A Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer sebfertőzés és centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés modulok eredményei; a széles-spektrumú béta-laktamáz termelő Klebsiella törzsek által okozott invazív infekciók jelentősége

Doktori értekezés tézisfüzete

Dr. Szilágyi Emese

Semmelweis Egyetem

Patológiai Doktori Iskola

Témavezetők: **Dr. Füzi Miklós egyetemi docens**
Dr. Nagy Károly egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: **Dr. Ongrádi József egyetemi docens**
Dr. Zöllei Éva egyetemi docens

Bíráló bizottság elnöke: **Dr. Cseh Károly egyetemi tanár, MTA doktor**

Bíráló bizottság tagjai: **Dr. Törő Klára egyetemi docens**
Dr. Pásti Gabriella regionális tiszti főorvos, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: **Dr. Ludwig Endre egyetemi tanár**

Szigorlati bizottság tagjai: **Dr. Minárovits János osztályvezető főorvos, DSc**
Dr. Ghidán Ágoston PhD

Budapest

2010

Bevezetés

A nosocomialis fertőzések évtizedek óta jelentős és egyre fokozódó közegészségügyi, terápiás és gazdasági problémát jelentenek. Az esetenként súlyos morbiditással és mortalitással járó nosocomialis fertőzések következtében növekszik a kórházi bennfekvési idő, az antibiotikum felhasználás és az ellátás költsége.

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) szakemberei a különböző európai országokban végzett nosocomialis pont-prevalencia vizsgálatok alapján becsléseket készítettek. Eszerint, 2007-ben az Európai Unió 27 tagállama és 498 millió lakosa körében évente hozzávetőleg 4,5 millió nosocomialis fertőzés fordul elő. A nosocomialis fertőzések által okozott éves halálozás Európában 37 000 körüli és további 110 000 haláleset összefügg a nosocomialis fertőzésekkel. Mindezek éves terhe az európai egészségügyi ellátásra nézve 16 millió többletápolási nap és 7 milliárd Euró.

Napjainkban a betegbiztonság egyik legfontosabb témaköre a nosocomialis fertőzések csökkentése, illetve a multirezisztens kórokozók kialakulásának és terjedésének megelőzése, mely nagy kihívást jelent a modern orvostudomány számára.

A kórházi betegeknél átlagosan 5-10%-os arányban alakul ki nosocomialis fertőzés, ugyanakkor ez az arány akár 25-50% is lehet az intenzív terápiás osztályokon. Az invazív diagnosztikus és terápiás technikák megjelenésével és elterjedésével, az egészségügyi szolgáltatásokat igénybevevők extrém korosztályával (koraszülöttek, geriátriai betegek), az immunhiányos betegek számának növekedésével a kórházban ellátott betegek egyre nagyobb számban váltak fogékonyabbakká a fertőzések iránt.

A kórházi környezet kedvez a multirezisztens baktériumok kialakulásának, szelektálódásának, terjedésük állandó forrása és rezervoárja. A multirezisztens kórokozók által kiváltott fertőzések jelentősége igen nagy, tekintettel a súlyosabb kórformákra, a szűkülő terápiás lehetőségekre, a rosszabb gyógyulási esélyekre és a rendkívül költséges terápiás eljárásokra.

A nosocomialis surveillance-nak, mint az infekciókontroll programok alapelemének, fontos szerepe van a nosocomialis fertőzések megelőzésében, illetve a klinikai kimenetel javításában. Az utóbbi 20 évben a nosocomialis fertőzési arányokat a betegellátás minőségi indikátoraiként is számon tartják.
Megbízható adatok a nosocomialis fertőzések előfordulására vonatkozóan standardizált aktív surveillance működtetése révén nyerhetők.

Az Egyesült Államokban működő Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), a világon elsőként, a múlt század 70-es éveiben folyamatosan vezette be a mai napig fennálló és sikeres Nosocomialis

Surveillance Rendszerét (National Nosocomial Infection Surveillance – NNIS), mely az idők folyamán többször átalakult, illetve új elemekkel gazdagodott. A NNIS és a hozzá illeszkedő tudományos kutatások eredményei alapján határozták meg az aktív fekvőbeteg-ellátó intézményekben keletkező nosocomialis fertőzések standard definícióit, az adatok gyűjtésére szolgáló standard módszereket, a hatékony fertőzés megelőzéshez szükséges struktúrákat és folyamatokat, valamint az adatok elemzési módszereit. A NNIS rendelkezik a legnagyobb adatbázissal, melyeket időközönként közzétesz. A NNIS eredményeit viszonyítási alapként gyakorlatilag az egész világon felhasználják, és számos ország nosocomialis surveillance rendszere a CDC-NNIS definíciókon és módszertanon alapul. Napjainkban a célzott, kritikus területekre összpontosító surveillance-okat alkalmazzák széles körben: műtéteket követő sebfertőzés és intenzív terápiás osztályon végzett eszközhasználattal összefüggő fertőzések monitorozása.

Európában, a 90-es években, Európai Uniós (EU) projektként alakult ki az európai Fertőzés-megelőzési és Nosocomialis Surveillance Program (HELICS – Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance), melynek a NNIS alapján, intenzív terápiás osztályos eszközhasználattal összefüggő fertőzés és sebfertőzés moduljai voltak. A program befejezését követően, 2008-ban, a nosocomialis fertőzések felügyeletét átvette az ECDC.

