

Centrális vénás kanülökhöz köthető
véráramfertőzések kialakulását befolyásoló
nem-antibiotikum gyógyszerek

Dr. Ittész Balázs

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Témavezető: Dr Bártai István

Programvezető: Dr. Kerényi Monika

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Szekeres Júlia



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet
Pécs, 2020

I. Bevezetés

A kórházi fertőzések egyik súlyos formája a centrális vénás kanülhöz kötött véráramfertőzés (Central Line Associated Bloodstream Infection, CLABSI). A modern terápia egyre szélesebb területén nélkülözhetetlen a centrális vénás kanülök használata. Nélkülük elképzelhetetlen az intenzív terápia, parenterális táplálás, malignus betegségek és vesepótló kezelések egy része. A hazai felhasználásról nincsenek pontos adataink, de alkalmazásuk nagyságrendjét mutatja, hogy az Egyesült Királyságban évente kb. 200.000 centrális vénás kanült használnak, az Egyesült Államokban több mint 5 milliót.

A CLABSI előfordulása a különböző betegcsoportokban 9 – 26% között mozog. Ezer katéter napra számított incidenciája 0,4–24 között változik a beteg populációtól, az ellátó országtól, és a megelőzési stratégiáktól függően. Kialakulása jelentősen növeli a mortalitást, amivel 7 – 56% között kell számolni az irodalmi adatok alapján. Az ellátás költségeit is jelentősen megemeli.

Az összes kórházi fertőzés közül ennek kezelése a legdrágább, akár a 45000 dollárt is elérheti. A kanülökhöz kötött fertőzéseknél a kórokozó származhat a betegből (endogén infekció) vagy a környezetéből (exogén infekció). A vénás kanülök behelyezésekor megszakad a bőr védelmi rendszere. Kórokozók a beavatkozáskor is kerülhetnek a mélyebb szövetekbe, de a szúrcsatorna is behatolási kaput jelent. A kanülhöz kötött infúzió és az infúziós szerelék kontaminálódhat elkészítése során, az infúzió cseréjekor, valamint bólus gyógyszer adásakor. A szervezetben levő fertőző gócból hematogén úton is eljuthat a kórokozó a kanülhöz. Amikor a fertőző ágens eléri a katéter felszínét, és azon meg tud tapadni, szaporodni kezd. A szaporulat tagjai összetapadnak, majd biofilmet képeznek. A biofilm az antibiotikumok számára nehezen átjárható, a kolóniát alkotó bakteriális sejtek metabolikus aktivitása széles eltéréseket mutathat az aktívaktól a nyugvó sejtekig, ezért ezek kezelése nehéz és hosszadalmas lehet, amelynek végén a kanül eltávolítása jelenthet megoldást. Újabban kísérleteznek in situ a kanülhöz kötött infekciók kezelésével a kanült megtartva, ugyanis a betegek kanülálható vénáinak száma véges, ami különösen hosszú használat mellett, már több alkalommal kanülált beteg esetén lehet igen hasznos.

A centrál vénás kanülhöz köthető véráramfertőzések leggyakoribb kórokozói a Gram-pozitív baktériumok közül a koaguláz-negatív staphylococcusok (CNS) 34.1%; enterococcusok 16%; *Staphylococcus aureus* 9.9%, a Gram-negatív baktériumok közül a *Klebsiella* spp. 5.8%; enterobacterek 3.9%; *Pseudomonas aeruginosa* 3.1%;

E.scherichia coli 2.7%; *Acinetobacter* spp. 2.2%. A *Candida* 11.8%-ban, míg egyéb kórokozók a fertőzések 10.5%-ban voltak jelen.

Intravénás gyógyszereink kontaminálódhatnak elkészítésük során. Osztályokon és aneszteziológiai munkahelyeken vizsgálva ennek előfordulása 5 – 44% között mozog. Az üveg ampullák kinyitásakor üvegdarabkák kerülnek az oldatba a rajta levő baktériumokkal együtt. A növekedésüket segítő gyógyszerbe kerülve súlyos fertőzések forrásai lehetnek, míg azok az intravénás szerek, amik gátolják szaporodásukat, biztonságosak ebből a szempontból. Az aneszteziológiai gyakorlatban vannak gyógyszerek (atropin, glikopirrolát, eferit) amiket a napi műtői program elején felszívunk a betegbiztonság érdekében, mivel használatukra haladéktalanul szükség lehet. Ezek jelentős részét felhasználatlanul dobjuk el a nap végén, ami jelentős költségnövekedés forrása.

A CLABSI esetén fokozottan igaz az állítás, jobb megelőzni, mint kezelni. A megelőzésnek több lehetősége ismert. Egyik legfontosabb eleme a személyzet folyamatos oktatása, a kéz higiénia szigorú betartása. A gyógyszerek, infúziók elkészítésénél a szabályok betartása, a kanülök rendszeres, megfelelő kezelése, ellenőrzése.

