

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

Doktori tézisek

**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

## 1. BEVEZETÉS

A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás (ventilator-associated pneumonia, VAP) és a következményes szepszis az ITO mortalitás vezető halálakai közt szerepel. Incidenciája az utóbbi évtizedekben a megelőzésére tett törekvések ellenére nem csökkent. Bizonyos prevenciók intézkedéseket együttesen alkalmazva csökkenthető lehet a VAP előfordulása, ugyanakkor a “VAP csomagok” elemeire vonatkozóan nincs konszenzus. A modern infekciókontroll alappilléreinek tekinthető kézhigiéné egy jellemzően alkalmazott elem. Emellett az egyes intézkedéseknek a gyakorlatba való bevezetéséről is nőnek ismereteink, azonban a leghatékonyabb módszer nem volt egyértelműen meghatározható egy közelmúltbeli közlemény alapján.

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. Nemzetközi szervezetek az antimikrobiális

rezisztenciát az emberiséget fenyegető 3 leghalálosabb veszély közé sorolják, mely ellen sürgős fellépés szükséges. Az utóbbi években több antibiotikum került kifejlesztésre a multirezisztens patogénekekkel szemben, ezek egyike a ceftolozán/tazobaktám (C/T). Ugyanakkor az antibiotikum hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó további klinikai tapasztalatok szükségesek a rizikó-haszon arány pontosabb becslésére.

A fentiek alapján a VAP megelőzése, illetve hatékony kezelése napjaink kutatásainak kiemelt fontosságú területe.

## **2. CÉLKITŰZÉS**

- Kutatásaink során felmértük a szakdolgozói oktatás és prevenciós intézkedéscsomag implementációjának hatását a VAP incidenciájára és kórokozó spektrumára, valamint a szakdolgozói compliance-re.
- Fel kívántuk mérni továbbá a prevenció egyes elemeihez való compliance időbeli változását is,

ezáltal jellemezve a szakdolgozói oktatást követő készségmegőrzést.

- Célul tűztük ki a kézfertőtlenítési technika és a kézhigiénés compliance szakmacsoportonkénti vizsgálatát elektronikus visszajelzés adásának tükrében.
- Összehasonlítottuk az XDR *Pseudomonas aeruginosa* okozta VAP esetek ceftolozán/tazobaktám és colistin terápiáját. Meg kívántuk határozni, hogy mely prediktorok függenek össze a klinikai gyógyulási rátával.

### **3. MÓDSZEREK**

A kitűzött célok eléréséhez obszervációs vizsgálatokat folytattunk a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikáján.

#### **3.1. A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás esetdefiníciója**

A VAP eseteket a következők alapján azonosítottuk: legalább 48 órát meghaladó invazív gépi lélegeztetést követően kialakult új vagy progresszív infiltrátum, melyet

légtúti infekció klinikai tünetei kísérik, és kórokozó szignifikáns csíraszámokban igazolható alsó légúti mikrobiológiai mintából. A VAP incidenciájának számolásánál a képlet:  $(\text{VAP epizódok száma} / \text{lélegeztetési napok száma}) * 1000$ .

### 3.2. A prevenció program

A „VAP csomag” bevezetése során használt stratégiai elemek az együttműködés kialakítása, oktatás, és audit voltak. A prevenció intézkedéscsomag elemeit részletezi az 1. táblázat. A továbbképzésekre 2015. júliusában, majd a második vizsgálatunkban 2020. júniusában került sor.

*1. táblázat A szakdolgozói oktatás során bevezetett prevenció intézkedéscsomag elemei*

Megelőző intézkedés	Az intézkedés részletezése
Kézhygiéne	A kézhygiéne 5 momentumára alapítva
Szájhygiéne	Szájpolgás 0,12% klórhxidinnel 12 óránként legalább egyszer
Cuff nyomás kontroll	Értéke 20-25 vízcmm tartományban 12 óránként legalább egyszer
A betegágy fejjégének megemelése	Napközben 30-45° szögben megültetés Éjszaka anti-Trendelenburg helyzet
Aszeptikus leszívás és lézókör kezelés	Steril kesztyű és steril leszívó katéter A kondenzvíz elfolyásának biztosítása