Az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) Kórházi járványügyi osztályán kidolgozott Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer (NNSR) az Epidemiológiai Felügyeleti Informatikai Rendszer (EFRIR) egyik alrendszereként 2004-ben jött létre. Célja egy országos standardizált, nosocomialis fertőzésekre vonatkozó adatbázis létesítése volt, mely referencia és viszonyítási alapként szolgál a résztvevő kórházak számára. Az NNSR – a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően – a CDC NNIS nosocomialis fertőzések definícióit és surveillance módszertanát alkalmazza.

A hazai nosocomialis surveillance rendszernek a következő moduljai vannak:

- sebfertőzés surveillance,
- felnőtt és neonatális intenzív terápiás osztályok eszközhasználattal összefüggő fertőzései (centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés, lélegeztetéssel összefüggő pneumónia és hólyagkatéterrel összefüggő húgyúti fertőzés),
- teljes kórházra vonatkozó nosocomialis véráramfertőzés surveillance,
- teljes kórházra vonatkozó multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések, valamint
- nosocomialis járványok jelentése.

Az NNSR 2004-ben csatlakozott a HELICS európai surveillance rendszer sebfertőzés surveillance hálózatához, és azóta évente több műtéti típusban adatokat szolgáltat.

A nyolcvanas évek közepén, a NNIS-hez kapcsolódó infekciókontrollal foglalkozó tanulmány (Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control – SENIC) eredményei bizonyították, hogy azokban az aktív fekvőbeteg intézményekben, melyekben szervezett, a nosocomialis surveillance-on alapuló infekciókontroll tevékenység folyt, a nosocomialis fertőzések aránya 5 év alatt 32%-kal csökkent, míg azon kórházak, amelyek nem rendelkeztek infekciókontroll programmal, nem értek el ilyen mérvű csökkenést.

Sok közlemény számol be arról, hogy az országos nosocomialis surveillance hálózat létrehozása és működtetése hozzájárul a nosocomialis fertőzések arányainak csökkentéséhez. Az utóbbi években végzett tanulmányok szerint a nosocomialis surveillance alapú multimodális (többirányú) intervenciók – oktatás, megelőző ajánlások meghatározása, bevezetése, az ajánlások betartásának megfigyelése és mérése, beavatkozás a compliance (helyes gyakorlat követése) növelése érdekében – révén a nosocomialis fertőzések 50-70%-a is megelőzhető.

A centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés gyakori, súlyos és magas letalitású nosocomialis fertőzés. A multimodális intervenciók révén éppen a centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzések megelőzésében érhetők el a legjobb eredmények.

Európában a fertőzések jelentős bakteriális kórokozók rezisztencia viszonyainak megismerésére és nyomon követésére 1999-ben megalakult az Európai Antibiotikum Rezisztencia Surveillance Rendszer (European Antimicrobial Resistance Surveillance System – EARSS) nevű EU-s project, amely 2003 óta 7 kórokozó (*Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae, Pneudomonas aeruginosa*) invazív törzseire vonatkozóan gyűjt országonként antibiotikum érzékenységi adatokat. Az évente közölt adatok az európai antibiotikum rezisztencia alakulásának indikátoraként szolgálnak. Az utóbbi években, az EARSS által közölt adatok alapján megállapítható, hogy egész Európában folyamatosan nő a széles spektrumú béta-laktamáz termelő (ESBL-termelő), az Enterobacteriaceae családba tartozó baktériumok – elsősorban az *Escherichia coli* és *Klebsiella pneumoniae* – törzsek prevalenciája.

Néhány éve ismertté vált, hogy az Enterobacteriaceae családba tartózó speciesek közül a *K. pneumoniae* az a probléma-baktérium, amely – az ESBL-termelésen túl – gyakran további rezisztenciák akvirálásával kiterjedten rezisztenssé (extended drug-resistant – XDR), vagy akár pánrezisztenssé (pandrug-resistant PDR) válhat. Az EARSS 2008-as eredményei szerint, az Enterobacteriaceae törzsek közül Európában – görögországi ITO-kon – a *K. pneumoniae* speciesnek van a legmagasabb 3. generációs cephalosporin rezisztenciája (elsősorban ESBL-termelő), amely 63%, illetve carbapenem rezisztenciája, amely 46%.

Az OEK szervezésében, 2001-ben indult a hazai Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (NBS). Az NBS nyomon követi a klinikai szempontból jelentős bakteriális kórokozók rezisztencia viszonyait és adatokat szolgáltat az EARSS számára is. Az NBS 2003 óta rendelkezik adatokkal az invazív (hemokultúra, liquor) mintákból, illetve a fekvőbeteg-ellátó rendszerből, valamint a járóbeteg-ellátásból származó minták 3. generációs cephalosporinokra rezisztens (elsősorban ESBL-termelő) *K. pneumoniae* törzsek gyakoriságára vonatkozóan. Magyarországon az ESBL-termelő Enterobacteriaceae törzseknek 65-75%-át az ESBL-termelő *K. pneumoniae* törzsek teszik ki.

Az NNSR multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések moduljának eredményei, továbbá az NBS adatai szerint hazánkban a multirezisztens kórokozók közül az MRSA mellett az ESBL-termelő *K .pneumoniae* a legjelentősebb nosocomialis kórokozó. Az ESBL-termelő *K. pneumoniae* törzsek gyakorisága és az általuk okozott sporadikus nosocomialis fertőzések és járványok száma drámai módon emelkedett az elmúlt 5 évben. Az invazív mintákban (vér és liquor) az ESBL-termelő *K. pneumoniae* törzsek aránya az összes *K. pneumoniae* izolátum közül 2003-ban 10% volt. Ez az arány 2008-ban 34%-ra emelkedett. A fekvőbeteg-ellátó intézmények összes mintájára vonatkozóan az ESBL-termelő *K. pneumoniae* aránya az összes *K. pneumoniae* izolátumból 5%-ról 25%-ra emelkedett 2003 és 2008 között, míg a járóbeteg-ellátásban levett mintákra vonatkozóan ugyanebben az időszakban ez az arány 2,5%-ról 5%-ra emelkedett Az ESBL-termelő *K.pneumoniae* járványügyi jelentőségét növeli a gyakori és hosszantartó gastrointestinális kolonizáció – mely sokszor ismeretlen rezervoárként szerepel a kórházakban – valamint a dekolonizáció lehetőségének hiánya.