A CLABSI kialakulását befolyásolja többek között a katéter anyaga (PVC, teflon, poliuretán, ezüst vagy antibiotikum impregnálás), a kezelt egyéb betegségei (diabetes), tápláltsági állapot, életkor, a kanül rögzítése.

A CLABSI megelőzésének egyik sokat vizsgált módja a kanül lumenének lezárása antibakteriális hatású szerrel a kezelések között. Az antibiotikumok közül leggyakrabban a gentamicin, tobramycin, minocycline, cefotaxime, vancomycin, és cefazolin hatását vizsgálták. Az antibiotikumok folyamatos alkalmazása mindig felveti a rezisztencia kialakulásának lehetőségét. Ennek elkerülésére más, antibakteriális hatással bíró nem-antibiotikumokat is használnak. A leggyakrabban használt anyagok: heparin, citrát, etanol, taurolidin, metilén kék, parabének egyedül és kombinációkban. Alkalmazásuk csökkentette a CLABSI kialakulását, de kielégítő megoldást egyik használata se hozott.

II. Célkitűzések

- 1/ Meghatározni egyetemi általános intenzív osztályon a fecskendők kontaminációjának gyakoriságát.
- 2/ Meghatározni, melyik gyógyszerek támogatják, melyek gátolják a kontaminálódott baktériumok növekedését.
- 3/ Meghatározni, mik a leggyakoribb kontamináló baktériumok intenzív osztályon betegség mellett használt fecskendőkből.
- 4/ Meghatározni, van-e összefüggés a fecskendőkből izolált baktériumok és a betegek hemokultúrájából kitenyésztett kórokozók között.
- 5/ Vizsgálni a baktériumok növekedését atropinban.
- 6/ Vizsgálni a baktériumok növekedését glikopirrolátban.
- 7/ Vizsgálni a baktériumok növekedését amiodaronban.
- 8/ Meghatározni az amiodaron MIC értékét.

III. Anyag és módszer

Baktériumok izolálása intenzív osztályon használt fecskendőkből

Összesen 155, intenzív osztályos használatban levő 50 mL-es fecskendőt gyűjtöttünk. Az infúziók 14 – 72 óráig voltak használatban. A személyzetet nem világosítottuk fel a vizsgálatról. A laborban a fecskendőkből 1 – 1 cseppet szélesztettünk agar, és eozin-metilénkék agarra. 24 és 48 órás, 37°C-os inkubálást követően a baktériumokat standard mikrobiológiai módszerekkel azonosítottuk, meghatároztuk antibiotikum érzékenységüket. A fecskendőkből izolált baktériumokat összehasonlítottuk a vizsgálat alatt a betegek hemokultúráiból kitenyésztett törzsekkel antibiotikum érzékenység és RAPD-PCR módszerrel.

A fecskendőben adott gyógyszerek amiodaron 12 mg mL⁻¹, furozemid 1 mg mL⁻¹, noradrenalin 60 µg mL⁻¹, adrenalin 60 µg mL⁻¹, bupivacain 0.125%, sufentanil 1 µg mL⁻¹, metoprolol 0,1 mg mL⁻¹, inzulin 1 egység mL⁻¹, propofol 2%, kálium klorid 20 mg mL⁻¹ és morfin 1 mg mL⁻¹ voltak.

Felhasznált gyógyszerek, infúziók, táptalajok

Atropin, glikopirrolát és amiodaron baktériumok növekedését befolyásoló hatásának vizsgálata.

Vizsgált anyagok

- atropin-szulfát, (Atropine Sulphate Injection BP®, B. Braun Melsungen AG, Berlin, Németország, 600 µg mL⁻¹);
- glikopirrolát-bromid (Robinul®, Anpharm, Croydon, UK, 200 µg mL⁻¹);
- amiodaron-hidroklorid (Cordaron®, Sanofi Aventis, Budapest, Hungary, 50 mg mL⁻¹);
- glucose 5% (Glucose B. Braun 50 mg/ml oldatos infúzió, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Németország),
- nátrium klorid 0.9% (Nátrium-klorid 0,9% Fresenius oldatos infúzió, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Németország)
- Mueller-Hinton agar (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Franciaország)
- eosin-metilénkék táptalaj (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Franciaország)

Vizsgált baktérium törzsek

Laboratóriumi referencia törzsek

Staphylococcus aureus ATCC (American Type Culture Collection) 23923,
Staphylococcus epidermidis ATCC 35984
Escherichia coli ATCC 25922,
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853,
Klebsiella pneumoniae ATCC13883.