### 3.3. A compliance vizsgálata

A kézhygiénehez, aszeptikus endotrachealis leszíváshoz és lézókör kezeléshez, valamint a betegágy fejjégének

megemeléséhez való compliance-t a gold standardnak számító direkt obszervációs módszerrel mértük és a következő képlet alapján számítottuk ki: compliance (%) = szakszerűen kivitelezett megelőző tevékenység / az összes megfigyelt, megelőző tevékenységet indikáló események száma. A szájhigiéne és az intermittáló cuff nyomás kontroll esetében megfelelőnek tekintettük a compliance-t, ha egy műszak alatt a szájápolás és a cuff nyomás kontroll legalább egy epizódja rögzítésre került a lázlapon. A prevenció intézkedésekhez való compliance-t a 2015. évben az oktatást megelőzően és azt követően, míg a 2020-2021. évben az oktatást megelőzően, valamint azt követően 3 és 12 hónappal mértük fel.

### **3.4. 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 kézfertőtlenítést nem megfelelőnek értékelte a rendszer 95% alatti lefedettség esetén.

### **3.5. Statisztikai megfontolások**

Normál eloszlás esetén az átlagot és a standard deviációt mutattuk be, összehasonlításhoz Student-féle kétmintás t-próbát használtunk. Nem normál eloszlás esetén az adatokat a mediánnal és interkvartilis tartománnyal jellemeztük, az összehasonlítást Mann-Whitney U teszttel, Kruskal-Wallis-próbával és Dunn-féle post hoc teszttel végeztük. A diszkrét változók közötti kapcsolatot Fisher-féle egzakt teszttel vagy  $\chi^2$ -próbával vizsgáltuk. Minden esetben  $p < 0,05$  szignifikancia határt határoztunk meg.

## **4. EREDMÉNYEK**

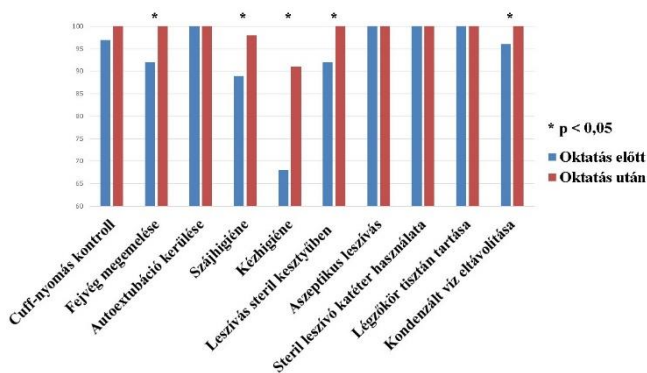
### **4.1. A szakdolgozói oktatás jelentősége a VAP megelőzésében**

#### *4.1.1. A compliance változása a szakdolgozói továbbképzést követően*

A tanulmányban a 2015. januártól 2015. júniusig tartó pre-  
implementációs időszakban 275, míg a 2015. júliustól

2015. decemberig tartó poszt-implementációs időszakban 260 beteg összehasonlító analízisét, valamint a compliance időszakonkénti vizsgálatát végeztük el.

A compliance szignifikáns javulását tapasztaltuk a betegágy fejtégének megemelése, a szájhigiéne, a kézhigiéne, steril kesztyűben végzett endotrachealis leszívás, valamint a légzőköri kondenzált víz eltávolítása tekintetében (1. ábra).



1. ábra  
A prevenció intézkedéscsomag elemeihez való compliance az egyes vizsgálati időszakokban.  $\chi^2$  teszt.

#### 4.1.2. A VAP esetek epidemiológiájának jellemzése

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 VAP előfordulásának relatív kockázata 44%-kal csökkent (95% CI -0,4-0,97).