A hazai ESBL-termelő *K. pneumoniae* törzseknél egyre gyakrabban megjelenő kapcsolt rezisztenciák – fluoroquinolonokra, aminoglikozidokra és sulfonamidokra – tovább szűkítik és nehezítik a terápiás lehetőségeket. Ezért rendkívül fontos, hogy minél alaposabban megismerjük az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP) által okozott invazív fertőzések rizikótényezőit, ezáltal hatékony infekciókontroll politikát folytathassunk a fertőzések megelőzése érdekében. A hazai ESBL-KP okozta véráramfertőzések rizikótényezőit és kimenetelét – összehasonlítva a nem ESBL-KP okozta véráramfertőzésekkel – éppen az említett klinikai és járványügyi jelentősége miatt vizsgáltuk.

Célkitűzések

- A hazai sebfertőzés surveillance leggyakoribb műtéti típusokra vonatkozó adatainak elemzése 2004-2008 között; az országos sebfertőzési arányok összehasonlítása a CDC NNIS és a HELICS sebfertőzés surveillance eredményeivel 2004 és 2006 között.
- A hazai intenzív terápiás osztályos centrális érkatéterrel összefüggő véráram-fertőzések adatainak elemzése 2005-2008 között, illetve a hazai kórházakra jellemző infekciókontroll struktúrák és gyakorlatok összehasonlítása az európai HELICS adatokkal.
- Az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsek által okozott véráramfertőzések rizikótényezőinek és kimenetelének vizsgálata 2005 és 2008 között.
- Az ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsek által okozott nosocomialis járványok epidemiológiai jellemzése 2005 és 2008 között.

Módszerek

Az NNSR standardizált definíciókon és módszertanon alapuló (CDC NNIS), a nosocomialis fertőzések incidenciáját mérő, elektronikus jelentési rendszer. A CDC definíciók és módszertan magyar fordítása elérhető az OEK honlapján (www.oek.hu). A résztvevő kórházak térítésmentesen kapják a programot. Az NNSR adatai a kórházakban kerülnek bevitelre, a rögzítés során az adatok automatikusan az OEK adatbázisába kerülnek. A surveillance-okban való részvétel ideje minimálisan 6 hónap, a multirezisztens kórokozók által kiváltott fertőzések, a nosocomialis véráramfertőzések és járványok jelentése folyamatos. Az OEK Kórházi járványügyi osztálya a kórházak számára rendszeres oktatást szervez a surveillance definíciókról, a módszertanról, a program alkalmazásáról; a résztvevők számára évente egyszer visszacsatolja az eredményeket és megjelenteti az NNSR éves eredményeit az OEK honlapján. Az ismertetésre kerülő elemzések az OEK Kórházi járványügyi osztályán működő NNSR adataiból készültek. Az adatok statisztikai elemzése a SAS 9.1. programcsomag segítségével történt. Szignifikáns eredménynek a $p \leq 0{,}05$ értéket tekintettük.

Sebfertőzés surveillance

A sebfertőzés surveillance műtéti típusok/kategóriák szerint monitorozza a sebfertőzéseket, melyek a CDC-NNIS által meghatározott és kódolt 42 műtéti típusból választhatók. Az NNRS-be a leggyakrabban és legtöbb kórház által választott műtéti típusok (és kódok) a következők voltak: epeműtét (CHOL), császármetszés (CSEC) csípőprotézis (HPRO), sérvműtét (HER), vastagbélműtét (COLO), emlőműtét (MAST),

térdprotézis (KPRO) és vakbélműtét (APPY). A sebfertőzések lehetnek felületesek, mélyek vagy szervi/üregi fertőzések. A választott műtéti kategóriában végzett minden műtétről külön adatlapot kell kitölteni. A NNIS rizikó-index szerint a beteg általános állapota, a műtét bakteriális kontaminációja illetve a műtét időtartama függvényében a műtétek különböző rizikócsoportokba tartoznak. A NNIS rizikó-indexnek három összetevője van, és az alábbiak szerint 1-1 ponttal nő a kockázat, amennyiben: 1) a műtéti környezet szennyezett vagy fertőzött; 2) ha a beteg ASA (American Society of Anaesthesiologysts) stádiuma 3 vagy annál több, 3) ha a műtét időtartama meghaladja az adott műtéti típus átlagos idejének 75%-os percentilisét. Ennek megfelelően minden műtéti beavatkozáshoz tartozik egy adott rizikó-index, melynek értéke 0 és 3 között változhat. A surveillance időszakában, a választott műtéti kategóriára vonatkozóan, minden operált beteg esetében a következő adatok rögzítendők: a beteg kora, neme, felvételi, műtéti és kibocsátási dátum, ASA stádium, műtéti környezet, műtét időtartama, sürgős vagy elektív műtét, laparoszkópos vagy nem, történt-e implantátum-beültetés, esetleges reoperáció illetve halálozás. Amennyiben sebfertőzés alakult ki, a következő adatok rögzítendők: fertőzés dátuma, fertőzés típusa (felületes/mély/szervi) és az izolált kórokozó. 2004-2006 között az NNSR 6 műtéti típusának NNIS rizikó-index szerint rétegzett sebfertőzési adatait standardizált fertőzési arány alkalmazásával hasonlítottuk össze az USA CDC NNIS által közölt adatokkal. A vizsgálatba csak azok a műtéti kategóriák kerültek befoglalásra, amelyekben több mint 500 műtétet végeztek.