Klinikai izolátumok

S. epidermidis
metallo-béta-laktamáz termelő (MBL) *P. aeruginosa*,
meticillin rezisztens *S. aureus* (MRSA),
extended spektrumú beta-laktamázt termelő (ESBL) *E. coli*,
extended spektrumú beta-laktamázt termelő (ESBL) *K. pneumoniae*,
multirezisztens *Acinetobacter baumannii* (MACI)

Baktériumok növekedésének vizsgálata atropin, glikopirrolát és amiodaronban

Mueller-Hinton folyékony táptalajt oltottunk be a vizsgált törzsekkel, majd éjszakán át inkubáltuk 37°C-on. A tenyészeteket fiziológiás sóoldattal 0,5 McFarland denzitásra állítottuk be. Ez $1,5 - 3 \times 10^8 \text{ mL}^{-1}$ telepképző egységet (colony forming unit, cfu) jelent. Minden törzset tovább hígítottunk fiziológiás sóoldatban. Az átlagos kiindulási csíraszám $10^3 - 10^4 \text{ cfu mL}^{-1}$ volt. A csöveket szobahőn tartottuk. Keveréseket (vortex) követően azonnal, majd 15, 45, 60 perc, 2, 3, 4, 6, 12, vagy 24 óra múlva a csövekből 10 μL -t vettünk és szélesztettünk Mueller-Hinton agar táptalajra, amit 24 órán keresztül 37°C-on inkubáltuk. A telepeket megszámoltuk, az eredményeket átlag $\pm$ SD formában értékeltük.

Kontrollként 5%-os glukózban és folyékony Mueller-Hinton táptalajban is néztük a baktériumok növekedését. Az atropin, glikopirrolát, amiodaron ampullák és a kontrollként használt oldatok sterilítási tesztjét is elvégeztük 24 és 48 órás 37°C-on történt inkubálással.

Minden gyógyszernél három parallelt végeztünk.

Az amiodaron minimális gátló koncentrációjának (MIC) meghatározása

A "Clinical and Laboratory Standards Institute" által javasolt módszert módosítottuk, hogy a gyártó által javasolt, 5%-os glukózban hígított amiodaron MIC értékét határozhassuk meg. A törzseket Mueller-Hinton agaron tenyésztettük, majd fiziológiás sóoldatban McFarland 0.5-re állítottuk be. Az amiodaront 96 lyukú lemezekben 5% glukózzal hígítottuk, majd további hígítást követően $10\ \mu\text{L}$ $\sim 5 \times 10^4$ cfu-t tartalmazó baktérium szuszpenziót adtunk hozzá. A lemezeket 37°C -on 24 óráig inkubáltuk. A bakteriosztatikus vagy baktericid koncentráció meghatározásához minden lyukból $10\ \mu\text{L}$ -t szélesztettünk Mueller-Hinton agarra.

Statisztikai analízis.

A statisztikai elemzéshez variancia analízist használtunk, Scheffé teszttel kiegészítve. $P < 0.05$ értéket vettünk szignifikánsnak.

IV. Eredmények

Baktériumok izolálása intenzív osztályon használt fecskendőkből

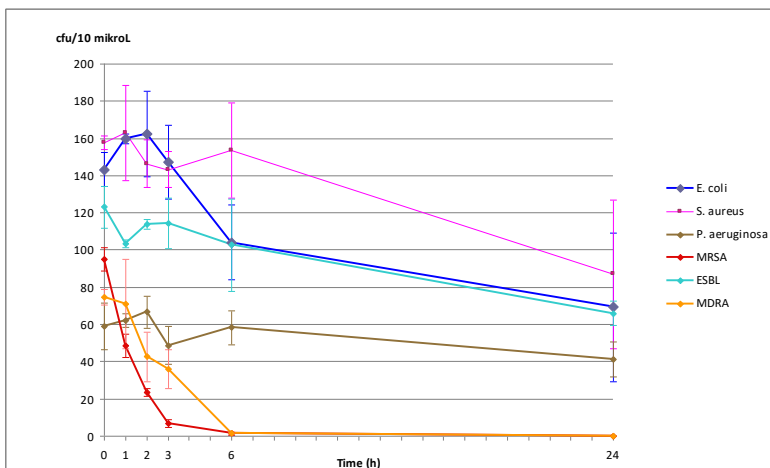
Az összes, betegágy mellett elkészített fecskendőre és infúziós szerelékre (amiodaron 12 mg mL^{-1} , furozemid 1 mg mL^{-1} , noradrenalin $60 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$, adrenalin $60 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$, bupivacain 0.125% , sufentanil $1 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$, metoprolol $0,1 \text{ mg mL}^{-1}$, inzulin 1 egység mL^{-1} , propofol 2% , kálium klorid 20 mg mL^{-1} , morfin 1 mg mL^{-1}) vonatkozó kontamináció 16% -volt. A kitenyészett baktériumok 78% -a *P. aeruginosa*, a többi *A. baumannii* és koaguláz negatív staphylococcus volt. Az amiodaront, kálium kloridot, vagy morfint tartalmazó fecskendőkből nem tudtunk baktériumokat kimutatni. A legtöbb kontaminációt az inzulinos fecskendők között találtuk. Az esetek 46% -ban ugyanaz a baktérium tenyésztett ki a hemokultúrából, mint a betegnél használt fecskendőkből.

Atropin-szulfát hatása a baktériumok növekedésére szobahőmérsékleten

A tesztelt ampullák sterilek voltak, Mueller-Hinton táptalajban a vizsgált törzsek jó növekedést mutattak.