#### *4.1.3. A VAP esetek mikrobiológiája*

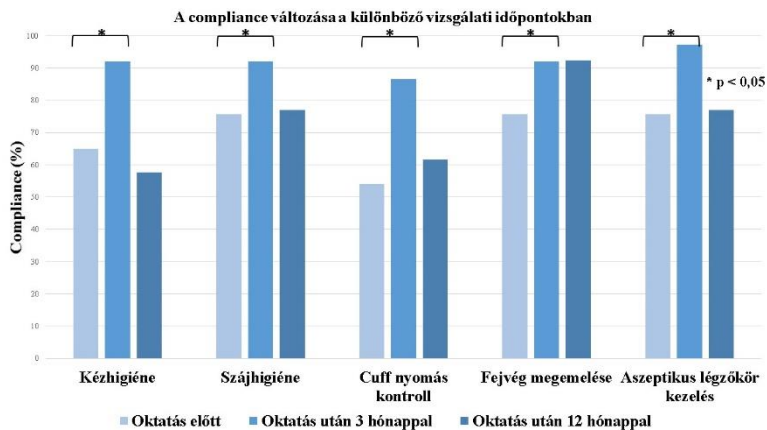
A poszt-implementációs időszakban a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* és *Stenotrophomonas maltophilia* okozta VAP előfordulása csökkent, míg az *Acinetobacter baumannii* okozta VAP előfordulása nőtt. *Enterobacterales* kórokozók az oktatás előtt összesen 6 esetben, míg az oktatás után összesen 3 esetben fordultak elő szintén tendenciózus csökkenést mutatva.

## **4.2. A VAP megelőzéséhez való compliance fenntarthatóságának vizsgálata**

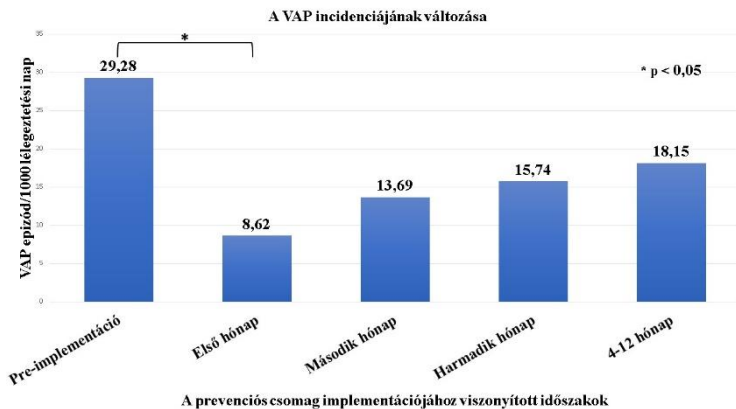
### *4.2.1. A prevenció intézkedésekhez való compliance alakulása*

Az oktatást követően 3 hónappal végzett felméréskor az első vizsgálatunkhoz hasonlóan mindegyik prevenció intézkedéshez javult a compliance. A betegágy fejtégének megemeléséhez magas compliance-t mutatott az oktatást

követően 12 hónappal végzett felmérés is, ugyanakkor a másik 4 intézkedést tekintve a pre-implementációs időszakban tapasztalt értékre csökkent vissza (2. ábra).



2. ábra  
A compliance változása a vizsgálati időpontokban.  $\chi^2$  tesz.



3. ábra  
A lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás (VAP) incidenciájának változása.  $\chi^2$  tesz.

## 2. 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; IRRT = (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*

### 4.2.2. A VAP incidenciája és rizikója

Az oktatást követő első hónapban egy azonnali, jelentős csökkenés volt megfigyelhető a VAP előfordulásában (29,28/1000 lélegeztetési napról 8,62/1000 lélegeztetési napra,  $p = 0,03$ ), majd az utánkövetés 12 hónapja során egy lassú és folyamatos emelkedés volt tapasztalható (3.

ábra). A prevenció intézkedéscsomag a VAP előfordulását 59%-kal csökkentette, és a férfi nem szignifikáns összefüggést mutatott a VAP előfordulásával (2. táblázat).