Az európai HELICS sebfertőzés surveillance-ba 4 műtéti kategóriában szolgáltattunk adatokat. A 2004-2006 közötti hazai sebfertőzés kumulatív incidenciákat összehasonlítottuk az európai medián illetve 25% és 75%-os percentilisekkel.

2005-2008 között, 8 leggyakoribb műtéti típusban meghatároztuk az éves sebfertőzés kumulatív incidenciákat és az incidenciák trendjét. A kumulatív incidencia (sebfertőzési arány): sebfertőzések száma (egy bizonyos műtéti kategóriában)/ az adott kategóriában végzett összes műtétek száma x 100.

Intenzív terápiás osztályok centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés surveillance-a

A centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzés (primer véráramfertőzés) a CDC-NNIS definíció szerint az a mikrobiológiai vizsgálattal igazolt szepszis, ahol a véráramfertőzésnek nincs egyéb felismert forrása, mint a centrális érkatéter jelenléte. Az azonosított katéterrel összefüggő véráramfertőzés csak számszerűen és dátum szerint rögzítendő. A standardizált surveillance tevékenység során naponta rögzítendő az intenzív terápiás osztályon (ITO) fekvő betegek száma, valamint a centrális érkatéterrel

rendelkező ápoltak száma. A naponta rögzített ITO-n fekvő katéteres betegek számának összegéből hó végén, illetve a surveillance időszak végén képződik a centrális katéteres napok száma. Az ITO-n fekvő betegek naponta rögzített számának összegéből hó végén, illetve a surveillance tevékenység végén képződik az ápolási napok száma. Meghatározásra került az ITO centrális katéteres használati arány (centrális katéteres napok száma/ápolási napok száma x 100) és a centrális érkatéterrel összefüggő véráram-fertőzés arány (véráramfertőzések száma/centrális katéteres napok száma x 1000). 2005 és 2008 között meghatároztuk az országos éves medián centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés medián értékét és a trendeket.

A HELICS projekt különböző európai országokban, 2004-ben vizsgálta az intenzív terápiás osztályokra vonatkozó infekciókontroll struktúrákat és gyakorlatokat, illetve a centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés (KÖ-VÁF) arányokat. Ebben a munkában deszkriptív adatokkal Magyarország is részt vett. A vizsgálat egységes kérdőívek szerint történt. Egytényezős és többtényezős statisztikai elemzéssel megvizsgáltuk a KÖ-VÁF arányának összefüggését az infekciókontroll struktúrával és gyakorlattal. Összehasonlítottuk a hazai adatokat a HELICS adatokkal.

ESBL-KP okozta véráramfertőzések

Az NNSR véráramfertőzésekre vonatkozó adatbázisából a 2005. január és 2008. december közötti időszakra vonatkozóan elvégeztük az ESBL-KP és nem ESBL-KP okozta véráramfertőzések statisztikai elemzését. Random módon kiválasztásra került 100 ESBL-KP véráramfertőzés, melyeket eseteknek tekintettünk, és 100 nem ESBL-KP véráramfertőzés, amelyet kontroll csoportnak tekintettünk. A rizikótényezők elemzésével vizsgáltuk az ESBL-termelésért felelős gén akvirálásának kockázatát. A vizsgált kimeneteli eredmények mindkét csoport tekintetében a következők voltak:

– nyers (összes) halálozás,
– fertőzéssel összefüggő halálozás,
– a megfelelő antibiotikum terápia késése.

A fertőzéssel összefüggő halálozást a halálozás időpontjában fennálló szisztémás fertőzés valamint egyéb felismert halálozási ok hiányában határoztuk meg. A megfelelő antibiotikum terápia késésének meghatározása a következő szerint történt: a hemokultúra időpontjától számított 48 órán belül a beteg nem kapta meg az antibiogramm szerinti hatékony antibiotikumot. A Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) irány-elveknek megfelelően, az ESBL-KP esetében a penicillinekkel és cephalosporinokkal történő terápia nem megfelelőnek tekintendő. A kockázati tényezők és kimenetel elemzéséhez szükséges adatokat a véráramfertőzésekről készült elektronikus adatlapokból nyertük. Az adatlap a következő információkat tartalmazta: a beteg kora,

neme, a felvétel, a kibocsátás, valamint a fertőzés kezdetének időpontjai, a hemokultúra levételének dátuma, az izolált kórokozó típusa és antibiotikum rezisztenciája, a beteg állapota a kibocsátás idején, halálozás esetén a fertőzés összefüggése a halálozással, kísérőbetegségek jelenléte, invazív eszközök, beavatkozások, terápiás eljárások a véráramfertőzés előtt; részletek a véráramfertőzés során alkalmazott antibiotikum terápiával kapcsolatban (kiválasztás, terápia kezdete, időtartama) és egyéb releváns információk (egyéb nosocomialis fertőzés jelenléte a véráramfertőzéssel egyidőben, történt-e kórházi ellátás az elmúlt évben). Mindhárom eredmény irányában megtörtént a jellemzők univariális elemzése. Az univariális elemzésben szignifikánsnak minősülő tényezőkből multivariábilis elemzés révén kiszűrtük az esetleges megtévesztő jellemzőket. A multivariábilis elemzés során azonosítottuk a kimenetel (halálozás, fertőzéssel összefüggő halálozás, helyes terápia késése) szignifikáns kockázati tényezőit.

