99,87% (99,29 - 99,98%)
Főnővér	99,92% (99,73 - 99,96%)	-	99,92% (99,73 - 99,96%)
Epidemiológiai felelős	99,94% (99,73 - 99,99%)	96,35% (96,35 - 96,35%)	99,83% (99,21 - 99,98%)
Gyógytornász	99,97% (99,79 - 99,99%)	95,89% (93,55 - 98,23%)	99,97% (99,79 - 99,99%)
Összesen	99,92% (99,60 - 99,98%)	95,48% (93,35 - 96,90%)	99,87% (99,24 - 99,98%)

4.3.2. A kézhigiéne compliance-e

A kézhigiéne compliance-értékét az egyes szakmacsoportokban végzett, összesen 162 megfigyelés alapján számítottuk ki és átlagosan 60,49%-nak adódott. Hasonlóan a kézfertőtlenítés technikájának értékeléséhez, összehasonlító elemzést csak a legnagyobb elemszámú csoportokban végeztünk (13. táblázat). Az orvosok és ápolók között megfigyelt különbség statisztikailag nem szignifikáns (53,97% és 62,92%, $p = 0,26$).

13. táblázat A direkt obszerváció eredményeinek összehasonlítása a különböző szakmacsoportokban

Szakmacsoport	Mérések száma		Compliance (%)
	Megfelelt (n)	Nem felelt meg (n)	
Orvos	34	29	53,97%
Ápoló	56	33	62,92%
Segédápoló	4	0	100%
Gyógytornász	4	2	66,66%
Összesen	98	64	60,49%



9. ábra

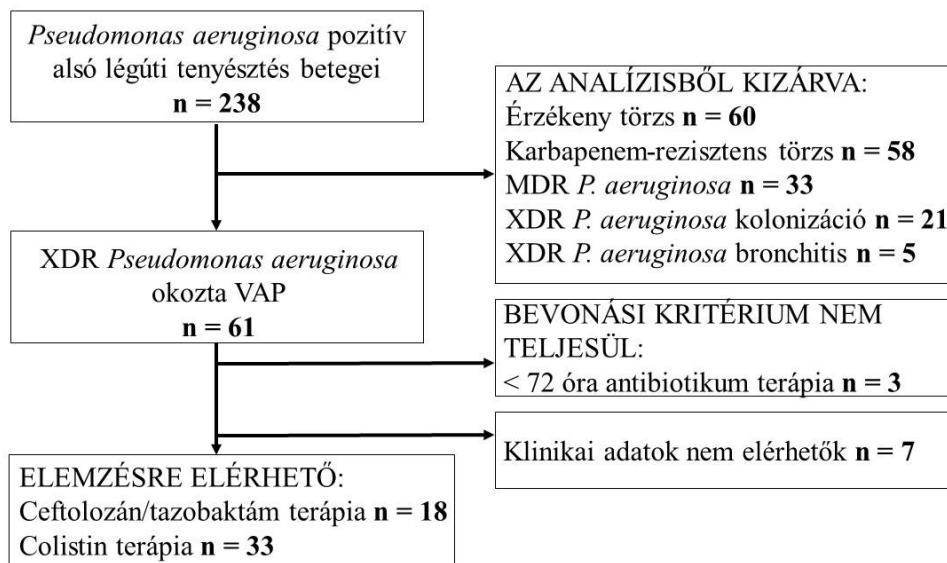
A direkt obszerváció eredményeinek összehasonlítása a kézhigiéne 5 momentuma alapján. Saját közlemény (III) ábrája

A compliance-t a kézhigiéne 5 momentuma alapján is értékeltük. A 192 megfigyelésen alapuló compliance-értékeket a 9. ábra mutatja be. A kézfertőtlenítés compliance-e a legkisebb a páciens érintése előtt (41,30%), és a páciens környezetének érintése után (55,17%) volt.

4.4. Extenzív drog-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás ceftolozán/tazobaktámmal vagy colistinnel történő kezelésének összehasonlítása

4.4.1. Populációs és demográfiai jellemzők

A betegbeválasztás folyamatát, valamint az alsó légúti infekcióval kezelt betegekből tenyésztett *Pseudomonas aeruginosa* törzsek rezisztencia fenotípusát mutatja a 10. ábra.



10. ábra

A vizsgálat folyamatábrája. Saját közlemény (IV) ábrája módosítva

MDR = multidrog-rezisztens, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*, VAP = (ventilator-associated pneumonia) lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás, XDR = extenzív drog-rezisztens

A vizsgálatba összesen 58 beteget vontunk be, melyből végül 51 beteg adatait értékeltük. Kizárásra 7 esetben került sor a kiértékelni kívánt klinikai adatok csak részleges elérhetősége miatt. Végül 51 beteg eredményeit értékeltük, akik közül 18 került a ceftolozán/tazobaktám csoportba, míg 33 a colistin csoportba.

A populációra legjellemzőbb demográfiai adatokat, akut állapot súlyossági mutatókat, valamint a társbetegségeket vizsgálati csoportonként mutatja be a 14. táblázat. Az általunk felmért klinikai változók nem különböztek szignifikánsan a CMS és C/T csoportok között.

14. táblázat Demográfiai és akut állapot súlyossági jellemzők, valamint társbetegségek az egyes vizsgálati csoportokban

APACHE II = (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) akut fiziológiai és krónikus egészségfelmérés II; CCI = (Charlson comorbidity index) Charlson komorbiditási mutató; CMS = (colistimethate sodium) kolisztimetát-nátrium; C/T = (ceftolozane/tazobactam) ceftolozán/tazobaktám; SOFA = (Sequential Organ Failure Assessment) szekvenciális szervi elégtelenség felmérés

^aMann-Whitney U teszt; ^b χ^2 teszt vagy Fisher-féle egzakt teszt

Változó	CMS csoport n = 33	C/T csoport n = 18	p érték
Életkor (év)	67 (62 - 72)	60 (46 - 72)	0,07 ^a
Férfi nem	23 (69,7%)	11 (61,1%)	0,53 ^b
APACHE II	27 (21 - 34)	25 (20 - 31)	0,34 ^a
SOFA	6 (5 - 10)	7 (6 - 9)	0,66 ^a
CCI	4 (3 - 6)	3 (1 - 6)	0,11 ^a
Magasvérnyomás betegség	23 (69,7%)	10 (55,5%)	0,31 ^b
Szívelégtelenség	17 (51,5%)	6 (33,3%)	0,21 ^b
Cerebrovascularis betegség	6 (18,1%)	2 (11,1%)	0,69 ^b
Perifériás érbetegség	7 (21,2%)	2 (11,1%)	0,46 ^b
Krónikus tüdőbetegség	8 (24,2%)	7 (38,8%)	0,27 ^b
Krónikus vesebetegség	1 (3,0%)	0 (0%)	1,00 ^b
Krónikus májbetegség	2 (6,0%)	1 (5,5%)	1,00 ^b
Peptikus fekély	4 (12,1%)	4 (22,2%)	0,43 ^b
Diabetes mellitus	6 (18,1%)	4 (22,2%)	0,72 ^b
Tumor	4 (12,1%)	2 (11,1%)	1,00 ^b
Leukaemia	3 (9,0%)	0 (0%)	0,54 ^b
Kortikoszteroid kezelés	3 (9,0%)	3 (16,6%)	0,65 ^b
Egyéb immunszuppresszió	2 (6,0%)	2 (11,1%)	0,60 ^b
Neutropenia	3 (9,0%)	1 (5,5%)	1,00 ^b
Dohányzás	11 (33,3%)	7 (38,8%)	0,69 ^b

4.4.2. Az antibiotikum terápia jellemzése

Az antibiotikum terápia időtartama hosszabb volt a CMS csoportban (9 nap, IQR 6-11 nap), mint a C/T csoportban (7 nap, IQR 6-8 nap), azonban a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Polimikróbás infekciót a CMS csoportban 8 esetben (24,2%), a C/T csoportban 3 esetben (16,6%) tapasztaltunk ($p = 0,40$). A C/T csoportban egy páciens szisztémás imipenem/cilastatin kombinált antibiotikum terápiában is részesült ESBL *Klebsiella pneumoniae* miatt. A C/T csoportban észlelt polimikróbás infekció további két esetében antibiotikum kiegészítést nem tett szükségessé a C/T-ra érzékeny *Serratia marcescens* kórokozó. Az XDR *Pseudomonas aeruginosa* okozta VAP diagnózisakor felmért SOFA pontszám a CMS csoportban 6 (IQR 5-10), a C/T csoportban 7 (6-9 IQR) volt, mely nem különbözött szignifikánsan ($p = 0,66$). *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia a C/T csoportban egy esetben (5,5%), a CMS csoportban 3 esetben (9,0%) fordult elő.

Kombinált antibiotikum terápia gyakrabban került alkalmazásra a CMS csoportban (97%), mint a C/T csoportban (44,4%, $p = 0,001$). A CMS csoport 33 betege közül 32 kapott inhalációs colistin kiegészítést a szisztémás terápia mellé, továbbá 3 esetben szisztémás piperacillin/tazobaktám, 6 esetben szisztémás karbapenem terápia került kiírásra. A C/T csoportban 6 beteg kapott inhalációs colistin kiegészítést, míg szisztémás béta-laktám terápia mindössze 2 esetben volt szükséges. Fontos megjegyezni, hogy C/T és CMS mellé kiegészítésként alkalmazott szisztémás antibiotikum minden esetben in vitro hatástalan volt XDR *Pseudomonas aeruginosa*val szemben.

A C/T csoportban 9 páciens kapott a 1,5 gramm egyszeri terápiás adagnak megfelelő dózist, míg további 9 páciens a 3 gramm egyszeri terápiás adagnak megfelelő dózist.

4.4.3. Az ITO kórlefolyás jellemzése

A lélegeztetési napok száma és az ITO kezelés ideje a CMS csoportban 24 nap (IQR 13-31 nap) és 26 nap (IQR 17-33) volt, míg a C/T csoportban 20 nap (IQR 14-38) és 25 nap (IQR 19-47) volt, melyek nem értek el statisztikailag szignifikáns különbséget. A C/T csoportban folyamatos vesepótló kezelésben részesült páciensek közül 2 esetben a standard (1,5 gramm) dózis, míg 3 esetben a pneumónia kezelésére javasolt emelt (3

gramm) dózis került alkalmazásra. Az antibiotikum terápia és az ITO kórlefolyás fontosabb jellemzőit a 15. táblázat foglalja össze.