A *S. aureus*, *E. coli* ESBL és *P. aeruginosa* törzsek növekedésére az atropin nem volt hatással, a csíraszámok nem változtak szignifikánsan. Az MRSA csíraszama szignifikánsan csökkent 2 óra, míg az MACI törzsé 3 óra múlva. A kísérlet végére (24 óras inkubáció szobahőn) az MRSA, és az MACI is elpusztult. Baktérium csíraszám növekedést $0,6 \text{ mg mL}^{-1}$ atropin szulfátban nem tapasztaltunk (1. ábra).

1. ábra. Baktériumok növekedése 600 $\mu\text{g mL}^{-1}$ atropin szulfátban szoba hőmérsékleten



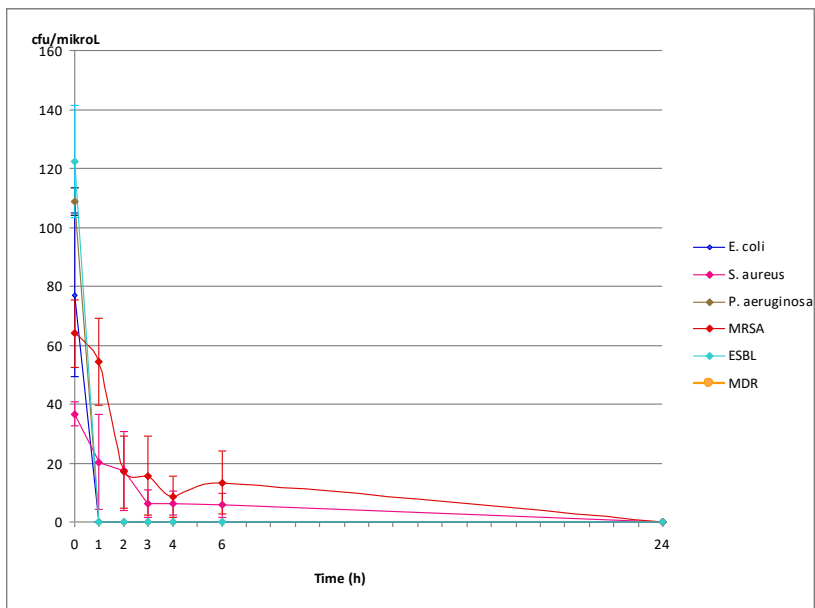
Az *S. aureus*, *E. coli*, ESBL törzsek és *P. aeruginosa* csíraszám nem változott szignifikánsan, míg az MRSA 2 óra múlva, a MACI 3 óra múlva csökkent a kiindulási értékhez képest. Az értékek három mérés átlagát $\pm$ S.D. mutatják. $P < 0,05$.

Glikopirrolát hatása a baktériumok növekedésére szobahőmérsékleten

A tesztelt ampullák sterilek voltak, Mueller-Hinton táptalajban a vizsgált törzsek jó növekedést mutattak.

Az MRSA csíraszám 2 óra után csökkent szignifikánsan, míg az összes többi törzsé már 1 óra után (2. ábra).

2. ábra. Baktériumok növekedése 200 µg mL⁻¹ glikopirrolát bromidban szobahőn



A telepképző egységek száma már 1 óra után szignifikánsan csökkent. Az értékek három mérés átlagát $\pm$ S.D. mutatják. $P < 0,05$.

Baktériumok növekedése amiodaronban szobahőn

Az összes vizsgált törzs növekedett MH táptalajban. A sterilitási kontrol vizsgálatok során nem találtunk baktériumokat az amiodaron és az 5%-os glukóz oldatokban. Az 5%-os glukóz oldatban minden törzs csíraszámja csökkent, de a kísérlet végén (6 óra) is voltak élő baktériumok. Ez a növekedés megfelelt a korábbi közleményben leírtakkal.

Az amiodaron gyorsan ható (1 percen belül) antibakteriális hatást mutatott az ATCC *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* törzsek és a klinikai izolátumok közül a *P. aeruginosa* és az *A. baumannii* esetében. Az ATCC *S. aureus* és a klinikai izolátum *S. epidermidis*, *E. coli* csíraszámja 15, míg a klinikai izolátum ESBL *K. pneumoniae* csíraszámja 45 percen belül esett nullára (1, 2. táblázat). Az összes csíraszám szignifikánsan alacsonyabb

volt amiodaronban 1 és 15 perc után, mint a kiindulási érték, vagy a MH és 5%-os glukóz kontrolban.