ESBL-KP járványok

A nosocomialis járványok kötelezően bejelentendők az NNSR-be. 2005 és 2008 között az NNRS-be jelentett 14 ESBL-KP nosocomialis járvány epidemiológiai és molekuláris jellemzőit vizsgáltuk. Az NNSR járványjelentés adatlapja a következőket tartalmazza: a járvány kórokozója, a fertőzések típusa, a járvány kezdetének és végének időpontja, a fertőzés forrása/közös terjesztő tényezője és/vagy rezervoárja, az exponált betegek és egészségügyi dolgozók száma, a megbetegedett és kolonizált ápoltak és egészségügyi dolgozók száma, a páciensek rizikótényezői, a halálos esetek száma, az érintett osztályok megnevezése és a terjedési mód. A járványjelentésben meg kell említeni az azonosított infekciókontroll hiányosságokat, amelyek hozzájárultak a járvány kialakulásához, valamint a járvány felszámolása érdekében bevezetett infekciókontroll intézkedéseket. A nosocomialis járvány kivizsgálása során megtörténik a kontakt betegek szűrése illetve környezet-bakteriológiai vizsgálatokat végeznek forrás (reservoir) felkutatása érdekében. A fertőzött/kolonizált betegeket ellátó egészségügyi személyzetet rektális törléssel szűrik. A releváns kórokozókat az OEK ESBL referencia laboratóriumába küldik további molekuláris vizsgálatokra. Az ESBL-KP járványok során vizsgáltuk a fertőzések megoszlását, az érintett osztályokat, az egy járványra jutó átlag és medián fertőzött illetve kolonizált betegek számát, a járványok medián időtartamát, a molekuláris epidemiológiai eredményeket illetve a letalitást. A megbetegedési arány (attak ráta) az érintett betegek száma (fertőzött és kolonizált)/exponáltak száma x 100.