15. táblázat Az antibiotikum terápia és az ITO kórlefolyás fontosabb jellemzői

CMS = (colistimethate sodium) kolisztimetát-nátrium; CRRT = (continuous renal replacement therapy) folyamatos vesepótló kezelés; C/T = (ceftolozane/tazobactam) ceftolozán-tazobaktám; IRRT = (intermittent renal replacement therapy) intermittáló vesepótló kezelés; ITO = intenzív terápiás osztály; *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*

^aMann-Whitney U teszt; ^b χ^2 teszt vagy Fisher-féle egzakt teszt

* $p < 0,05$

Változó	CMS csoport n = 33	C/T csoport n = 18	p érték
ITO kezelési napok	26 (17 - 33)	25 (19 - 47)	0,49 ^a
Lélegeztetési napok	24 (13 - 31)	20 (14 - 38)	0,79 ^a
Belgyógyászati páciens	26 (78,8%)	15 (83,3%)	1,00 ^b
Sebészeti páciens	7 (21,2%)	3 (16,7%)	1,00 ^b
Tracheosztómia	19 (57,6%)	9 (50,0%)	0,60 ^b
IRRT	7 (21,2%)	5 (27,8%)	0,73 ^b
CRRT	7 (21,2%)	5 (27,8%)	0,73 ^b
Polimikróbás infekció	8 (24,2%)	3 (16,6%)	0,40 ^b
<i>P. aeruginosa</i> bacteraemia	3 (9,0%)	1 (5,5%)	1,00 ^b
Antibiotikum terápia (napok)	9 (6 - 11)	7 (6 - 8)	0,18 ^a
Kombinált terápia	32 (97%)	8 (44,4%)	0,001 ^{b*}

4.4.4. Kimenetel

Az ismertett definíciók alapján klinikai gyógyulást a C/T csoportban 13 esetben (72,2%), a CMS csoportban 10 esetben (30,3%) tapasztaltunk (OR 5,98, 95% CI 1,67-21,31, $p = 0,007$). A klinikai gyógyulás rátája nem különbözött a standard (66,7%, $n = 6$) és a nagy (77,8%, $n = 7$) dózisú C/T terápiában részesült betegek között ($p = 0,50$). A C/T csoportban 5 esetben értékeltük az antibiotikum terápiát klinikai sikertelenségnek, melynek oka 4 esetben halál, egy esetben pedig a tüdőgyulladás klinikai tüneteinek perzisztálása volt. Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy a C/T csoport folyamatos vesepótló kezelésben részesült 5 betegénél csak egy esetben, nagy dózisú terápiában részesült betegnél tapasztaltunk klinikai sikertelenséget.

A többváltozós logisztikus regressziós modellbe azokat a változókat vontuk be, amelyek vizsgálatunk során kétváltozós analízissel adott szignifikanciahatárt elértek ($p \leq 0,20$), illetve amelyeknek szerepe lehetett a klinikai gyógyulási ráta meghatározásában: életkor,

Charlson komorbiditási mutató, akut állapot súlyosság az APACHE II pontszámmal jellemezve, polimikróbás infekció és folyamatos vesepótló kezelés. Az előzetesen kiszámolt VIF értékek alapján a modellben szereplő folytonos változók között nem állt fenn multikollinearitás. A többváltozós modellbe a meghatározott kritériumok alapján és lépcsős változószelekciós modellépítés során végül csak az alkalmazott antibiotikum terápia és az életkor kerültek be. A modellben maradó változók esélyhányadosát, annak konfidencia intervallumát és a szignifikancia-szinteket a 16. táblázatban mutatom be. Az életkor és a klinikai gyógyulás között nem volt szignifikáns összefüggés, azonban a C/T antibiotikum terápia az alkalmazott dózistól függetlenül, a klinikai gyógyulás szignifikáns és független prediktorának bizonyult.

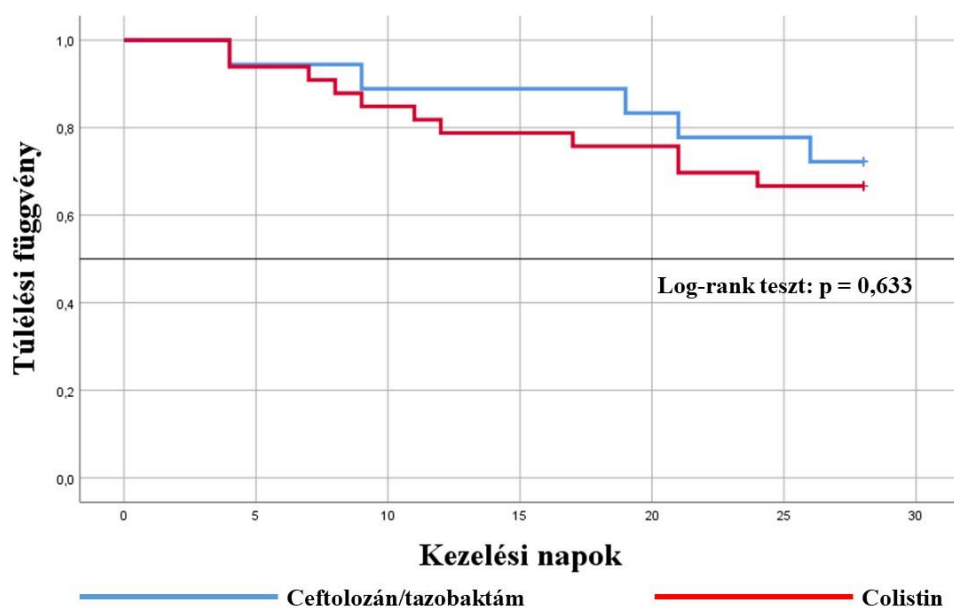
16. táblázat A többváltozós modellben maradt változók és a klinikai gyógyulás összefüggése

CI = (confidence interval) konfidencia intervallum; C/T = (ceftolozane/tazobactam) ceftolozán/tazobaktám; OR = (odds ratio) esélyhányados

Változó	OR	95% CI	p érték
C/T terápia	4,47	1,17 - 17,08	0,02
Életkor	0,94	0,89 - 1,01	0,06

Mikrobiológiai eradikációt a C/T csoportban 8 esetben (44,4%), a CMS csoportban 5 esetben (15,2%) tapasztaltunk (OR 4,48, 95% CI 1,18-16,94, $p = 0,04$). Perzisztáló XDR *Pseudomonas aeruginosa* infekciót a C/T csoportban 4 esetben (22,2%), a CMS csoportban 21 esetben (63,6%) diagnosztizáltunk.

Az ITO felvételt követő 28. napon vizsgált mortalitási ráta a C/T csoportban 27,8% ($n = 5$), a CMS csoportban 33,3% ($n = 11$) volt ($p = 0,76$). Az egyváltozós Cox regressziós analízis eredménye arra utal, hogy a vizsgált populációban a C/T vagy CMS antibiotikum terápia nem befolyásolta a túlélést (HR 0,77, 95% CI 0,26-2,23, $p = 0,63$). A Kaplan-Meier eljárással készített túlélési függvényről leolvasható, hogy a C/T-mal kezelt betegeket túlélése tendenciózusan jobb volt (11. ábra), ugyanakkor a log-rank teszt eredménye nem mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést ($p = 0,63$).



11. ábra

Kaplan-Meier túlélési függvény a ceftolozán/tazobaktám és colistin csoportokban. Saját közlemény (IV) ábrája módosítva

4.4.5. Mellékhatások

A C/T csoportban 10 betegnél (55,5%), míg a CMS csoportban 24 betegnél (72,7%) fordult elő legalább egy, az antibiotikum terápia során észlelt mellékhatás. A leggyakrabban észlelt mellékhatásokat a 17. táblázat foglalja össze. A mellékhatások között emésztőrendszeri tünetek (*Clostridioides difficile* colitis, hasmenés, hányás), a májfunkció laboratóriumi vizsgálati eredményeinek tünetmentes emelkedése, erythema, pitvarfibrilláció, és akut vesekárosodás szerepeltek. Akut vesekárosodás szignifikánsan gyakrabban fordult elő a CMS csoportban (n = 16, 48,5%), mint a C/T csoportban (n = 2, 11,1%, p = 0,01). Fontos kiemelni, hogy a C/T csoportban nem figyeltünk meg *Clostridioides difficile* (CDi) colitist, ugyanakkor a CMS csoportban az esetek 9,1%-ában fordult elő (p = 0,54). Egyéb mellékhatások, úgymint görcstevékenység, neuropátia, és direkt Coombs pozitívitas nem fordultak elő. Súlyosság tekintetében a mellékhatások mindegyikét enyhének értékeltük. Az antibiotikum terápia során a C/T csoportban egy beteg, a CMS csoportban 6 beteg meghalt, mely súlyos mellékhatásként értékelendő, ugyanakkor értékelésünk szerint a halálesetek és az antibiotikum terápia között nem volt összefüggés.

17. táblázat A leggyakrabban észlelt mellékhatások az egyes vizsgálati csoportokban

ALAT = alanin-aminotranszferáz; ALP = alkalikus foszfatáz; ASAT = aszpartát-aminotranszferáz; CMS = (colistimethate sodium) kolisztimetát-nátrium; C/T = (ceftolozane/tazobactam) ceftolozán/tazobaktám; GGT = gamma-glutamil transzferáz

^aχ² teszt vagy Fisher-féle egzakt teszt

*p < 0,05

Mellékhatás	CMS csoport n = 33	C/T csoport n = 18	p érték
<i>Clostridioides difficile</i> colitis	3 (9,1%)	0 (0%)	0,54 ^a
Hasmenés	7 (21,2%)	2 (11,1%)	0,46 ^a
Hányás	10 (30,3%)	2 (11,1%)	0,17 ^a
Pitvarfibrilláció	8 (24,2%)	3 (16,7%)	0,72 ^a
Erythema	5 (15,2%)	1 (5,5%)	0,40 ^a
Vesekárosodás	16 (48,5%)	2 (11,1%)	0,01 ^{a*}
Emelkedett szérum ASAT	6 (18,2%)	4 (22,2%)	0,72 ^a
Emelkedett szérum ALAT	8 (24,2%)	5 (27,8%)	1,00 ^a
Emelkedett szérum GGT	11 (33,3%)	3 (16,7%)	0,32 ^a
Emelkedett ALP	8 (24,2%)	1 (5,5%)	0,13 ^a

5. MEGBESZÉLÉS

Az értekezésben bemutatásra került tanulmányainkban prevenciók intézkedések implementációjának módszertanát vizsgáltuk a nozokomiális infekciók megelőzését célzó oktatás és visszajelzés tekintetében, valamint megvizsgáltuk ceftolozán/tazobaktám antibiotikum hatékonyságát colistinnel szemben antibiotikum rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás kezelésében.

A szakdolgozói oktatás hatásvizsgálatában az egyszeri oktatást követő compliance-t mértük fel és követtük, mely az ismeretek rövid és hosszú távú megtartására engedett következtetni. Vizsgáltuk továbbá a megszerzett ismeretek gyakorlatba való átültetésének hatását a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás incidenciája és rizikója tekintetében. Eredményeink közül a poszt-implementációs időszakban, közvetlenül az oktatást követően az egyes prevenciók intézkedésekhez való magasabb szakdolgozói compliance, valamint a következményesen alacsonyabb VAP incidencia és rizikó emelhető ki. Ugyanakkor az előzetesen vártaknak megfelelően az oktatást követően 12 hónappal a legtöbb prevenciók intézkedésre alacsony, az oktatást megelőző mértékű compliance volt jellemző.

Az utóbbi két évtizedben a VAP megelőzésének lehetőségeit és a különböző prevenciók intézkedéscsomagok hatékonyságát számos vizsgálat tanulmányozta (7, 8, 9, 150, 151, 152, 153). Ennek ellenére, az invazívan lélegeztetett betegek jelentős hányadában fordul elő lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás (2, 6). A vizsgálatunkban részt vevő centrumban a prevenciók csomag bevezetését megelőző időszakban szintén magas incidenciát figyeltünk meg mindkét alkalommal (21,5 és 29,3 VAP eset/1000 lélegeztetési nap), majd a poszt-implementációs időszakban mind a VAP incidenciája, mind rizikója csökkent, melyet a relatív kockázat (44% csökkenés) és a hazard hányados (59% csökkenés) értéke mutat.