1. táblázat. Laboratóriumi baktérium törzsek növekedése 0.6 mg mL⁻¹ amiodaronban

	Növekedés amiodaronban (0.6 mg mL ⁻¹)				
	Laboratóriumi törzsek				
Idő (perc)	<i>S. aureus</i> ATCC 23923	<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883
0	83.6±11	138±14	13±0.6	33.3±1.5	51±1
1	4.6±4.0	5 ± 0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	0

Telepképző egységek száma (cfu) ± SD laboratóriumi törzsek esetén 5% glukózban hígított amiodaronban (0.6 mg mL⁻¹) inkubálva 0, 1, 15, 45, vagy 60 percig szobahőn (20°C). Minden cfu 1 és 15 percnél is szignifikánsan alacsonyabb volt mint a kiindulási érték (0 perc), P<0.05

2. táblázat. Klinikai izolátumok növekedése 0.6 mg mL⁻¹ amiodaronban

Növekedés amiodaronban (0.6 mg mL ⁻¹)					
Klinikai izolátumok					
Idő (perc)	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i> MDR	<i>E. coli</i> ESBL	<i>K. pneumonia</i> ESBL	<i>A. baumannii</i> MDR
0	265 ± 7	93 ± 1	58±4.4	89.6±6	147±4
1	18 ± 3,6	0	3,3±2,1	7,3±4,9	0
15		0	0	0,6±1,1	0
45		0	0	0	0
60		0	0	0	0

Telepképző egységek száma (cfu) ± SD klinikai izolátumok esetén 5% glukózban hígított amiodaronban (0.6 mg /mL⁻¹) inkubálva 0, 1, 15, 45, vagy 60 percig szobahőn (20°C). Minden cfu 1 és 15 percnél is szignifikánsan alacsonyabb volt mint a kiindulási érték (0 perc), P<0.05

Amiodaron MIC értékei

A vizsgált laboratóriumi törzsek és klinikai izolátumok MIC értékei < 0,5 és 32 µg mL⁻¹ között változott. (3, 4. táblázat).

3. táblázat. Laboratóriumi baktérium törzsek MIC értékei amiodaronban

Minimális gátló koncentráció	Baktérium törzs
<0,5 µg mL ⁻¹	<i>S. aureus</i> ATCC 23923
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
0,5 µg mL ⁻¹	<i>E. coli</i> ATCC 25922
32 µg mL ⁻¹	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883

Laboratóriumi (ATCC) baktériumok minimális gátló koncentrációi 5% glukózban hígított amiodaronban.

4. táblázat. Klinikai izolátumok MIC értékei 5% glukózból hígított amiodaronban

Minimális gátló koncentráció	Baktérium törzs
<0.5 µg mL ⁻¹	<i>A. baumannii</i> MDR
	<i>S. epidermidis</i>
	<i>P. aeruginosa</i>
32 µg mL ⁻¹	<i>K. pneumoniae</i> ESBL
	<i>E. coli</i> ESBL

Klinikai izolátumok minimális gátló koncentrációi 5% glukózból hígított amiodaronban.

Az 5% glukózból hígított amiodarone MIC értéke:

<0.5 µg mL⁻¹ az *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* és az *A. baumannii*,

0.5 µg mL⁻¹ az *E. coli* (ATCC 25922),

32 µg mL⁻¹ a *K. pneumoniae* (ATCC13883), a *K. pneumoniae* ESBL és az *E. coli* ESBL törzseknél.

Az *A. baumannii* és *P. aeruginosa* alacsony MIC értékéhez hozzá járulhat, hogy nem fermentáló baktériumok.

A fenti értékek baktericidek a *S. aureus* és *A. baumannii* törzseknél, míg bakteriosztatikusak a többi törzsnél.

V. Megbeszélés

A CLABSI a kórházi kezelés egyik súlyos formája. A centrális vénás kanülök használata az általuk hordozott veszélyek ellenére elkerülhetetlen. Nélkülük elképzelhetetlen az intenzív osztályos terápia, a parenterális kezeléstáplálás, a daganat és vesepótló kezelések egy része.

A CLABSI kialakulásához több tényező vezethet. Megkülönböztetünk intrinsic és extrinsic okokat. Munkám során az extrinsic csoportba tartozó tényezők egy részét vizsgáltam.

Az infúzióban is adható gyógyszerek kontaminációjára vonatkozó több, jelentős szórást mutató közlemény is megjelent. A munkák egy része nem vette figyelembe, hogy a vizsgált gyógyszerek egy része antibakteriális hatású, így ezek a közlemények alacsony kontaminációs értékeket mutattak. Az újabb, osztályon, műtőben, gyűjtött mintákból írt közlemények jelentős veszélyforrásnak tartják a használat közben kontaminálódó intravénás gyógyszereket, a gyakoriságot 5 és 44% közé teszik.

A gyógyszerek kontaminációját vizsgáló közlemények közül korábban mindössze egy foglalkozott intenzív osztályos mintákkal, a gyakoriságot 22% - 44% közöttinek találták. Hat kórházban végezték a szimulációs vizsgálatot, az infúziókat nem csatlakoztatták beteghez, hanem elkészítésük után azonnal 7 napos inkubációt kezdtek 37°C-on és ezt követően értékelték a növekedést. A közleményben nem részletezik a vizsgált gyógyszereket, az infúziók nem voltak beteg közelében, így ezek az eredmények se mutatják a mindennapi gyakorlat közbeni kontaminációt.