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

#### *4.3.1. A kézfertőtlenítés technikája*

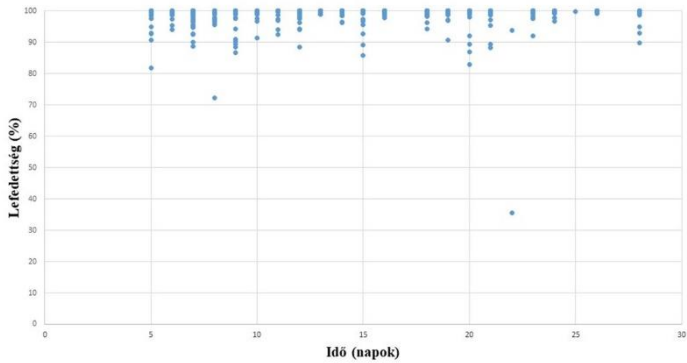
Az elektronikus visszajelző rendszerrel összesen 604 mérést rögzítettünk. Az eredményeket a 3. táblázatban és a 4. ábrán tüntettük fel.

#### *4.3.2. A kézhigiéne compliance-e*

A kézhigiéne compliance-értékét 162 megfigyelés alapján számítottuk ki és átlagosan 60,49%-nak adódott (4. táblázat). Az orvosok és ápolók közötti különbség statisztikailag nem szignifikáns ( $p = 0,26$ ).

#### **3. táblázat A visszajelző rendszerrel megfelelőnek és nem megfelelőnek mért kézbedörzsölések összehasonlítása**

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%

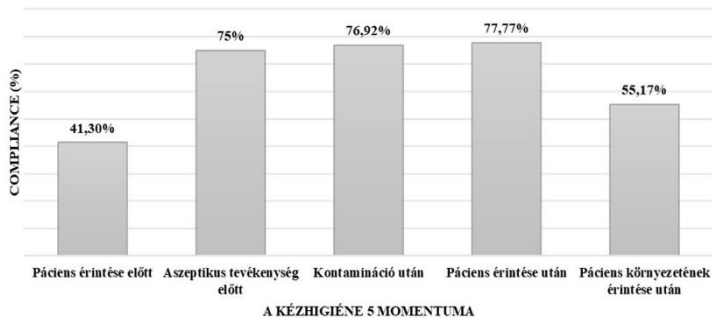


4. ábra  
A lefedettség szórásdiagramja.

**4. 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%

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



5. ábra

*A direkt obszerváció eredményei a kézhigiéne 5 momentuma alapján.*

#### **4.4. XDR *Pseudomonas aeruginosa* okozta VAP ceftolozán/tazobaktámmal vagy colistinnel történő kezelésének összehasonlítása**

##### *4.4.1. A populáció és az antibiotikum terápia jellemzése*

A vizsgálat során 51 beteg adatait értékeltük, akik közül 18 került a ceftolozán/tazobaktám (C/T) csoportba, míg 33 a colistin (CMS) csoportba. A populációra legjellemzőbb demográfiai adatok, akut állapotsúlyossági mutatók, valamint a társbetegségek nem különböztek szignifikánsan a CMS és C/T csoportok között.

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. 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.

#### *4.4.2. Kimenettel*

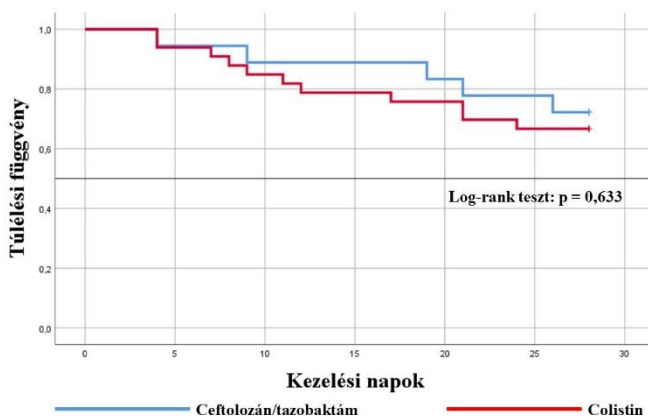
Klinikai gyógyulást a C/T csoportban 13 esetben (72,2%), a CMS csoportban 10 esetben (30,3%) tapasztaltunk (OR 5,98, 95% CI 1,67-21,31,  $p = 0,007$ ). A klinikai gyógyulás rátája nem különbözött a standard (66,7%,  $n = 6$ ) és a nagy (77,8%,  $n = 7$ ) dózisú C/T terápiában részesült betegek között ( $p = 0,50$ ). A többváltozós logisztikus regressziós analízissel vizsgált változók közül (életkor, Charlson komorbiditási mutató, APACHE II pontszám, polimikrobás infekció és folyamatos vesepótló kezelés) végül csak az alkalmazott antibiotikum terápia és az