Ezen megfigyeléseink jól illeszkednek a más munkacsoportok által közölt, hasonló elrendezésben végzett vizsgálatok eredményeihez. Bouadma és mtsai a VAP ráta 51%-os csökkenését közölték (7). Tanulmányukban az oktatáson túl a visszajelzés adása is fontos szerepet játszott a prevenciók csomag implementációjában, mely tartós hatást eredményezett a VAP alacsonyabb, 13,1/1000 lélegeztetési napnak adódott incidenciája

és a prevenciók intézkedések magasabb (58-96% közötti) compliance-e tekintetében (154). Egy másik, 2011-ben végzett vizsgálatban az oktatás és a visszajelzés módszere szintén eredményesnek bizonyult, a VAP relatív rizikójának 40%-os csökkenését figyelték meg (150). Ugyanakkor ebben a vizsgálatban az összes prevenciók intézkedéshez való compliance mindössze 70% volt, miközben a szájhigiénéhez és a betegágy fejtégének megemeléséhez végig 95-100% volt a compliance. Az említett monocentrikus vizsgálatokkal szemben egy nemrégiben közölt, mintegy 181 ITO-t érintő, részben oktatás által bevezetett VAP csomag hatásvizsgálatában a VAP ráta szignifikáns és tartós csökkenését találták (151). Az említett vizsgálatok megfigyelései, valamint saját eredményeink is arra utalnak, hogy mind az oktatás, mind a visszajelzés adása fontos szerepet játszanak a compliance javításában és a prevenciók intézkedéscsomagok eredményes implementációjában. A közelmúltban megjelent, legfrissebb VAP prevenciók ajánlás ezeket az implementációk stratégiákat szintén kulcsfontosságúnak említi (93).

Az intenzív terápiás nővérek készség és ismeret megtartását számos tanulmány vizsgálta az újraélesztés és a traumatológia területén (155, 156). Ugyanakkor a lélegeztetett páciensek ápolásáról az ismeretek megtartásának tekintetében csak kevés közleményben olvashatunk. Souza és mtsai a kamradrain használatára és ápolására vonatkozó oktatás hatásvizsgálatában a megszerzett tudás megtartását figyelték meg az első héten, a harmadik hónapra azonban ez a hatás már megszűnt (157). Ezzel szemben Labeau és mtsai egy, az egészségügyi ellátással összefüggő infekciók megelőzését célzó online kurzust követően három hónappal az ismeretek jelentős mértékű megtartását közölték tanulmányukban (158). Egy harmadik, az endotrachealis leszívás oktatását vizsgáló tanulmányban négy hétig figyeltek meg tartós hatást mind az ismeretek, mind a készségek tekintetében (159). Az ismeretek hosszú távú megtartásáról elérhető irodalmi adatok szintén limitáltak. Murugiah és mtsai tanulmányukban megmutatták, hogy az endotrachealis cuff nyomás kezelését célzó elméleti és gyakorlati oktatást, valamint kötelező monitorozás bevezetését követően a megszerzett ismeretek megtartása 9 hónap után is jelentős (160). Egy másik tanulmányban a magas áramlású oxigénterápia bevezetése kapcsán tapasztaltak alacsony készségmegőrzést mind rövidtávon (3 hónappal az oktatást követően 70% készségmegőrzés), mind hosszú távon (12 hónappal az oktatást követően 70% készségmegőrzés) (161). A munkacsoport az oktatás megismétlését látta

szükségesnek ahhoz, hogy az új technológiákban a kompetencia tartós maradjon. A felsorolt tanulmányok tükrében az oktatást követő harmadik hónapban elért eredményeink kiemelkedőnek tekinthetők, és feltételezhető, hogy ebben mind az oktatás, mind pedig bizonyos megelőző intézkedések kötelező dokumentációja szerepet játszhatott. A compliance hosszú távú fenntartását tekintve megfigyeléseink az oktatási alkalmak 12 hónapon belüli megismétlése mellett szólhatnak.

Az implementáció stratégiája mellett a preventív intézkedéscsomag elemszáma, valamint ezen elemek komplexitása is lényegesen meghatározhatja az intézkedés mindennapi gyakorlatba való bevezetésének eredményességét (162). Gilhooly és mtsai áttekintő közleményében a kisebb elemszámú és egyszerű intézkedéseket tartalmazó csomagok bizonyultak hatékonyabbnak a magas compliance elérésében (162). Ennek tükrében tanulmányunk preventív intézkedéscsomagja összetettnek tekinthető. Mindazonáltal az egyes intézkedések már a csomag bevezetése előtt is használatban voltak az intenzív osztályon, valamint a gyakorlati készséget igénylő intézkedéseket magas hűségű szimuláció során is gyakorolhatták a szakdolgozók. Murugiah és mtsai vizsgálatában a készségek gyakorlati, "hands-on" oktatása szintén eredményesnek bizonyult az endotrachealis cuff kezelésében (160).

A megelőző intézkedések közül a kézhigiénés compliance-ben tapasztaltuk a legnagyobb mértékű javulást. Figyelembe véve, hogy az endotrachealis leszívás során a steril kesztyű használata is gyakoribb volt, ezek alapján az MDR kórokozók előfordulásának csökkenését vártuk (163, 164). Vizsgálatunkban a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, és bizonyos *Enterobacterales* kórokozók okozta VAP előfordulása csökkent, míg az *Acinetobacter baumannii* okozta VAP előfordulása nőtt. Ugyanakkor az egyes kórokozók előfordulásában megfigyelt csökkenés nem volt számottevő mértékű, és az MDR kórokozók előfordulása változatlanul gyakori maradt. A megfigyelés hátterében több tényező is állhatott: egyrészt a poszt-implementációs szak VAP eseteinek kis száma; másrészt a vizsgálat során nem oktatott és nem monitorozott, egyéb infekciókontroll stratégiák, mint a kohorsz izoláció és felületi fertőtlenítés alkalmazása; továbbá a pre- és poszt-implementációs szak betegek eltérő rizikója MDR kórokozó okozta infekcióra, melyre vizsgálatunk nem terjedt ki.

A lélegeztetett páciensek szájápolásáról és a cuff nyomás kontrollról publikált legújabb ismeretek tükrében a prevenció csomag ezen elemeit is szükségesnek tartjuk diszkutálni. Maertens és mtsai szisztematikus áttekintő közleményükben összefüggést találtak a folyamatos cuff nyomás kontroll, valamint alacsonyabb VAP incidencia, továbbá a kevesebb lélegeztetési nap és ITO kezelési idő között is (165). Meg kell jegyezzük, hogy az evidenciát „nagyon alacsony” szintűnek találták, de az a VAP incidencia csökkenése mellett annak objektív kimeneteli mutatóinak javulása mellett is szól. Az általunk vizsgált prevenció csomagban az intermittáló cuff nyomás kontroll a következő, korábban publikált eredmények alapján szerepelt: (1) korábbi ajánlások csak az optimális cuff nyomás fenntartására tértek ki (166); (2) Letvin és mtsai korábbi megfigyelése alapján a túl gyakori cuff nyomás kontroll nem vezet a kimenetel javulásához (115); (3) az intézkedés egyszerűsége okán a sikeres implementációt kívántuk facilitálni (162). Továbbá az aktuális VAP prevenció irányelv sem tesz definitív javaslatot az intermittáló vagy folyamatos cuff nyomás kontroll használatára (93). A klórhexidinnel végzett szájápolás szintén korábbi, annak jótékony hatását közlő tanulmányok alapján került VAP prevenció csomagunkba (167, 168). Ugyanakkor az utóbbi években a klórhexidinnel végzett szájápolás hatékonysága és biztonságossága is megkérdőjeleződött, minthogy több tanulmány a mortalitás emelkedését találta a klórhexidin használatával összefüggésben (104, 106, 169, 170). A klórhexidin elhagyásának és standard szájápolás bevezetésének hatását randomizált kontrollált tanulmányban mérték fel, azonban nem találtak javulást sem az ITO mortalitás, sem a lélegeztetés ideje, sem az infektív lélegeztetéssel összefüggő események, sem a szájápolással összefüggő fájdalom tekintetében (171). Mindazonáltal a klórhexidin alkalmazása és a mortalitás közötti összefüggés mellett szóló eddigi evidenciák miatt az antiszeptikum csak óvatossággal és a potenciálisan káros mellékhatások figyelembevételével használható.

Az oktatás hatását felmérő tanulmányaink limitációit képezi egyrészt a szubjektíven értékelhető VAP klinikai kritériumrendszer. Ennek problémájára mutatott rá az a két tanulmány, melyek közül az egyikben 3 vizsgáló az esetek 38%-ában nem értett egyet a VAP diagnózisában, illetve egy másik, 43 kórházat reprezentáló vizsgálatban ugyanannak a 6 esetnek az értékelésekor lényegében véletlenszerűen alakult a VAP diagnózisa (172, 173). A magas interobserver variabilitás mellett az alkalmazott

kritériumrendszerrel is függ a VAP esetek számának alakulása. Ego és munkatársai tanulmányukban 6 különböző klinikai kritériumrendszer vizsgáltak és hasonlítottak össze, és amelyeknek függvényében a VAP előfordulása 4% és 42% között változott (24). Ezzel összefüggésben említhető további limitációként, hogy vizsgálati végpontnak a VAP rátát választottuk, bár az utóbbi években már a lélegeztetéssel összefüggő szövődmények megelőzésének vizsgálatában objektív betegség kimeneteli mutatók használatát hangsúlyozzák (85). Végül mindkét vizsgálat monocentrikus jellege miatt a prevenció intézkedéscsomag alkalmazhatósága kérdéses más centrumokra vonatkozóan. Mindazonáltal vizsgálatunk eredményei, tudomásunk szerint Magyarországon elsőként, hozzájárulnak a VAP prevenció hatékonyabb gyakorlatának és magas compliance-érték elérésének kialakításához.

Mint az eddegiekből is kitűnik, a visszajelzés adása szintén kiemelt szerepet játszik a prevenció intézkedések eredményes implementációjában. Osztályunk kézfertőtlenítési technikáját és kézhigiéne compliance-ét elektronikus visszajelzést adó rendszer bevezetését követően mértük fel. A legfontosabb eredmények közé sorolható a vizsgálat teljes ideje alatti és magas arányban megfelelő kézbedörzsölés, valamint a betegágy melletti kézhigiéne alacsony compliance-e, különös tekintettel az orvos szakmacsoportban.

A kézfertőtlenítés technikájának felmérésére használt elektronikus, azonnali visszajelzést adó eszköz mérései megmutatták, hogy osztályunk dolgozóinak kézbedörzsölési technikája kiemelkedik az ugyanezt a módszert alkalmazó, korábbi tanulmányokban közöltekhez képest. A multicentrikus, nagyszámú egészségügyi dolgozó részvételével zajlott tanulmányban 67%-nak találták a megfelelő kézbedörzsölések arányát (174), mely elmaradt az osztályunkon tapasztaltaktól (86,5%). Egy másik vizsgálatunkban Lehotsky és mtsai a miénkkel közel egyenlő számú felmérés (631) során a kezdetben 50% hibaaarányú kézbedörzsölési technika egészen 15%-ig javult (175). A saját és az említett vizsgálatok eredményeiben, mind a megfelelő kézbedörzsölési arányt, mind pedig annak időbeli alakulását tekintve, a különbségeket legalább részben az osztályunkon fennálló magas kézhigiéne standard magyarázhatja. Osztályunkon alkohol alapú kézfertőtlenítő minden betegágy mellett, egyfázisú kézmosó szappan és egyszer használatos papírtörülő pedig minden kórteremben, tehát maximum 3 betegágyanként elérhető. Az ITO új munkatársai a kézhigiéne jelentőségét hangsúlyozó és a kézfertőtlenítés helyes gyakorlatának

elsajátítását segítő, egynapos képzésen vesznek részt. Az ITO bejáratainál, minden csaptelepénél és a kórtermekben a kézhigiéne 5 momentumára vizuálisan emlékeztető poszterek kerültek kihelyezésre.