Eredmények

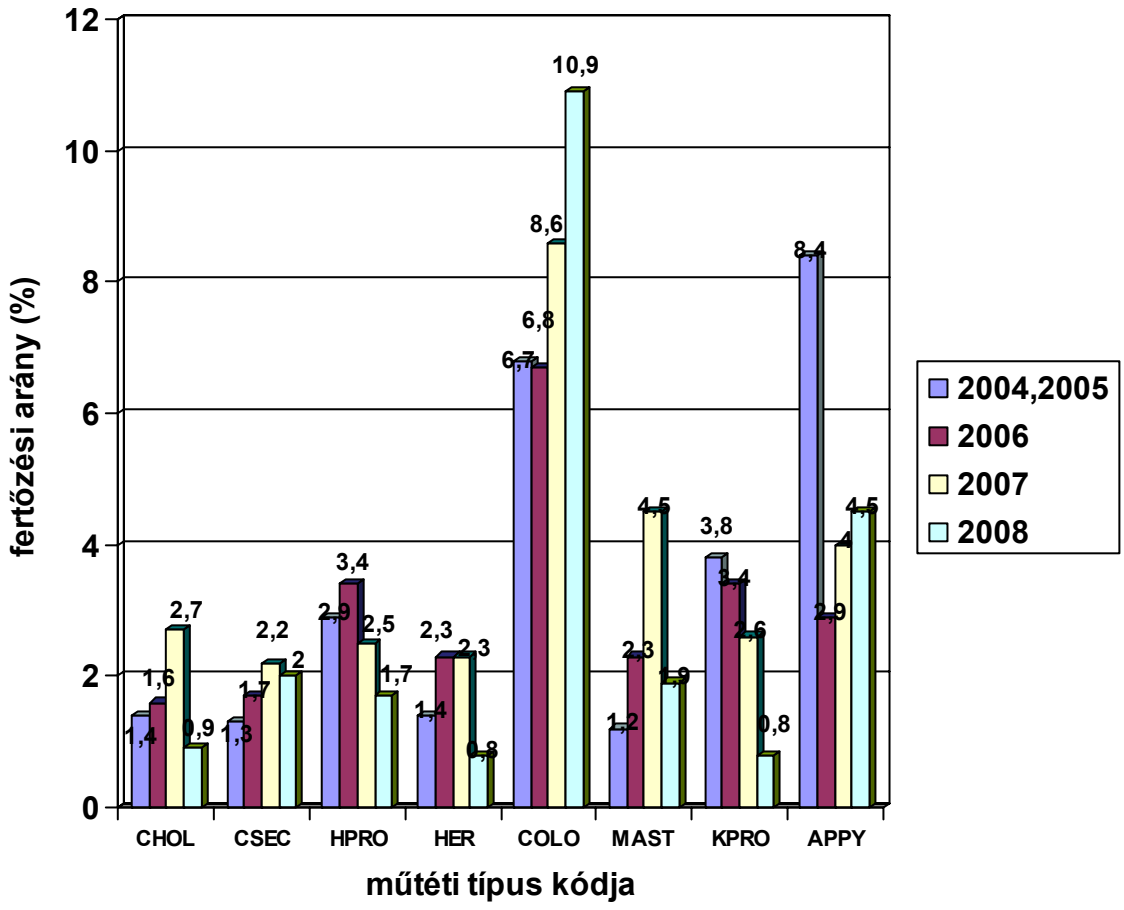
Sebfertőzés surveillance

Az NNSR első két évében 41 kórház csatlakozott a sebfertőzés surveillance-hoz, 11 műtéti típusban 15 812 műtétet és 360 sebfertőzést rögzítettek. A teljes sebfertőzési arány 2,27% volt. Hat műtéti típusban (epeműt, császármetszés, vastagbélműtét, sérvműtét, emlőműtét és csípőprotézis) több mint 500 műtét történt. A 2 éves aggregált sebfertőzési arányok és a 95%-os megbízhatósági tartományok a következők voltak: epeműtét: 1,52 (1,05-1,99); vastagbélműtét: 6,80 (4,48-7,77); császármetszés: 1,31 (0,99-1,63); sérvműtét: 2,09 (1,60-2,59); csípőprotézis: 2,91 (2,19-2,38), emlőműtét: 1,55 (0,76-2,38). A hazai NNIS rizikó-index szerint rétegzett sebfertőzési adatokat az USA NNIS sebfertőzési adataival összehasonlítva, a következő standardizált fertőzési arányokat mutatták: epeműtét: 1,86; vastagbélműtét: 0,86; császármetszés: 0,44; sérvműtét: 1,53; csípőprotézis: 2,32; emlőműtét: 0,80. A standardizált fertőzési arány eredményei szerint epe-, sérv- és csípőprotézis műtétnél a hazai sebfertőzési arányok magasabbak a vártnál, míg vastagbélműtétnél, császármetszésnél és emlőműtétnél alacsonyabbak a vártnál. Szignifikáns különbséget csak a csípőprotézis műtétek során tapasztaltunk.

Az említett 6 műtéti típusra vonatkozóan kiszámítottuk a medián posztoperatív bennfekvési időket: az adott típusú beavatkozásban végzett összes műtéti számra, azon műtétekre, ahol nem volt sebfertőzés, illetve ahol volt sebfertőzés. A sebfertőzések esetében jelentősen nőtt a bennfekvési idő. Vastagbél, császármetszés és masztektómia műtétek esetén a sebfertőzések során a medián posztoperatív bennfekvési idő duplája az összes műtétre vonatkozó medián bennfekvési időnek. Epeműtéteknél négyszerese, a sérvműtéteknél háromszorosa, a csípőprotézis műtéteknél másfélszerese a sebfertőzések utáni posztoperatív bennfekvési idő medián értéke az adott műtéti típus összes műtétére vonatkozó medián bennfekvési időnek.

A HELICS európai sebfertőzés surveillance rendszerben 2004 óta veszünk részt, és a következő műtéti típusokban szolgáltatunk adatokat: epeműtét, vastagbélműtét, császármetszés és csípőprotézis műtét. 2004-2006 között a hazai sebfertőzések kumulatív incidenciái összehasonlítva az európai medián sebfertőzési értékekkel a következők voltak: epeműtétek: 1,5%, amely megegyezik az európai 50%-os percentilissel; vastagbélműtétek: 6,8%, ami alacsonyabb a 8,6%-os európai 50%-os percentilisnél és magasabb a 25%-os percentilisnél, ami 5,2%; császármetszések: 1,6%, közel az európai 50%-os percentilishez, amely 1,9%; csípőprotézis műtétek: 3,2%, ami megegyezik az európai átlag 75%-os percentilisével és magasnak bizonyult.

Az NNSR 2004 novemberében történt magalakulásától 2008. december végéig mintegy 40 239 műtét került az adatbázisba, 21 műtéti típus került kiválasztásra, 68 kórház szolgáltatott adatokat és 915 sebfertőzést regisztráltak; a teljes sebfertőzési arány 2,27% volt. A leggyakrabban és legtöbb kórház által választott műtéti típusok a következők voltak: epeműtét (CHOL), császármetszés (CSEC) csípőprotézis (HPRO), sérvműtét (HER), vastagbélműtét (COLO), emlőműtét (MAST), térdprotézis (KPRO) és vakbélműtét (APPY). A műtéti típusok szerinti sebfertőzések éves incidenciái 2005-2008 között az *1. számú ábrán* láthatók. Csípőprotézis és térdprotézis műtéteknél szignifikáns volt a sebfertőzések incidenciájának csökkenése 2008-ban a 2005. évi értékhez viszonyítva, míg a többi műtéti típusra vonatkozóan a sebfertőzési incidencia évről évre változó volt, és nem mutat egyértelmű trendet.



1. ábra. Sebfertőzések éves incidenciái 2004-2008 között

Rövidítések: epeműtét (CHOL), császármetszés (CSEC) csípőprotézis (HPRO), sérvműtét (HER), vastagbélműtét (COLO), emlőműtét (MAST), térdprotézis (KPRO) és vakbélműtét (APPY).

Intenzív terápiás osztályok centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzései

Az intenzív terápiás osztályok eszközhasználattal összefüggő fertőzések surveillance-ában 2005 és 2008 között 39, 26, 30 illetve 29 intenzív terápiás osztály vett részt, melyek túlnyomó többsége központi ITO (68%) volt. Ezért a központi ITO-k surveillance adataiból jött létre a hazai referencia adatbázis. A centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés medián aránya 2005-ben 5,0/1000 centrális katéteres nap volt. Az évek folyamán csökkenő trend mutatkozott a centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzések arányában: 2006-ban 4,5/1000 katéteres nap, 2007-ben 4,3/1000 katéteres nap, míg 2008-ban 2,7/1000 centrális katéteres nap volt, ami 45%-kal alacsonyabb a 2005. évi értékhez képest.