Saját közleményünk az első, ahol intenzív osztályon használatban levő fecskendőket gyűjtöttük három hónapon keresztül. Eredményeink azt a kontaminációt mutatják, ami nem csak a gyógyszerek felszívásakor, de hígításuk során, az infúzió összeállításakor és annak a beteghez csatlakoztatásakor bármelyik ponton előfordulhat. A személyzetet nem világosítottuk fel a vizsgálatról, ezért az infúziók elkészítése a megszokott módon történt. A mintákat hosszabb idő alatt gyűjtöttük, így több növér, és több műszak munkájának gyümölcsét értékelhettük. A kontamináció az összes gyógyszert figyelembe véve 16% volt, ami megfelel a korábbi tanulmányok átlagának. Saját vizsgálatunkkor leggyakrabban *P. aeruginosa*-t tudtunk izolálni. Ez eltér a korábbi tanulmányoktól. A különbséget azzal magyarázzuk, hogy eltérően a korábbi vizsgálatoktól, mi közvetlenül az intenzív terápiára szoruló beteg mellől vettük a mintákat.

Vizsgálatunkból kitűnt, hogy egyes gyógyszerek, köztük az amiodaron egyetlen alkalommal se mutatott kontaminációt.

A beteg hemokultúráit összehasonlítva a betegnek adott infúziókból kitenyészett baktériumokkal, RAPD-PCR-rel vizsgálva a telepeket, 46%-os egyezést találtunk.

Az aneszteziológiai gyakorlatban és az intenzív osztályon használt gyógyszereink baktériumok növekedésére gyakorolt hatásáról ismereteink még hiányosak. A kérdés jelentőségére először 1991-ben derült fény. A felszívása közben kontaminálódott propofol több beteg súlyos fertőzését okozta. A mindennap használt atropin és glikopirrolát baktériumokra gyakorolt hatása nem volt ismert. A glikopirrolátot Magyarországon ritkán használjuk, de Nyugat-Európában, Ausztráliában és Észak-Amerikában az aneszteziológiai gyakorlatban izomrelaxáns reverzáláshoz gyakran alkalmazott gyógyszer az atropin helyett, annál kevésbé tachycardializáló hatásának köszönhetően. A hazai napi gyakorlat szerint minden műtői program előtt felszívunk egy atropin ampullát és megtartjuk a program végéig, vagy akár a következő napig.

Eredményeink alapján az infekció kontrol szempontjából ez biztonságos gyakorlat. Atropinban szobahőn nem növekedtek a vizsgált *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, és *A. baumannii* törzsek, míg 2 óra után szignifikánsan csökkent az MRSA és MACI törzsek csíraszama, 24 óra után pedig nem találtunk élő baktériumot az utóbbi két törzsből.

Glikopirrolátban már 1 óra után szignifikánsan csökkent a csíraszám, 24 óra után pedig nem találtunk benne növekedést.

Műtőben az extrinsic véráramfertőzések csökkentésének egyik lehetséges módja, ha minden fel nem használt, de előkészített gyógyszert, infúziót minden beteg után eldobunk és újat készítünk elő. Ennek a gyakorlatnak viszont jelentős költség hatása van. Ha megtartjuk a fel nem használt, a szakma szabályai szerint előkészített gyógyszereket, amikben a kontaminálódott baktériumok nem tudnak szaporodni, akkor jelentős költségeket takaríthatunk meg. Egy ilyen gyógyszer az atropin (több európai országban a glikopirrolát is), amit általános aneszteziológiai gyakorlat szerint a betegbiztonság érdekében minden nap előkészítünk az első beteg előtt. Ritkán kell használnunk, ezért nagy részüket eldobjuk a műszak végén.

Az elmúlt 20 évben több tanulmány foglalkozott a műtétek során fel nem használt gyógyszerek okozta költségekkel. Egy amerikai tanulmány egy éven keresztül nézte a műtőben használt gyógyszerek közül az atracurium, thiopental, szukcinilkolin, propofol, midazolam, és rocuronium felhasználás és a fel nem használt, de előkészített mennyiség arányát. Eredményeik szerint a fenti, előkészített, de fel nem használt gyógyszerek

mennyisége 39 és 71% között változott! Az így kárba veszett gyógyszer az anesztézia teljes gyógyszerkeretének 26%-át tette ki. Egy újabb, 98 műtét gyógyszer felhasználását vizsgáló prospektív tanulmány még rosszabb adatokat szolgáltatott. Az előkészített (fecskendőbe felszívott) adrenalin 95, szukcinilkolin 92, lidokain 92, atropin 81%-a nem került felhasználásra. Ez a teljes gyógyszer költségnek 46%-a volt. A több mint 27 ezer műtétet 2012-ben retrospektíven feldolgozó francia tanulmány szerint az esetek mindössze 7%-ban kapott a beteg atropint, de ők is minden műtéthez előkészítették. Ez a fajta veszteség nemcsak Európát és az USA-t érinti. A 677 műtétet prospektív módon 2017-ben feldolgozó indiai tanulmányban az atropin 37%-a kidobásra került.