Eredményeink publikálása után újabb, az azonnali visszajelzés metodikáját használó tanulmányok jelentek meg. Egy magyarországi, újszülött intenzív osztályon végzett vizsgálatban a korrekt kézmosás tanulási folyamatát mérték fel (176). A berendezés által adott visszajelzés előnyösnek bizonyult a lefedettség tekintetében, emellett a vizsgálat rámutatott az életkornak, a kéz nagyságának, és az alkalmazott kézfertőtlenítő volumenének a jelentőségére az individuális tanulás folyamatában. Utóbbi fontosságát mutatja, hogy 3 milliliter kézfertőtlenítő alkalmazása 1,5 milliliterrel szemben az alkalmazott tréning mellett a legtöbb egészségügyi dolgozó esetében megfelelő lefedettséget eredményez. Minthogy saját vizsgálatunkban a gyakorló kézfertőtlenítő volumenét a mérések során nem monitoroztuk, ezért ez a megfigyelés egy alternatív magyarázatot adhat az általunk észlelt, kezdetben is jó minőségű kézfertőtlenítésre. Feith és mtsai kéziszkennerteknológiával és kérdőíves módszerrel végeztek felmérést 6-11 éves gyermekek körében. A korcsoportban már 4 órás oktatást követően is javulást észleltek mind az attitűd megváltozásában, mind a kézmosás technikájában. Fontos kiemelni, hogy a vizsgálat eredményei alapján hosszabb vagy ismétlődő oktatási programok szükségesek a pozitív változások fenntartásához (177). Mindezek alapján az azonnali, vizuális visszajelzésnek a kézhigiéne megfelelő minőségének elérésében és fenntartásában lehet szerepe.

Vizsgálatunkban a kézhigiéne betegség melletti compliance-ét (60,49%) tekintve, az nagyságrendileg megfeleltethető az előzőekben részletezett, szakdolgozói oktatás hatását felmérő vizsgálataink kiinduló compliance-értékének (68% és 64%). Ezen megfigyelések fontosságát hangsúlyozza, hogy a kórokozók páciensek közötti átvitelének fontos motorja az egészségügyi ellátó személyzet kézhigiénés magatartása (44). Ugyanakkor a kézhigiénés standardokhoz való compliance világszerte alacsony, átlagosan mintegy 20-40% közötti és az ITO-n jellemzően alacsonyabb más ellátó osztályokhoz képest, ezáltal rizikót jelentve nozokomiális infekciók, köztük VAP kialakulására (178, 179). Ennek következtében az utóbbi két évtized kézhigiénés kutatásai nőttek (180), és a compliance barriereinek azonosítására fókuszáltak. Ennek ellenére a megfelelő compliance elérésének leghatékonyabb stratégiáját sem az ITO-n, sem más ellátó osztályokon nem

sikerült azonosítani (181, 182). A kézhigiénés magatartás javításának módja, illetve ezen belül a visszajelzés adásának, valamint automatizált rendszereknek a szerepe jelenleg is kutatások tárgyát képezi (183). A compliance a legalacsonyabbnak az orvosok körében bizonyult, ami megfelel a WHO azon megállapításának, mely szerint az orvosi munkakör önmagában az alacsony kézhigiénés compliance független rizikófaktora (144). Vizsgálatunk limitációját képezi, hogy a megelőző compliance adatok hiánya miatt az azonnali visszajelzés és a compliance kapcsolatára vonatkozó következtetés nem vonható le. Továbbá az epidemiológiai vizsgálatokhoz képest rövid obszervációs idő miatt közleményünk nem tartalmazza az ITO betegek demográfiai adatait, valamint az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések előfordulását.

A VAP megelőzése mellett vizsgálataink annak terápiájára is kitértek, és bemutattuk a ceftolozán/tazobaktám antibiotikummal szerzett tapasztalatainkat az extenzív drog-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta VAP kezelésében. A colistinrel végzett összehasonlítás során a ceftolozán/tazobaktámmal magasabb klinikai gyógyulási arányt, valamint akut vesekárosodás kisebb számú előfordulását tapasztaltuk. Eredményeink tehát az új β -laktám/ β -laktamáz gátló antibiotikum hatékonysága és biztonságossága mellett szólnak.

A Gram-negatív baktériumok okozta infekciók az ITO-n előforduló kórházi fertőzések predomináns kórokozóivá váltak, melyek között nagy számban figyelhetők meg antibiotikum rezisztens törzsek (1). Ennek következtében új antibiotikumok kerülnek kifejlesztésre, mely folyamatban a *Pseudomonas aeruginosa*-t kritikus kórokozóként azonosítják (16, 78, 79). Vizsgálatunk fontosságára utal, hogy az tovább bővíti tapasztalatainkat a klinikai alkalmazásra már elfogadott ceftolozán/tazobaktámmal. Az antibiotikum hatékonyságát illetően az általunk vizsgált populációban a klinikai gyógyulási rátát 72,2%-nak találtuk. Ez a megfigyelés jól illeszkedik a korábbi közleményekben leírt 73,7 és 86,8% közötti értékekhez (142, 143, 147, 184). A fenti vizsgálatok közül azonban csak Escolà-Vergé és mtsai fókuszáltak az XDR *Pseudomonas aeruginosa* kezelésére (143). Az általuk megfigyelt kiemelkedő, 86,8%-os klinikai gyógyulási ráta feltehetően a nem kritikus állapotú betegpopulációnak és a pulmonálison kívül egyéb lokalizációban is előforduló infekciónak tulajdonítható.

Vizsgálatunkban a C/T-mal végzett antibiotikum terápia a klinikai gyógyulás független prediktorának bizonyult. A klinikai sikertelenség korábban publikált tényezői, köztük az

akut állapot súlyossági mutatók, illetve a folyamatos vesepótló kezelés alkalmazása, az általunk alkalmazott vizsgálati elrendezésben nem mutattak összefüggést a kimenetellel (143, 147, 184). A folyamatos vesepótló kezelés és a *Pseudomonas aeruginosa* C/T-mal való kezelésének összefüggését vizsgáló tanulmányban az antibiotikum nagy dózisának elnyújtott vagy folyamatos infúzióban való adagolását, illetve a terápiás gyógyszer szint monitorozást tartották hangsúlyosnak (185). Megjegyzendő, hogy az általunk vizsgált populációban a folyamatos vesepótló kezelésben (continuous renal replacement therapy, CRRT) és C/T kezelésben részesülő öt beteg közül három kapott nagy dózisú antibiotikum terápiát, ugyanakkor a kimenetelben nem volt különbség. Az elnyújtott infúzióban való és terápiás gyógyszer szint szerinti C/T adagolás fontosságára egy nemrégiben publikált tanulmány is rámutatott (186).

Szemben a C/T-mal megfigyelt kimeneteli mutatókkal, a colistin esetében a klinikai gyógyulási ráta mindössze 30,3%-nak adódott. Ezen eredményeink jelentősen különböznek a colistin hatékonyságát korábban vizsgáló tanulmányoktól, melyek a csak colistinre érzékeny *Pseudomonas aeruginosa*-val és *Acinetobacter baumannii*-val szemben 69,8%, valamint 75% hatékonyságról számoltak be (136, 137). A szembetűnő különbség hátterében több tényező is állhatott: egyrészt a vizsgálatunk CMS csoportjában gyakrabban észlelt akut vesekárosodás, mely az infekció kedvezőtlen kimenetelének ismert rizikófaktora (187); másrészt az antibiotikum terápia során rezisztencia is kialakulhatott a colistinnel szemben, ugyanakkor vizsgálatunk erre nem terjedhetett ki, mert kontroll mikrobiológiai mintavétel nem minden esetben történt.

Néhány esetben azonban rendelkezésünkre állt ismételt mikrobiológiai minta, amelyek alapján a C/T esetek 44,4%-ában észleltünk mikrobiológiai eradikációt. Ez ugyan kevesebb a VAP esetek kapcsán korábban 53,4%-nak közölt értéknél (142), de ehhez a vizsgálathoz hasonlóan tapasztalataink alapján is a túlélés jobban tükröződik a klinikai kimenetelben, semmint a mikrobiológiai eradikációban. Fentiek alapján a mikrobiológiai kimenetelnek jobb mutatója lehet a perzisztáló infekció, mely vizsgálatunkban 22,2%-nak adódott.

A mortalitás tekintetében nem találtunk különbséget a C/T és CMS csoportok között, melynek hátterében több tényező is állhatott. Az akut állapot súlyosság a kimenetel meghatározó tényezője, mely elfedheti az antibiotikum terápia hatékonyságából adódó különbségeket. Vizsgálatunkban erre utalhat, hogy a SOFA pontszám alapján prediktált

mortalitás hasonlóan adódott a két csoportban. Másfelől az értekezés bevezetésében említetteknek megfelelően a VAP-nak tulajdonítható mortalitás körülbelül 10% (34, 35), így az antibiotikum terápia hatékonyságából adódó mortalitási különbségek kimutatásához jóval nagyobb elemszámú vizsgálatra lenne szükség. Az idézett vizsgálat többek között rámutatott arra is, hogy a VAP-nak tulajdonítható mortalitás elsősorban az elhúzódó intenzív osztályos kezeléssel adódik (35). Minthogy vizsgálatunkban az ITO kezelési napokban nem volt szignifikáns különbség a CMS és C/T csoportok között, ez a tényező is magyarázattal szolgálhat a túlélés megfigyelt alakulásához.

Hatékonysága mellett a ceftolozán/tazobaktámot a vizsgált kis esetszámú betegcsoportban biztonságosnak is találtuk. Akut vesekárosodás kisebb számban fordult elő a C/T csoportban. Ezen kívül a már korábban közölt mellékhatások közül görcstevékenységet, neuropátiát és direkt Coombs pozitivitást, valamint eddig nem ismert mellékhatást sem észleltünk. *Clostridioides difficile* colitis egyáltalán nem fordult elő a C/T csoportban. A CMS csoportban észlelt 3 *Clostridioides difficile* colitis eset közül egy alkalommal került béta-laktám kiegészítő antibiotikum terápia (imipenem/cilastatin) alkalmazásra, míg egy másik alkalommal a beteg kiegészítő antibiotikumot egyáltalán nem kapott. Ezzel együtt fontosnak tartjuk megemlíteni, hogy egy metaanalízis eredménye alapján a karbapenemek alkalmazása 5,68 esélyhányadossal szerepel CDi kialakulására, így a legmagasabb CDi rizikót jelentő antibiotikumcsoportok közé tartozik (188).