A HELICS intenzív terápiás osztályokon 2004-ben végzett infekciókontroll tanulmányához 10 ország szolgáltatott adatokat; Magyarország 72 ITO-val vett részt a vizsgálatban. A résztvevő ITO-k mérete különböző volt; az európai medián ágyszám 10 volt, a magyarországi medián 8, a szórás 6-12 volt. Az ITO-n a lélegeztetett betegek aránya fontos indikátor az adott osztály beteganyagára vonatkozóan, és jelzi az ott ápolt betegek magas fertőzési kockázatát. A résztvevő ITO-kon a lélegeztetett betegek aránya igen nagy különbségeket mutatott: 28% és 79% között volt a szórás; az európai átlag 45%, a magyarországi átlag 34%-os volt. Az ITO-k ápolási napjainak európai mediánja 5 volt, Magyarországon ez az érték 6 nap (szórás 2-7 nap) volt. Az egyágyas kórtermek aránya – amely az ITO izolációs lehetőségeit tükrözi – Európában átlagosan 33%-os, Magyarországon 20% (szórás 5-100%) volt. A nővér/beteg arány európai átlaga 0,5 volt a nappali és 0,4 az éjszakai műszakban, Magyarországon 0,5 illetve 0,3. Ezek az eredmények elmaradnak az ITO-n javasolt nővér/beteg aránytól, amely szerint 1 betegre 1 ápoló javasolt. Magyarországon az 1000 ITO ápolási napra végzett haemokulturák számának mediánja 56; az európai medián érték 82 hemokultúra/1000 ITO ápolási nap (szórás 16-164) volt. A centrális katéter szúrása közben alkalmazott maximális steril izolációnak (maszk, sapka, steril köpeny, steril kesztyű, nagyméretű izolációs textília a szúrás helye körül) bizonyítottan szerepe van a centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzések megelőzésében. A magyarországi ITO-kon 61%-ban alkalmazták helyesen a maximális steril izolációt (az európai átlag 91%). A centrális katéterek szúrásával és ápolásával kapcsolatos helyi írott infekciókontroll protokoll a magyarországi ITO-kon 86%-ban volt megtalálható (európai átlag 98%). A többtényezős elemzés nem mutatott egyértelmű összefüggést az infekciókontroll gyakorlatok és KÖ-VÁF arányok között, viszont az egyetemek ITO-inak KÖ-VÁF arányai szignifikánsan magasabbak voltak az adott ország medián értékeinél. A medián európai KÖ-VÁF arány 1,5/1000 centrális katéteres nap volt, a szórás 0,9-3,3/1000 centrális katéteres nap között volt. Referenciaként a legalacsonyabb véráramfertőzés arányt közlő ország eredménye (0,9/1000 centrális katéteres nap) került kijelölésre.

Egy kivételével minden résztvevő ország KÖ-VÁF aránya szignifikánsan magasabb volt a referencia értéknél. A 2008-as hazai katéterrel összefüggő véráramfertőzési arány szignifikánsan magasabb az európai medián értéknél.

ESBL-KP okozta véráramfertőzések

A random módon kiválasztott 100 ESBL pozitív és 100 ESBL negatív *K. pneumoniae* véráramfertőzések jellemzőit hasonlítottuk össze. Az esetek medián életkora 63 év volt, míg a kontrolloké 57 év. Mindkét csoportban a betegek nagyobb arányban voltak férfiak, az esetek csoportjában 62%, a kontrolloknál 72%. A demográfiai jellemzők nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között. Az ESBL-KP esetekben a véráramfertőzés kezdetét megelőző kórházi bennfekvési idő mediánja 10,5 nap volt, a nem ESBL-KP kontrolloknál 10 nap. Az ESBL-KP esetekben a véráramfertőzés kialakulását követő kórházi bennfekvési idő mediánja 11,5 nap; a nem ESBL- KP kontrolloknál 14 nap volt. Az invazív eszközök használati aránya, az előzetes műtét valamint intenzív osztályos tartózkodás, mindkét csoportban magas volt és nem mutatott szignifikáns különbséget. A húgyúti katéterek alkalmazása és az előzetes műtét gyakoribb volt a kontroll csoportban, a centrális érkatéterezés és gépi lélegeztetés az eseteknél volt gyakoribb.

Az ESBL-KP esetekben szignifikánsan magasabb volt a kísérőbetegségek jelenléte: krónikus légzőszervi megbetegedés, malignus betegségek illetve több mint két krónikus megbetegedés. Ugyancsak jelentősen gyakrabban fordult elő az esetek körében az immunszuppresszív terápia, a véráramfertőzést megelőző egy héten belüli antibiotikum terápia és az egy éven belüli kórházi ellátás. A nosocomialis pneumónia vagy a műtéti sebfertőzés egyidejű jelenléte szignifikánsan gyakoribb volt az ESBL- KP esetekben a kontroll csoporthoz viszonyítva.

A multivariábilis elemzést követően az ESBL-KP által okozott véráramfertőzés nyers halálozása szignifikánsan magasabb volt a kontrollokhoz képest (p=0,02; EH: 2,5; 95% MT: 1,1-5,4). A nyers (összes) halálozás további kockázati tényezői a többtényezős elemzés során a következők voltak: 70 év feletti kor (p= 0, 04; EH: 2,8; 95% MT: 1.0-7,6); krónikus légzőszervi megbetegedés (p= 0,03; EH: 2,6; 95% MT: 1.0-6.3); pneumónia (p=0,04; EH 2,1; MT: 0.9-4,9) vagy sebfertőzés (p= 0,004; EH: 5,7; MT: 1,7-19,2) egyidejű jelenléte.