A glikopirrolát veszteséget egyetlen tanulmány értékelte, 45%-osnak találták.

Eredményeink alapján az előkészített atropin és glikopirrolát szobahőn legalább 24 órán keresztül nem jelent infekciós veszélyt, hisz a kontaminált baktériumok csíraszama ez idő alatt nem változik, vagy teljesen lecsökken.

Korábbi vizsgálatunk során az eddig nem ismert intenzív osztályos gyógyszer kontaminációt mértük fel, és figyeltünk fel arra, hogy a használatban lévő amiodaron fecskendőkből nem tudtunk baktériumot kitenyészteni. Az elvégzett kísérletekből vált ismertté, hogy az amiodaronnak gyors baktericid hatása van. A vizsgált *P. aeruginosa* és *A. baumannii* törzsek 1 percen belül elpusztultak a klinikai gyakorlatban használt leghígabb koncentrációnál. A *S. aureus*, és *E. coli*, 15 percen belül, míg az ESBL termelő *K. pneumoniae* esetében 45 perc után nem találtunk növekedést.

Irodalmi ismereteink alapján ez az első közlemény ami amiodaron hatását vizsgálja patogén baktériumok, köztük multirezisztens törzsek növekedésére, meghatározta a MIC értékeket és kimutatta a gyors antibakteriális hatást.

Az intravénás amiodaront centrális vénás kanülön keresztül adjuk, gyakran napokig. A centrális vénás kanülok használatának egyik morbiditást, mortalitást és költségeket is növelő szövődménye a véráramfertőzés. Gyakorisága a beteg kora, a kanül behelyezés helye (v. subclavia, v. jugularis vs. v. femoralis) a kanül használatát szükségessé tevő alapbetegség, a kezelés helye (osztály, intenzív osztály, otthon) és a kórházi protokollok betartása alapján 24 eset/1000 kanül nap is lehet. Patomechanizmusában intrinsic és extrinsic tényezők is szerepelhetnek. Az extrinsic út egyik lehetősége a kontaminált infúzió. Eredményeinkből kitűnik, hogy az amiodaron infúzió a klinikai gyakorlatban alkalmazott hígításban sem okozhat véráramfertőzést, mert a kontaminált baktériumokat nagy hígításban is gyorsan, 45 percen belül elpusztítja. A vizsgált klinikai és laboratóriumi törzsekkel szemben MIC értéke alacsony, $<0,5 - 32 \mu\text{g mL}^{-1}$ között van.

Több lehetőség is adott a CLABSI csökkentésére. Egyik az antibakteriális hatású kanülök, kötések használata, oktatás és a higiéniai szabályok betartása.

Egy másik megközelítés szerint antikoagulánsokkal kombinálva, vagy nélkülük antibiotikumokkal zárják le az átmenetileg használaton kívüli kanülöket. A vizsgált antibiotikumok között leggyakrabban a gentamicin, tobramycin, minocyclin, cefotaxim, vancomycin és cefazolin szerepel. Antibiotikumok alkalmazása mindig felveti rezisztens törzsek megjelenésének a lehetőségét. A CLABSI csökkentésére irányuló törekvések egy új vonalát jelenti az antibakteriális hatású, de nem antibiotikumok használata (non-antibiotic), ami kiküszöböli az antibiotikumoknak ellenálló baktériumok megjelenésének lehetőségét is. A vizsgált szerek közt a heparin, citrát, etanol, taurolidin, parabének, és a metilén kék is szerepel egyedül vagy egymással kombinálva. A legtöbb tanulmány a CLABSI csökkentéséről számolt be ezeket alkalmazva, de teljes megoldást egyik anyag se hozott, és károsan befolyásolhatják az alvadási rendszert, fehérje precipitációt okozhatnak, károsíthatják a kanül polimereket és májkárosodáshoz is vezethetnek.

Az amiodaron jól ismert, régóta használt antiaritmiás gyógyszer. Intravénásan adagolva a kezdő dózis 5 mg/kg, a napi teljes mennyiség akár 1,2 g is lehet. Az 1,2 millió µg/24 óra nagyságrendekkel több, mint az amiodaron human patogénnel szembeni MIC értéke (≤ 32 µg/mL), ezért az antibakteriális hatású amiodaron alkalmas lehet katéter lezáró gyógyszernek. Minden esetben javasolt a katétert lezáró folyadék visszaszívása az infúzió ismételt elindítása előtt, de ez a gyakorlatban elmaradhat, vagy nem tökéletes. Amiodaron esetében ennek elmaradásakor is csak a terápiás dózis tört része juthat a keringésbe.

Más, az aneszteziológiában, intenzív terápiában használt gyógyszerről is ismert az eredeti alkalmazásától eltérő hatás, ami kedvezően befolyásolhatja a morbiditást. További vizsgálatok, klinikai tanulmányok szükségesek annak eldöntésére, hogy az amiodaron alkalmas-e a CLABSI megelőzésére..

VI. Új eredmények

1/ Egyetemi, multidiszciplináris intenzív osztályon a betegség melletti fecskendők bakteriális kontaminációja 16%.