Ezen tanulmányunk fő limitációjaiként is említhetők a VAP szubjektív diagnosztikai kritériumrendszere, a vizsgálat monocentrikus jellege, továbbá kis elemszáma. Utóbbiak kérdésessé teszik megfigyeléseink validitását más centrumokban, vagy a populáció egészére vonatkozóan. Másfelől eredményeink hatékonyság tekintetében jól illeszkednek a ceftolozán/tazobaktám klinikai alkalmazását 3701 páciens esetében összegző, szisztematikus áttekintő közleményben találtakhoz (189). Mindamellet vizsgálatunk erősségének tekinthető, hogy tovább bővíti a C/T-t és más antibiotikumokat összehasonlító, limitált számú közlemények csoportját. Ezen vizsgálatokban a C/T alkalmazása nagyobb arányban vezetett klinikai gyógyuláshoz polymyxin vagy aminoglikozid alkalmazásával szemben (190, 191, 192).

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Munkacsoportunk a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás megelőzésére vonatkozóan Magyarországon elsőként megállapította, hogy a VAP intézkedéscsomag implementációja javítja az egyes preventív intézkedésekhez való compliance-t, valamint a poszt-implementációs időszakban alacsonyabb VAP incidenciát és rizikót eredményez. Emellett eredményeink a VAP csomag elemeit tekintve az ápolás dependens intézkedések fontosságát, valamint az implementáció stratégiáját tekintve a multidiszciplináris megközelítés és az oktatás szerepét hangsúlyozzák.

Elsőként vizsgáltuk továbbá az oktatást követő készségmegőrzés tendenciáját a VAP-ra irányuló megelőző intézkedések tekintetében. Vizsgálatunk rámutat arra, hogy az oktatott készségek hosszú távú megtartásához kiegészítő intervenció is szükséges. Eredményeink arra utalnak, hogy ismétlődő oktatási alkalom 12 hónapon belül lehet indokolt.

Osztályunk kézhigiénés gyakorlatának felmérése felhívta a figyelmet a nosokomiális infekciók kialakulása és a multirezisztens kórokozók átvitele szempontjából rizikót jelentő két fontos tényezőre: az orvosi munkakörrel társuló alacsony kézhigiénés compliance-re, valamint a kézfertőtlenítés elmaradására a beteg érintése előtt, illetve a beteg környezetének érintése után. Ugyanakkor a kézfertőtlenítés technikája kiválóan bizonyult a kezdetben is magas arányban megfelelő kézbedörzsölés, valamint a megfigyelés során tovább javuló lefedettség alapján. Az azonnali, vizuális visszajelzésre vonatkozóan vizsgálatunk eredményei a kéziszkennertechnológia szerepét hangsúlyozzák a kézhigiéne megfelelő minőségének elérésében és fenntartásában.

A VAP terápiáját illetően munkacsoportunk Magyarországon elsőként közölte a ceftolozán/tazobaktám intenzív osztályos alkalmazásával kapcsolatos klinikai tapasztalait. Megállapítottuk, hogy a colistinnel összehasonlítva a ceftolozán/tazobaktám az extenzív drog-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta VAP kezelésében hatékonyan és biztonságosan alkalmazható antibiotikum. Továbbá a ceftolozán/tazobaktám alkalmazásáról igazoltuk, hogy az említett kórképben a klinikai gyógyulás független prediktora.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A VAP magas mortalitással járó betegség, melynek előfordulása a megelőzésére tett törekvések ellenére gyakori. Kezelésében az antibiotikum rezisztens kórokozók elterjedése jelent kihívást. Incidenciája megfelelő prevenció implementációjával, mortalitása hatékony antibiotikum terápiával lenne befolyásolható.

Első két vizsgálatunkban a szakdolgozói oktatás jelentőségét és a compliance fenntarthatóságát elemeztük a VAP megelőzésében. Az oktatás rövidtávon a compliance szignifikáns javulását eredményezte mindegyik megelőző intézkedés tekintetében, ugyanakkor 12 hónap elteltével az ágy fejvégének megemelése kivételével a pre-implementációs időszakban jellemző mértékre csökkent. A poszt-implementációs időszakban csökkenést mutatott mind a VAP incidenciája (első alkalommal 21,5-ről 12,0 VAP eset/1000 lélegeztetési napra; második alkalommal 29,3-ről 15,3 VAP eset/1000 lélegeztetési napra), mind pedig rizikója (első alkalommal 44%-kal, második alkalommal 59%-kal). Harmadik vizsgálatunkban az ITO kézhigiénés gyakorlatát vizsgáltuk elektronikus visszajelzés implementációja után. A lefedettség kezdetben is magas (99,72%), majd a második hétre tovább javuló értéke (99,94%) a kéziszkenner-technológiának a megfelelő kézbedörzsölés elérésében és fenntartásában betöltött szerepét hangsúlyozza. Megfigyeltük továbbá a VAP szempontjából rizikót jelentő, az orvosi munkakörrel társuló alacsony kézhigiénés compliance-t (53,97%), valamint a kézfertőtlenítés elmaradását a beteg érintése előtt, illetve a beteg környezetének érintése után. A negyedik vizsgálatban ceftolozán/tazobaktám terápiás hatékonyságát vizsgáltuk meg. Colistinrel összehasonlítva a ceftolozán/tazobaktámmal tapasztalt klinikai gyógyulási ráta szignifikánsan magasabb (30,3% és 72,2%) volt. Az új antibiotikum a klinikai gyógyulás független prediktorának bizonyult (OR 4,47 [95% CI 1,17-17,08]), valamint akut vesekárosodás ritkábban fordult elő (48,5% és 11,1%, $p = 0,01$).

Konklúzióként elmondható, hogy a VAP eredményes ellátására két hatékony stratégia körvonalazódott a kutatómunka során, a megelőzés és a megfelelő antibiotikum terápia. A megelőzésben az oktatás, és annak megfelelő időközökben történő ismétlése tűnik a jövőben alkalmazható, hatékony megközelítésnek, míg a VAP kórokozói közt domináns szerepet betöltő XDR *Pseudomonas aeruginosa* kezelésében a ceftolozán/tazobaktám ígéretes megoldást jelenthet.

8. SUMMARY

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a major cause of intensive care unit (ICU) mortality and remains prevalent in the critically ill. Increasing antimicrobial resistance is of great concern for the antibiotic therapy of VAP. Greater efforts need to be directed towards effective prevention and treatment in order to lower incidence and mortality.

In our first two studies, we analyzed the effectiveness of a single educational intervention of the nursing staff on the incidence and risk of VAP, and on compliance to preventive measures. Education resulted in significant improvement of compliance to all the preventive measures in the short-term. However, compliance decreased to its baseline level after 12 months with exception of head-of-bed elevation. In both studies, the incidence of VAP decreased from 21.5 to 12.0/1000 ventilator-days, and from 29.3 to 15.3/1000 ventilator-days, respectively. The risk of VAP also reduced, indicated by measures of relative risk (44% reduction) and hazard ratio (59% reduction). In our third study, we evaluated the hand hygiene practice of the ICU staff after the implementation of an electronic hand hygiene feedback system. Hand disinfection coverage was high (99,72%) in the beginning, and improved further on the second week (99,94%), indicating the possible role of the hand-held scanner technology in achieving and maintaining appropriate hand disinfection. Furthermore, major risk factors of developing VAP were revealed in the study. Low compliance rate was observed among ICU doctors (53.97%), and to two moments when hand hygiene is required: before touching the patient, and after touching patient surroundings. The clinical efficacy of ceftolozane/tazobactam (C/T) was evaluated in our fourth study. Clinical success rate was significantly higher in the C/T group (72.2%) compared to colistin (30.3%). Treatment with C/T was independently associated with clinical success (OR 4.47 [95% CI 1.17-17.08]), and resulted in lower rates of acute kidney injury (48.5% and 11.1%, $p = 0,01$).

In conclusion, our results indicate prevention and appropriate antibiotic therapy as effective strategies to fight VAP. The implementation of a prevention bundle by education, and a refresher educational session within 12 month after implementation seems to be beneficial. Ceftolozane/tazobactam is effective and safe in the treatment of VAP due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aditjaningsih D, Timsit JF, Du B, Wittebole X, Máca J, Kannan S, Gorordo-Delso LA, De Waele JJ, Mehta Y, Bonten MJM, Khanna AK, Kollef M, Human M, Angus DC, EPIC III Investigators. (2020) Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*, 323: 1478-1487.

2. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf

Megnyitás: 2022.04.10.

3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 47: 1181-1247.

4. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. (2016) *Am J Respir Crit Care Med*, 193: 259-272.

5. Chastre J, Fagon JY. (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 165: 867-903.

6. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. (2017) Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 36: 1999-2006.
7. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le Corre B, Lolom I, Régnier B, Wolff M, Lucet JC. (2010) A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med*, 38: 789-796.
8. Rello J, Afonso E, Lisboa T, Ricart M, Balsera B, Rovira A, Valles J, Diaz E; FADO Project Investigators. (2013) A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*, 19: 363-369.
9. Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M. (2018) Ventilator bundle and its effects on mortality among ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 46: 1167-1174.
10. Klompas M, Li L, Kleinman K, Szumita PM, Massaro AF. (2016) Associations between ventilator bundle components and outcomes. *JAMA Intern Med*, 176: 1277-1283.
11. Vermeil T, Peters A, Kilpatrick C, Pires D, Allegranzi B, Pittet D. (2019) Hand hygiene in hospitals: anatomy of a revolution. *J Hosp Infect*, 101: 383-392.
12. Wallace DJ. (2019) Strategies to effect change in the ICU. *Curr Opin Crit Care*, 25: 511-516.
13. McNett M, O'Mathúna D, Tucker S, Roberts H, Mion LC, Balas MC. (2020) A scoping review of implementation science in adult critical care settings. *Crit Care Explor*, 2: e0301.
14. Ranzani OT, Niederman MS, Torres A. (2022) Ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, 48: 1222-1226.

15.https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-07/hera_factsheet_health-threat_mcm.pdf

Megnyitás: 2023.06.07.

16. Paterson DL, Isler B, Stewart A. (2020) New treatment options for multiresistant Gram negatives. *Curr Opin Infect Dis*, 33: 214-223.

17.<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa>

Megnyitás: 2022.04.10.

18.<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>

Megnyitás: 2022.04.10.

19. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, Maseda E, Nieto M, Nuvials FX, Ramirez P, Rodriguez A, Soriano C, Veganzones J, Martín-Loeches I. (2020) Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*, 24: 383.

20. Kalil AC, Zavascki AP. (2019) Can ceftolozane-tazobactam treat nosocomial pneumonia? *Lancet Infect Dis*, 19: 1266-1267.

21. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171: 388-416.

22. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JF, Welte T, Wunderink R. (2017) International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology

and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*, 50: 1700582.

23. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, Pollock DA, Edwards JR. (2013) National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control*, 41: 286-300.

24. Ego A, Preiser JC, Vincent JL. (2015) Impact of diagnostic criteria on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 147: 347-355.

25. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File Jr TM, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*, 63: e61-e111.

26. Martin-Loeches I, Rodriguez AH, Torres A. (2018) New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe. *Curr Opin Crit Care*, 24: 347-352.

27. Rouzé A, Cottureau A, Nseir S. (2014) Chronic obstructive pulmonary disease and the risk for ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*, 20: 525-531.

28. Stoclin A, Rotolo F, Hicheri Y, Mons M, Chachaty E, Gachot B, Pignon JP, Wartelle M, Blot F. (2020) Ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections in intensive care unit cancer patients: a retrospective 12-year study on 3388 prospectively monitored patients. *Support Care Cancer*, 28: 193-200.

29. Forel JM, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, Jaber S, Arnal JM, Fathallah M, Auquier P, Roch A, Azoulay E, Papazian L. (2012) Ventilator-associated

pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care*, 16: R65.