életkor maradtak a modellben. Ezek összefüggését a klinikai gyógyulási rátával mutatja az 5. táblázat.

**5. 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



6. ábra

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

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). A Kaplan-Meier eljárással készített túlélési függvényről leolvasható, hogy a C/T-mal



kezelt betegeket túlélése tendenciózusan jobb volt (6. ábra), ugyanakkor a log-rank teszt eredménye nem mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést ( $p = 0,63$ ).

#### 4.4.3. 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 6. táblázat foglalja össze. Akut vesekárosodás szignifikánsan gyakrabban fordult elő a CMS csoportban ( $n = 16, 48,5\%$ ), mint a C/T csoportban ( $n = 2, 11,1\%$ ,  $p = 0,01$ ).

#### 6. 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

<sup>a</sup> $\chi^2$  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 <sup>a</sup>
Hasmenés	7 (21,2%)	2 (11,1%)	0,46 <sup>a</sup>
Hányás	10 (30,3%)	2 (11,1%)	0,17 <sup>a</sup>
Pitvarfibrilláció	8 (24,2%)	3 (16,7%)	0,72 <sup>a</sup>
Erythema	5 (15,2%)	1 (5,5%)	0,40 <sup>a</sup>
Vesekárosodás	16 (48,5%)	2 (11,1%)	0,01 <sup>a*</sup>
Emelkedett szérum ASAT	6 (18,2%)	4 (22,2%)	0,72 <sup>a</sup>
Emelkedett szérum ALAT	8 (24,2%)	5 (27,8%)	1,00 <sup>a</sup>
Emelkedett szérum GGT	11 (33,3%)	3 (16,7%)	0,32 <sup>a</sup>
Emelkedett ALP	8 (24,2%)	1 (5,5%)	0,13 <sup>a</sup>

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Munkacsoportunk Magyarországon elsőként megállapította, hogy a VAP intézkedéscsomag implementációja javítja a prevenciós intézkedésekhez való compliance-t, valamint alacsonyabb VAP incidenciát és rizikót eredményez.
2. Eredményeink az ápolás dependens intézkedések fontosságát, valamint a multidiszciplináris megközelítés és az oktatás szerepét hangsúlyozzák.
3. Elsőként vizsgáltuk az oktatást követő készségmegőrzés tendenciáját a VAP-ra irányuló megelőző intézkedések tekintetében. Vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy ismétlődő oktatási alkalom 12 hónapon belül lehet indokolt.
4. A kézhigiénés gyakorlat felmérése felhívta a figyelmet az orvosi munkakörrel társuló alacsony kézhigiénés compliance-re, valamint a kézfertőtlenítés elmaradására a beteg érintése előtt, illetve a beteg környezetének érintése után.
5. Az azonnali, vizuális visszajelzésre vonatkozóan eredményeink a kéziszkenner-technológiának a

kézhigiéne megfelelő minőségének elérésében és fenntartásában lehetséges szerepére utalhatnak.

6. Munkacsoportunk Magyarországon elsőként megállapította, hogy a ceftolozán/tazobaktám a colistinnel összehasonlítva az XDR *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.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 6.1. 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) 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) 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) 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) Scopus - Multidisciplinary SJR indikátor: D1

**IF: 4,997**

### **6.2. A disszertációtól független közlemények**

Varga T<sup>1</sup>, **Mogyoródi B**<sup>1</sup>, 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)

<sup>1</sup>Megosztott első szerzők

**IF: 7,837**