2/ Egyetemi, multidiszciplináris intenzív osztályon a betegség melletti fecskendők bakteriális kontaminációját több mint 70%-ban *Pseudomonas aeruginosa* okozza.

3/ Atropin nem támogatja a vizsgált ATCC és klinikai izolátumok növekedését.
(*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*).

4/ Glikopirrolát antibakteriális hatású a vizsgált ATCC baktériumokra és klinikai izolátumokra (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*).

5/ Az amiodaronnak gyors baktericid hatása van a vizsgált ATCC és multirezisztens klinikai izolátumokra (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *S. epidermidis*).

6/ Az amiodaron MIC értéke $<0.5 \mu\text{g mL}^{-1}$ és $32 \mu\text{g mL}^{-1}$ között van a vizsgált törzsek esetében.

VII. Saját közlemények

összes IF: 7,244

A PhD dolgozathoz felhasznált saját közlemények

IF: 6,149

Kerenyi M, Borza Z, Csontos C, **Ittzes B**, Batai I. Impact of medications on bacterial growth in syringes. J Hosp Infect. 2011; 79: 265-6.

IF: 3,393

Ittzes B, Weiling Z, Batai IZ, Krenyi M, Batai I. Atropine and glycopyrrolate do not support bacterial growth - safety and economic considerations. J Clin Anest 2016; 35: 560-3

IF: 1,677

Ittzes B, Szentkirályi E, Szabó Z, Batai IZ, Györfy Ö, Kovács T, Batai I, Kerényi M. Amiodarone that has antibacterial effect against human pathogens may represent a novel catheter lock. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica.

Közlésre elfogadva 2020. március 31.

IF: 1,079

Egyéb saját közlemények

Ghosh S, **Ittzes B**, Bogár L, et al. A comparison of pre-operative nutritional status with post-operative morbidity and mortality in obese esophageal surgery patients. Adv Clin Exp Med 2014;23:763–8.

IF: 1,095

Külföldi kongresszusi absztraktok

Ittzes B, Batai I, Trasy D, Kerenyi M. Bacterial growth from intraoperatively collected non-mesenteric lymph nodes. 2011 Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society, Vancouver, British Columbia, Canada. 2011 május 21 – 24. Anesth Analg 2011; 112: S - 188.

Báta I, **Ittzes B**, Kovacs A, Tarszabó G, Báta IZ, Kerényi M. Norepinephrine may influence the effect of antibiotics. Euroanaesthesia 2015, Berlin május 30 -június 2. Final programme book 10 AP5-6, p. 181.

Báta IZ, **Ittzes B**, Szabo Z, Báta I, Kerényi M. Intravenous dexmedetomidine supports bacterial growth. Euroanaesthesia 2016. London, május 28-30. Final programme book 01AP06-11.

Magyarországi kongresszusi absztraktok

Németh Z, Lantos J, Jancsó G, Lakatos Á, **Ittzes B**, Báta I, Weiling Zs. Intraoperatív intravénás lidokain csökkenti a stresszválaszt tüdőműtétet követően. Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 42. Kongresszusa. Siófok 2014. május 22 - 24. Program, E 20.

Szentkirályi É, Weiling Zs, **Ittzes B**, Báta I, Kerényi M. Metallo-béta-laktamáz termelő *Pseudomonas aeruginosa* törzsek előfordulása intenzív osztályról származó csapvíz mintából hidrogénperoxid gőz fertőtlenítés előtt és után. Magyar Mikrobiológiai Társaság 2014. évi Nagygyűlése. Keszthely, Helikon Szálló. 2014. október 15. - 17.

Ghosh S, Szabó P, Márton S, Jónás A, **Ittzes B**, Bender Zs, Németh Zs, Bogár L. Postoperative cognitive dysfunction following anaesthesia for Caesarean section. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXVIII. Kongresszusa, Eger, 2010 május 13-15.

Ittzes B, Márton S, Vargán V, Kiss T, Báta I. Modern Arkhimédész: Izomrelaxáns (rocuronium-bromid) és specifikus antidótumának (sugammadex) dózis-hatás vizsgálata túlsúlyos betegekben. Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 38. Kongresszusa. Eger 2010. május 13-15.

VIII. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki a PTE KK Orvosi Mikrobiológiai és Immunológiai Intézetének dolgozóinak, ahol a klinikai minták értékelését és az *in vitro* kísérleteket végeztük. Külön köszönöm Dr. Kerényi Monika segítségét. Tanácsai, laboratóriumi munkámhoz nyújtott segítsége nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg.

Köszönettel tartozom a PTE KK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet dolgozóinak, különösen Prof. Dr. Bogár Lajosnak, Dr. Csontos Csabának a betegség melletti munkák elvégzésében nyújtott segítségéért.

Köszönöm témavezetőm, Dr. Bátai István segítségét, folyamatos támogatását munkám során.

Köszönettel tartozom családomnak, barátaimnak, akik erőt adtak a nehézségek leküzdéséhez.