30. Cook A, Norwood S, Berne J. (2010) Ventilator-associated pneumonia is more common and of less consequence in trauma patients compared with other critically ill patients. *J Trauma*, 69: 1083-1091.

31. Fumagalli J, Panigada M, Klompas M, Berra L. (2022) Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients. *Curr Opin Crit Care*, 28: 74-82.

32. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, Decruyenaere J, Clec'h C, Azoulay E, Benoit D, Outcomerea Study Group. (2011) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 184: 1133-1139.

33. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. (1993) Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*, 94: 281-288.

34. Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJM. (2011) Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med*, 39: 2736-2742.

35. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, Hanisch EW, Klarin B, Koeman M, Krueger WA, Lacherade JC, Lorente L, Memish ZA, Morrow LE, Nardi G, van Nieuwenhoven CA, O'Keefe GE, Nakos G, Scannapieco FA, Seguin P, Staudinger T, Topeli A, Ferrer M, Bonten MJM. (2013) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*, 13: 665-671.

36. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH, VAP Outcomes Scientific Advisory Group. (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*, 122: 2115-2121.
37. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. (2012) Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 33: 250-256.
38. Zolfaghari PS, Wyncoll DL. (2011) The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 15: 310.
39. Konrad F, Schreiber T, Brecht-Kraus D, Georgieff M. (1994) Mucociliary transport in ICU patients. *Chest*, 105: 237-241.
40. de Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, Rosselló J, Palomar M, Planas M. (1995) Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 152: 1028-1033.
41. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam Mahomed A, Philips JJ. (1999) The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J*, 13: 546-551.
42. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, Craven DE, Roberts PR, Arroliga AC, Hubmayr RD, Restrepo MI, Auger WR, Schinner R, NASCENT Investigation Group. (2008) Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA*, 300: 805-813.
43. Takigawa K, Fujita J, Negayama K, Yamagishi Y, Yamaji Y, Ouchi K, Yamada K, Abe M, Nakazawa T, Kawanishi K. (1993) Nosocomial outbreak of *Pseudomonas cepacia* respiratory infection in immunocompromised patients associated with contaminated nebulizer devices. *Kansenshogaku Zasshi*, 67:1115-1125.

44. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, Boyce JM, WHO Global Patient Safety Challenge, World Alliance for Patient Safety. (2006) Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis*, 6: 641-652.
45. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti Vidal A. (1988) Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest*, 93: 318-324.
46. Kollef MH. (1993) Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA*, 270: 1965-1970.
47. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, Spina G, Armaganidis A, Rello J, EU-VAP Study Investigators. (2014) Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Crit Care Med*, 42: 601-609.
48. Dananche C, Vanhems P, Machut A, Aupee M, Bervas C, L'Heriteau F, Lepape A, Lucet JC, Stoeckel V, Timsit JF, Berger-Carbonne A, Savey A, Benet T, Healthcare-Associated Infections (HAIs) Surveillance Network of ICUs (Réseau REA-Raisin). (2018) Trends of incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients admitted to French ICUs between 2007 and 2014. *Crit Care Med*, 46: 869-877.
49. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*, 129: 433-440.
50. Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, Bif S, Bombino M, Patroniti N, Bisi L, Peri AM, Pesenti A, Gori A, Alagna L. (2017) Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence, etiology, and impact on patients' outcome. *Crit Care Med*, 45: 1726-1733.

51. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M. (1993) Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med*, 19: 256-264.
52. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. (1996) Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical care populations. *Am J Respir Crit Care Med*, 153: 158-162.
53. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. (1995) Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 152: 137-141.
54. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. (1986) Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*, 133: 792-796.
55. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. (1992) A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med*, 93: 135-142.
56. Guzmán-Herrador B, Díaz Molina C, Farouk Allam M, Fernández-Crehuet Navajas R. (2016) Independent risk factors associated with hospital-acquired pneumonia in an adult ICU: 4-year prospective cohort study in a university reference hospital. *J Public Health (Oxf.)*, 38: 378-383.
57. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Ismail Tan MAT, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M, Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators. (2013) Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med*, 39: 910-918.

58. Khan R, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Rishu AH, Balkhy H, El-Saed A, Arabi YM. (2016) The impact of onset time on the isolated pathogens and outcomes in ventilator associated pneumonia. *J Infect Public Health*, 9: 161-171.
59. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, Niederman MS, Rello J, EU-VAP Study Investigators. (2013) Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med*, 39: 672-681.
60. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. (2013) Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*, 58: 1220-1225.
61. Luyt CE, Hekimian G, Koulenti D, Chastre J. (2018) Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*, 24: 332-338.
62. Huang Y, Jiao Y, Zhang J, Xu J, Cheng Q, Li Y, Liang S, Li H, Gong J, Zhu Y, Song L, Rong Z, Liu B, Jie Z, Sun S, Li P, Wang G, Qu J, Infection Assembly of Shanghai Respiratory Society. (2018) Microbial etiology and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia: a multicenter retrospective study in Shanghai. *Clin Infect Dis*, 67: S146-S152.
63. Shah PM. (2001) *Staphylococcus aureus* in lower respiratory infections: Clinical relevance of antimicrobial resistance. *Semin Respir Infect*, 16: 196-202.
64. Denis JB, Lehingue S, Pauly V, Cassir N, Gannier M, Leone M, Daviet F, Coifard B, Baron S, Guervilly C, Forel JM, Roch A, Papazian L. (2019) Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and mortality in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Infect Control*, 47: 1059-1064.

65. Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, So TM, Yasin RM, Hsueh PR, Carlos CC, Hsu LY, Buntaran L, Lalitha MK, Kim MJ, Choi JY, Kim SI, Ko KS, Kang CI, Peck KR, Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. (2011) High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med*, 184: 1409-1417.
66. Perez A, Gato E, Perez-Llarena J, Fernandez-Cuenca F, Gude MJ, Oviano M, Pachon ME, Garnacho J, Gonzalez V, Pascual A, Cisneros JM, Bou G. (2019) High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother*, 74: 1244-1252.
67. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, Antonelli M, Welte T, Clair B, Ostermann H, Calbo E, Torres A, Menichetti F, Schramm GE, Menon V. (2015) An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care*, 19: 219.
68. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Hernandez C, Gonzalez J, de la Bellacasa J, de Anta J, Rodriguez R-R. (1996) Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*, 84: 760-771.
69. Delisle MS, Williamson DR, Albert M, Perreault MM, Jiang X, Day AG, Heyland DK. (2011) Impact of *Candida* species on clinical outcomes in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Can Respir J*, 18: 131-136.
70. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, Lagrou K, Verweij PE, Van de Veerdonk FL, Gommers D, Spronk P, Bergmans D, Hoedemaekers A, Andrinopoulou ER, van den Berg C, Jufermans NP, Hodiament CJ, Vonk AG, Depuydt P, Boelens J, Wauters J, Dutch-Belgian Mycosis study group. (2018) Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*, 6: 782-792.

71. Rouzé A, Lemaitre E, Martin-Loeches I, Pova P, Diaz E, Nyga R, Torres A, Metzeldar M, Du Cheyron D, Lambiotte F, Tamion F, Labruyere M, Geronimi CB, Luyt CE, Nyunga M, Pouly O, Thille AW, Megarbane B, Saade A, Magira E, Llitjos JF, Ioannidou I, Pierre A, Reignier J, Garot D, Kreitmann L, Baudel JL, Voiriot G, Plantefeve G, Morawiec E, Asfar P, Boyer A, Mekontso-Dessap A, Makris D, Vinsonneau C, Floch PE, Marois C, Ceccato A, Artigas A, Gaudet A, Nora D, Cornu M, Duhamel A, Labreuche J, Nseir S, the coVAPid study group. (2022) Invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with SARS-CoV-2 or influenza pneumonia: a European multicenter comparative cohort study. *Crit Care*, 26: 11.
72. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, Manichanh C, Molyneaux PL, Paredes R, Pérez Brocal V, Ponomarenko J, Sethi S, Dorca J, Monsó E. (2017) The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J*, 49: 1602086.
73. Peleg AY, Hooper DC. (2010) Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*, 362: 1804-1813.
74. Maurice NM, Bedi B, Sadikot RT. (2018) *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: host response and clinical implications in lung infections. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 58: 428-439.
75. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. (2022) *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: evolution of antimicrobial resistance and implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med*, 43: 191-218.
76. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. (2015) The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist Updat*, 21-22: 41-59.
77. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R, Pennisi MA, Bello G, Antonelli M. (2013) Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*, 39: 682-692.

78. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outtersson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. (2018) Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 18: 318-327.

79. Rello J, Kalwaje Eshwara V, Lagunes L, Alves J, Wunderink RG, Conway-Morris A, Rojas JN, Alp E, Zhang Z. (2019) A global priority list of the TOP TEN resistant Microorganisms (TOTEM) study at intensive care: a prioritization exercise based on multi-criteria decision analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 38: 319-323.

80. Chastre J, Luyt CE. (2016) Does this patient have VAP? *Intensive Care Med*, 42: 1159-1163.

81. Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. (1972) Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med*, 77: 701-706.

82. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-HAI-ICU-protocol.pdf>
Megnyitás: 2022.04.10.

83. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. (2004) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*, 350: 451-458.

84. Pova P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, Gili G, Goma G, Berlanga E, Espasa M, Goncalves E, Torres A, Artigas A. (2016) Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Ann Intensive Care*, 6: 32.

85. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. (2020) Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*, 46: 888-906.
86. Fagon JY, Chastre J, Wolf M, Gervais C, Parer –Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenailon A. (2000) Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 132: 621-630.
87. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJZ. (2014) Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*, 10: CD006482.
88. Thomas LC, Gidding HF, Ginn AN, Olma T, Iredell J. (2007) Development of a real-time *Staphylococcus aureus* and MRSA (SAM-) PCR for routine blood culture. *J Microbiol Methods*, 68: 296-302.
89. Gadsby NJ, McHugh MP, Forbes C, MacKenzie L, Hamilton SKD, Griffith DM, Templeton KE. (2019) Comparison of Unyvero P55 Pneumonia Cartridge, in-house PCR and culture for the identification of respiratory pathogens and antibiotic resistance in bronchoalveolar lavage fluids in the critical care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 38: 1171-1178.
90. Kunze N, Moerer O, Steinmetz N, Schulze MH, Quintel M, Perl T. (2015) Point-of-care multiplex PCR promises short turnaround times for microbial testing in hospital-acquired pneumonia – an observational pilot study in critical ill patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 14: 33.
91. Papan C, Meyer-Buehn M, Laniado G, Nicolai T, Griese M, Huebner J. (2018) Assessment of the multiplex PCR-based assay Unyvero pneumonia application for detection of bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in children and neonates. *Infection*, 46: 189-196.

92. Klompas M. (2012) Eight initiatives that misleadingly lower ventilator-associated pneumonia rates. *Am J Infect Control*, 40: 408-410.
93. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR, Lee G, Maragakis LL, Powell K, Priebe GP, Speck K, Yokoe DS, Berenholtz SM. (2022) Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 43: 687-713.
94. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, Mekontso-Dessap A, Schreiber A, Azoulay E, Mercat A, Demoule A, Lemiale V, Pesenti A, Riviello ED, Mauri T, Mancebo J, Brochard L, Burns K. (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 45: 563-572.
95. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. (2017) Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 7: CD004104.
96. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, Ryu MJ, Saskin R, Wunsch H, da Costa BR, Scales DC. (2020) Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 324: 57-67.
97. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade MC, Khoo TM, Alias A, Wong YL, Mukhopadhyay A, McArthur C, Seppelt I, Webb SA, Green M, Bailey MJ; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. (2018) Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: a multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med*, 46: 850-859.

98. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, Byrum D, Carson SS, Devlin JW, Engel HJ, Esbrook CL, Hargett KD, Harmon L, Hielsberg C, Jackson JC, Kelly TL, Kumar V, Millner L, Morse A, Perme CS, Posa PJ, Puntillo KA, Schweickert WD, Stollings JL, Tan A, D'Agostino McGowan L, Ely EW. (2019) Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med*, 47: 3-14.
99. Hsieh SJ, Otusanya O, Gershengorn HB, Hope AA, Dayton C, Levi D, Garcia M, Prince D, Mills M, Fein D, Colman S, Gong MN. (2019) Staged implementation of Awakening and Breathing, Coordination, Delirium Monitoring and Management, and Early Mobilization bundle improves patient outcomes and reduces hospital costs. *Crit Care Med*, 47: 885-893.
100. Saint S, Greene MT, Fowler KE, Ratz D, Patel PK, Meddings J, Krein SL. (2019) What US hospitals are currently doing to prevent common device-associated infections: results from a national survey. *BMJ Qual Saf*, 28: 741-749.
101. Wang L, Li X, Yang Z, Tang X, Yuan Q, Deng L, Sun X. (2016) Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*, 8; CD009946.
102. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. (2020) Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*, 12: CD008367.
103. Sozkes S, Sozkes S. (2021) Use of toothbrushing in conjunction with chlorhexidine for preventing ventilator-associated pneumonia: A random-effect meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Dent Hyg*. doi: 10.1111/idh.12560.
104. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. (2014) Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 174: 751-761.

105. Klompas M, Li L, Kleinman K, Szumita PM, Massaro AF. (2016) Associations between ventilator bundle components and outcomes. *JAMA Intern Med*, 176: 1277-1283.
106. Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, Vogelaers D, Blot S. (2018) Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive Care Med*, 44: 1017-1026.
107. Santacruz CA, Pereira AJ, Celis E, Vincent JL. (2019) Which multicenter randomized controlled trials in critical care medicine have shown reduced mortality? A systematic review. *Crit Care Med*, 47: 1680-1691.
108. Plantinga NL, de Smet AMGA, Oostdijk EAN, de Jonge E, Camus C, Krueger WA, Bergmans D, Reitsma JB, Bonten MJM. (2018) Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 24: 505-513.
109. Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, Pecoraro V, Montrucchio G, D'Amico R. (2021) Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD000022.
110. Pozuelo-Carrascosa DP, Herráiz-Adillo Á, Alvarez-Bueno C, Añón JM, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I. (2020) Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: an overview of systematic reviews and an updated meta-analysis. *Eur Respir Rev*, 29: 190107.
111. Philippart F, Gaudry S, Quinquis L, Lau N, Ouanes I, Touati S, Nguyen JC, Branger C, Faibis F, Mastouri M, Forceville X, Abroug F, Ricard JD, Grabar S, Misset B; TOP-Cuff Study Group. (2015) Randomized intubation with polyurethane or conical cuffs to prevent pneumonia in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 191: 637-645.

112. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, Craven DE, Roberts PR, Arroliga AC, Hubmayr RD, Restrepo MI, Auger WR, Schinner R; NASCENT Investigation Group. (2008) Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA*, 300: 805-813.

113. Chorath K, Hoang A, Rajasekaran K, Moreira A. (2021) Association of early vs late tracheostomy placement with pneumonia and ventilator days in critically ill patients: a meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 147: 450-459.

114. Dat VQ, Minh Yen L, Thi Loan H, Dinh Phu V, Thien Binh N, Geskus RB, Khanh Trinh DH, Hoang Mai NT, Hoan Phu N, Huong Lan NP, Phuong Thuy T, Vu Trung N, Trung Cap N, Tuyet Trinh D, Thi Hoa N, Thi Thu Van N, Luan VTT, Quynh Nhu TT, Bao Long H, Thanh Ha NT, Thi Thanh Van N, Campbell J, Ahmadnia E, Kestelyn E, Wyncoll D, Thwaites GE, Van Hao N, Chien LT, Van Kinh N, Vinh Chau NV, van Doorn HR, Thwaites CL, Nadjm B. (2022) Effectiveness of continuous endotracheal cuff pressure control for the prevention of ventilator-associated respiratory infections: an open-label randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 74: 1795-1803.

115. Letvin A, Kremer P, Silver PC, Samih N, Reed-Watts P, Kollef MH. (2018) Frequent versus infrequent monitoring of endotracheal tube cuff pressures. *Respir Care*, 63: 495-501.

116. Han J, Liu Y. (2010) Effect of ventilator circuit changes on ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*, 55: 467-474.

117. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. (2010) Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 38: 2222-2228.

118. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC, Keus F, Guttormsen AB, Bendel S, Borthwick M, Lange T, Rasmussen BS, Siegemund M,

Bundgaard H, Elkmann T, Jensen JV, Nielsen RD, Liboriussen L, Bestle MH, Elkjær JM, Palmqvist DF, Bäcklund M, Laake JH, Bådstøløkken PM, Grönlund J, Breum O, Walli A, Winding R, Iversen S, Jarnvig IL, White JO, Brand B, Madsen MB, Quist L, Thornberg KJ, Møller A, Wiis J, Granholm A, Anthon CT, Meyhoff TS, Hjortrup PB, Aagaard SR, Andreasen JB, Sørensen CA, Haure P, Hauge J, Hollinger A, Scheuzger J, Tuchscherer D, Vuilliminet T, Takala J, Jakob SM, Vang ML, Pælestik KB, Andersen KLD, van der Horst ICC, Dieperink W, Fjølner J, Kjer CKW, Sølling C, Sølling CG, Karttunen J, Morgan MPG, Sjøbø B, Engstrøm J, Agerholm-Larsen B, Møller MH; SUP-ICU trial group. (2018) Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med*, 379: 2199-2208.

119. Vonberg RP, Eckmanns T, Welte T, Gastmeier P. (2006) Impact of the suctioning system (open vs. closed) on the incidence of ventilation-associated pneumonia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*, 32:1329-1335.

120. Siempos II, Vardakas KZ, Falagas ME. (2008) Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth*, 100: 299-306.

121. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 122: 262-268.

122. Barbier F, Luyt CE. (2016) Understanding resistance. *Intensive Care Med*, 42: 2080-2083.

123. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. (2014) Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*, 18: 480.

124. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, Boulain T, Ivanyi Z, János G, Garot D, Koura F, Zakynthinos E, Dimopoulos G, Torres A, Danker W, Montgomery AB. (2017) A randomized trial of the amikacin fosfomycin inhalation

system for the adjunctive therapy of Gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS trial. *Chest*, 151: 1239-1246.

125. Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. (2015) Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 19: 150.

126. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. (2015) The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*, 43: 527-533.

127. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. (2022) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*, 28: 521-547.

128. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. (2021) Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*, 72: e169-e183.

129. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. (2022) Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Clin Infect Dis*, 74: 2089-2114.

130. Miwa T, Lizza B, Burnham J, Honda H, Kollef M. (2022) How to use new antibiotics in the therapy of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*, 35: 140-148.

131. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, Lodise TP, Naas T, Niki Y, Paterson DL, Portsmouth S, Torre-Cisneros J, Toyozumi K, Wunderink RG, Nagata TD. (2021) Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*, 21: 226-240.
132. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*, 290: 2588-2598.
133. Gurjar M. (2015) Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care*, 3: 3.
134. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, Benito N, Grau S. (2019) Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev*, 32: e00031-19.
135. Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA, Langer M, Regazzi M. (2010) Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest*, 138: 1333-1339.
136. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. (2005) Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*, 11: 115-121.
137. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, Hamida CB, Chaari A, Rekik N, Bouaziz M. (2007) Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med*, 33: 1162-1167.

138. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, Giacobbe DR, Viscoli C, Giamarellou H, Karaiskos I, Kaye D, Mouton JW, Tam VH, Thamlikitkul V, Wunderink RG, Li J, Nation RL, Kaye KS. (2019) International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*, 39: 10-39.

139. Cisneros JM, Rosso-Fernández CM, Roca-Oporto C, De Pascale G, Jiménez-Jorge S, Fernández-Hinojosa E, Matthaiou DK, Ramírez P, Díaz-Miguel RO, Estella A, Antonelli M, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J; Magic Bullet Working Group WP1. (2019) Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. *Crit Care*, 23: 383.

140. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, Timsit JF, Wunderink RG, Bruno CJ, Huntington JA, Lin G, Yu B, Butterson JR, Rhee EG. (2019) Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 19: 1299-1311.

141. Caro L, Nicolau DP, De Waele JJ, Kuti JL, Larson KB, Gadzicki E, Yu B, Zeng Z, Adedoyin A, Rhee EG. (2020) Lung penetration, bronchopulmonary pharmacokinetic/pharmacodynamic profile and safety of 3 g of ceftolozane/tazobactam administered to ventilated, critically ill patients with pneumonia. *J Antimicrob Chemother*, 75: 1546-1553.

142. Gallagher JC, Satlin MJ, Elabor A, Saraiya N, McCreary EK, Molnar E, El-Beyrouy C, Jones BM, Dixit D, Heil EL, Claeys KC, Hiles J, Vyas NM, Bland CM, Suh J, Biason K, McCoy D, King MA, Richards L, Harrington N, Guo Y, Chaudhry S, Lu X, Yu D.

(2018) Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicenter study. *Open Forum Infect Dis*, 5: S709-S710.

143. Escolà-Vergé L, Pigrau C, Los-Arcos I, Arévalo Á, Viñado B, Company D, Larrosa N, Nuvials X, Ferrer R, Len O, Almirante B. (2018) Ceftolozane/tazobactam for the treatment of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection*, 46: 461-468.

144. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241597906> Megnyitás: 2022.04.10.

145. Sax H, Allegranzi B, Uçkay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. (2007) 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect*, 67: 9-21.

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

147. Bassetti M, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Righi E, Tascini C, Menichetti F, Mastroianni CM, Tumbarello M, Grossi P, Artioli S, Carannante N, Cipriani L, Coletto D, Russo A, Digaetano M, Losito AR, Peghin M, Capone A, Nicolè S, Vena A; CEFTABUSE Study Group. (2019) Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience. *Int J Antimicrob Agents*, 53: 408-415.

148. Edwards IR, Aronson JK. (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356: 1255-1259.

149. Khwaja A. (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 120: c179-c184.

150. Morris AC, Hay AW, Swann DG, Everingham K, McCulloch C, McNulty J, Brooks O, Laurenson IF, Cook B, Walsh TS. (2011) Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: impact of implementing a care bundle. *Crit Care Med*, 39: 2218-2224.
151. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, Arias-Rivera S, García R, Gordo F, Añón JM, Jam-Gatell R, Vázquez-Calatayud M, Agra Y. (2018) Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The multimodal approach of the Spanish ICU "Pneumonia Zero" program. *Crit Care Med*, 46: 181-188.
152. Youngquist P, Carroll M, Farber M, Macy D, Madrid P, Ronning J, Susag A. (2007) Implementing a ventilator bundle in a community hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, 33: 219-225.
153. Baxter AD, Allan J, Bedard J, Malone-Tucker S, Slivar S, Langill M, Perreault M, Jansen O. (2005) Adherence to simple and effective measures reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Can J Anaesth*, 52: 535-541.
154. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, Le Corre B, Mourvillier B, Regnier B, Porcher R, Wolff M, Lucet JC. (2010) Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis*, 51: 1115-1122.
155. Yang CW, Yen ZS, McGowan JE, Chen HC, Chiang WC, Mancini ME, Soar J, Lai MS, Ma MH. (2012) A systematic review of retention of adult advanced life support knowledge and skills in healthcare providers. *Resuscitation*, 83: 1055-1060.
156. Almarhabi M, Cornish J, Lee G. (2021) The effectiveness of educational interventions on trauma intensive care unit nurses' competence: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs*, 64: 102931.

157. Souza, R.C.S., Siqueira, E.M.P., Meira, L., Araujo, G.L., Bersaneti, M.D.R. (2020) Retaining knowledge of external ventricular drain by nursing professionals. *Rev Cuid*, 11: e784.
158. Labeau SO, Rello J, Dimopoulos G, Lipman J, Sarikaya A, Oztürk C, Vandijck DM, Vogelaers D, Vandewoude K, Blot SI, EVIDENCE Research Team. (2016) The value of e-learning for the prevention of healthcare-associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 37: 1052-1059.
159. Day T, Wainwright SP, Wilson-Barnett J. (2001) An evaluation of a teaching intervention to improve the practice of endotracheal suctioning in intensive care units. *J Clin Nurs*, 10: 682-696.
160. Murugiah UR, Ramoo V, Jamaluddin MFH, Yahya A, Baharudin AA, Abu H, Thinagaran RRR. (2021) Knowledge acquisition and retention among nurses after an educational intervention on endotracheal cuff pressure. *Nurs Crit Care*, 26: 363-371.
161. Ellington LE, Becerra R, Mallma G, Tantaleán da Fieno J, Nair D, Onchiri F, Nielsen KR. (2020) Knowledge acquisition and retention after a high flow training programme in Peru: a quasi-experimental single group pre-post design. *BMJ Open*, 10: e035125.
162. Gilhooly D, Green SA, McCann C, Black N, Moonesinghe SR. (2019) Barriers and facilitators to the successful development, implementation and evaluation of care bundles in acute care in hospital: a scoping review. *Implement Sci*, 14: 47.
163. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. (2014) ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*, 20: 1-55.

164. Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, Harris AD, Kuhar DT, Moody J, Aureden K, Huang SS, Maragakis LL, Yokoe DS; Society for Healthcare Epidemiology of America. (2014) Strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 35: 772-796.
165. Maertens B, Lin F, Chen Y, Rello J, Lathyris D, Blot S. (2022) Effectiveness of continuous cuff pressure control in preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*, 50: 1430-1439.
166. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. (2009) Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*, 35: 9-29.
167. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. (2011) Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 11: 845-854.
168. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. (2016) Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*, 10: CD008367.
169. Blot S. (2021) Antiseptic mouthwash, the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway, and hospital mortality: a hypothesis generating review. *Intensive Care Med*, 47: 28-38.
170. Blot S, Labeau SO, Dale CM. (2022) Why it's time to abandon antiseptic mouthwashes. *Intensive Crit Care Nurs*, 70: 103196.
171. Dale CM, Rose L, Carbone S, Pinto R, Smith OM, Burry L, Fan E, Amaral ACK, McCredie VA, Scales DC, Cuthbertson BH. (2021) Effect of oral chlorhexidine de-adoption and implementation of an oral care bundle on mortality for mechanically

ventilated patients in the intensive care unit (CHORAL): a multi-center stepped wedge cluster-randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 47: 1295-1302.

172. Klompas M. (2010) Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance. *Am J Infect Control*, 38: 237-239.

173. Stevens JP, Kachniarz B, Wright SB, Gillis J, Talmor D, Clardy P, Howell MD. (2014) When policy gets it right: variability in U.S. hospitals' diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*, 42: 497-503.

174. Lehotsky Á, Morvai J, Szilágyi L, Bánsághi S, Benkó A, Haidegger T. (2017) A kézhigiénés technika vizsgálata elektronikus ellenőrző berendezés segítségével 26 magyarországi betegellátó intézményben [Hand hygiene technique assessment using electronic equipment in 26 Hungarian healthcare institutions]. *Orv Hetil*, 158: 1143-1148.

175. Lehotsky Á, Szilágyi L, Ferenci T, Kovács L, Pethes R, Wéber G, Haidegger T. (2015) Quantitative impact of direct, personal feedback on hand hygiene technique. *J Hosp Infect*, 91: 81-84.

176. Németh IAK, Nádor C, Szilágyi L, Lehotsky Á, Haidegger T. (2022) Establishing a learning model for correct hand hygiene technique in a NICU. *J Clin Med*, 11: 4276.

177. Feith HJ, Lehotsky Á, Gézsi A, Lukács JÁ, Gradvohl E, Falus A. (2021) Egészségpedagógiai tapasztalatok a gyermekek kézmosásának oktatásában; higiénés nevelés a világjárványban [Education of hand hygiene in children during the pandemia]. *Orv Hetil*, 162: 1842-1847.

178. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. (2011) Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 377: 228-241.

179. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, Richardus JH, Behrendt MD, Vos MC, van Beeck EF. (2010) Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31: 283-294.
180. Pires D, Tartari E, Bellissimo-Rodrigues F, Pittet D. (2017) Why language matters: a tour through hand hygiene literature. *Antimicrob Resist Infect Control*, 6: 65.
181. Lydon S, Power M, McSharry J, Byrne M, Madden C, Squires JE, O'Connor P. (2017) Interventions to Improve Hand Hygiene Compliance in the ICU: A Systematic Review. *Crit Care Med*, 45: e1165-e1172.
182. Price L, MacDonald J, Gozdzielewska L, Howe T, Flowers P, Shepherd L, Watt Y, Reilly J. (2018) Interventions to improve healthcare workers' hand hygiene compliance: A systematic review of systematic reviews. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 39: 1449-1456.
183. Lotfinejad N, Peters A, Tartari E, Fankhauser-Rodriguez C, Pires D, Pittet D. (2021) Hand hygiene in health care: 20 years of ongoing advances and perspectives. *Lancet Infect Dis*, 21: e209-e221.
184. Haidar G, Philips NJ, Shields RK, Snyder D, Cheng S, Potoski BA, Doi Y, Hao B, Press EG, Cooper VS, Clancy CJ, Nguyen MH. (2017) Ceftolozane-Tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: clinical effectiveness and evolution of resistance. *Clin Infect Dis*, 65: 110-120.
185. Gatti M, Giannella M, Raschi E, Viale P, De Ponti F. (2021) Ceftolozane/tazobactam exposure in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: a PK/PD approach to tailor dosing. *J Antimicrob Chemother*, 76: 199-205.
186. Navarrete-Rouco ME, Luque S, Sorlí L, Benítez-Cano A, Roberts JA, Grau S. (2022) Therapeutic drug monitoring and prolonged infusions of ceftolozane/tazobactam for

MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 47: 561-566.

187. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Nikita D, Michalopoulos A. (2010) Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*, 35: 194-199.

188. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. (2013) Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 57: 2326-2332.

189. Puzniak L, Dillon R, Palmer T, Collings H, Enstone A. (2021) Real-world use of ceftolozane/tazobactam: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*, 10: 68.

190. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, Puzniak LA, File TM, Olson S, Dhar S, Bonomo RA, Perez F. (2020) Ceftolozane/tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, 71: 304-310.

191. Vena A, Giacobbe DR, Mussini C, Cattelan A, Bassetti M; Ceftabuse Study Group. (2020) Clinical efficacy of ceftolozane-tazobactam versus other active agents for the treatment of bacteremia and nosocomial pneumonia due to drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, 71: 1799-1801.

192. Hakeam HA, Askar G, Al Sulaiman K, Mansour R, Al Qahtani MM, Abbara D, Aldhayyan N, Dyab N, Afaneh L, Islami M, Al Duhailib Z. (2022) Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia using ceftolozane-tazobactam-based or colistin-based antibiotic regimens: A multicenter retrospective study. *J Infect Public Health*, 15: 1081-1088.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1.A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

I. **Mogyoródi Bence**, Dunai Erzsébet, Gál János, Iványi Zsolt

Ventilator-associated pneumonia and the importance of education of ICU nurses on prevention - Preliminary results

INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 8: 4 pp. 147-151.
(2016)

Szaccikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q3

II. **Mogyoródi Bence**, Skultéti Dalma, Mezőcsáti Melinda, Dunai Erzsébet, Magyar Petra, Hermann Csaba, Gál János, Hauser Balázs, Iványi Zsolt D

Effect of an educational intervention on compliance with care bundle items to prevent ventilator-associated pneumonia

INTENSIVE AND CRITICAL CARE NURSING 75 Paper: 103342, 9 p. (2023)

Szaccikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Critical Care Nursing SJR indikátor: D1

IF: 4,235

III. **Mogyoródi B**, Szabó M, Dunai E, Mester B, Hermann Cs, Gál J, Iványi Zs

Azonnali visszajelző rendszer bevezetése a kézhigiéné gyakorlatába intenzív osztályon

[Implementation of immediate feedback system into hand hygiene practice in the intensive care unit]

ORVOSI HETILAP 160: 49 pp. 1957-1962. (2019)

Szaccikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q3

IF: 0,497

IV. **Mogyoródi Bence**, Csékó András B, Hermann Csaba, Gál János, Iványi Zsolt D
Ceftolozane/tazobactam versus colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

SCIENTIFIC REPORTS 12: 1 Paper: 4455, 10 p. (2022)

Szaccikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Multidisciplinary SJR indikátor: D1

IF: 4,997

10.2.A disszertációtól független közlemények

Varga T¹, **Mogyoródi B**¹, Bago AG, Cservenak M, Domokos D, Renner E, Gallatz K,
Usdin TB, Palkovits M, Dobolyi Árpád

Paralemniscal TIP39 is induced in rat dams and may participate in maternal functions

BRAIN STRUCTURE & FUNCTION 217: 2 pp. 323-335. (2012)

Szaccikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

¹Megosztott első szerzők

IF: 7,837

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Iványi Zsolt Dánielnek**, aki bevezetett az aneszteziológia és intenzív terápia, valamint a kutatási munka rejtelmeibe, ezáltal az orvosi munkám végzéséhez meghatározó szemléletet adva. Hálásan köszönöm a tudományos és a klinikai munkámhoz nyújtott támogatását és rengeteg segítségét.

Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Gál Jánosnak**, a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika igazgatójának, hogy kutatómunkámat lehetővé tette és ahhoz minden segítséget megadott.

A vizsgálataim lebonyolításában résztvevő kollégák és társszerzők: **dr. Hauser Balázs, dr. Hermann Csaba, dr. Szabó Marcell, dr. Csékö András, Dunai Erzsébet és Mester Bianka** segítségével a jelen értekezéshez nélkülözhetetlen volt, melyért külön köszönettel tartozom.

Köszönöm a **Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika összes dolgozójának, orvosoknak és ápolóknak** egyaránt, a munkám során nyújtott rengeteg segítséget.

Köszönettel tartozom **Szüleimnek és Testvéremnek**, hogy egész életemben mellettem állnak és támogatnak.

Köszönöm **Feleségemnek és Kisfiaiimnak, Marcellnek és Vincének**, hogy mindig mellettem állnak és hatalmas erőt adnak a hétköznapiakban.