A fertőzéssel összefüggő halálozás többtényezős elemzése során a következő szignifikáns kockázati tényezők igazolódtak: ESBL-KP által okozott véráramfertőzés (p= 0,006; EH:5,0; 95% MT: 1,5-16,2), központi idegrendszeri megbetegedés (p= 0,03; EH: 4,8; 95% MT: 1,1-21,0), pneumónia (p=0,004; EH: 5,4; 95% MT: 1.7-17.5) vagy sebfertőzés (p<0,0001; EH: 24,9; 95% MT: 5,0.122,1) egyidejű jelenléte.

Az ESBL-KP által okozott véráramfertőzéseknél 44%-ban a beteg nem kapta meg 48 órán belül a megfelelő antibiotikum terápiát, míg a *K. pneumoniae* véráram-fertőzéseknél ez az arány 29% volt. A megfelelő antibiotikum terápia elmaradásának szignifikáns rizikótényezői, az ESBL-termelés illetve az előzetes antibiotikum terápia voltak.

A hemokultúra levételétől számított 5 napon belüli halálozás korai halálozásnak tekinthető, és elemeztük a korai halálozást mindkét vizsgált csoportban. A korai halálozás szignifikánsan gyakrabban fordult elő az ESBL-KP véráramfertőzések során.

ESBL-KP járványok

2005-2008 közötti időszakban összesen 14 ESBL-KP járványt jelentettek az NNSR-be, melyből 10 felnőtt osztályokon, 4 koraszülött osztályokon fordult elő. A felnőtt járványok közül 8 intenzív osztályokat érintett, a koraszülöttek közül 3 neonatális intenzív osztályt érintett. A járványok medián időtartama 46 nap volt (szórás 22-116 nap). A járványokban fertőzött betegek száma 73 volt, 53 páciens és 5 egészségügyi dolgozó kolonizálódott ESBL-KP-val. A járványokban összesen 27 beteg exitált (nyers mortalitás 36,9%). Amennyiben csak a fertőzötteket vettük figyelembe a megbetegedési arány (attak ráta) 9,6%-50%, amennyiben a kolonizáltakat is figyelembe vettük 11,8%- 87,3% között mozgott. Öt járvány során az intenzív osztályon kívül egy második osztály is érintett volt, ahol egy fertőzött beteg áthelyezését követően alakult ki járvány. Hét járványban (50%) az index esetet azonosították fertőző forrásként. Egy járványban mikrobiológiailag igazoltan kontaminált hemodializáló folyadék volt a járvány közös terjesztő tényezője. A többi járványban (6) a fertőző forrás ismeretlen maradt. Minden járványban történtek környezet-bakteriológiai vizsgálatok. Három járványban a járványt okozó törzset a környezeti mintákban is azonosították, megerősítve a kórokozó indirekt terjedési módját. Az egészségügyi dolgozókat 13 járványban szűrték. Három járványban egy-egy dolgozónál, egy járványban 2 egészségügyi dolgozónál azonosítottak a járványtörzzsel azonos ESBL-KP gastrointestinalis kolonizációt.

A járványok leggyakoribb fertőzés típusa a véráramfertőzés volt. ESBL-KP véráramfertőzések kilenc járványban fordultak elő, 3 járvány pedig kizárólag véráramfertőzés járvány volt. Sebfertőzések és pneumóniák 7-7 járványban fordultak elő, a járványok során egy húgyúti fertőzést azonosítottak. Három járványban kizárólag pneumóniák fordultak elő. A felnőtt betegek körében zajló járványokban érintett betegek leggyakoribb rizikótényezői a súlyos alapbetegség (ASA >3), az invazív eszközök jelenléte, illetve a műtét voltak. A neonatális intenzív osztályokon és a koraszülött osztályokon az azonosított rizikótényezők az alacsony születési súly, a

hosszú kórházi ápolás, az előzetes antibiotikum terápia és az invazív eszközök jelenléte voltak. A járványok kialakulásában és terjedésében kiemelt szerepet játszottak a kézhigiénés gyakorlatban tapasztalt hiányosságok, az invazív eszközök helytelen kezelése, az alacsony nővér/beteg arány, a kontakt izoláció alkalmazásának hiánya. A korokozó terjedésének meggátlása illetve a járvány felszámolása érdekében bevezetett infekciókontroll intézkedések a következők voltak: a betegek külön kórterembe történő vagy kohorsz izolációja, a kontakt izoláció szigorú betartása (kesztyű, köpeny, külön ápolási eszközök), a kontaktok aktív szűrése minden releváns klinikai mintából, a kolonizáció feltárása rektális törléssel, valamint a fertőzöttek helyes kezelése. Az egy járványra jutó fertőzött betegek száma illetve az átlagos és medián attak ráta magasabb volt a felnőtteket érintő járványokban, mint a koraszülötteket érintő járványokban. A járványok átlagos időtartama szintén hosszabb volt a felnőtteket érintő járványok esetében. A felnőtt osztályokon a járványokban érintett betegek átlagos száma 5,9 (medián 5,5) volt; a koraszülött járványok esetén 3,5 (medián 3,5) volt. Az átlagos attak ráta a felnőtteknél 34,6% (medián 26,8%); a koraszülötteknél átlag 29% (medián 15,5%) volt. A járvány átlagos időtartama felnőtteknél 48 nap (medián 46 nap); koraszülötteknél átlag 43 nap (medián 44 nap) volt. Az átlagos kolonizációs arány magasabb volt a koraszülöttek körében lezajlott járványoknál (6%; medián 4,5%), mint a felnőtteknél (2,9%, medián 2,5%).

A felnőtt járványok teljes mortalitása 46,5%; a koraszülött osztályos járványoké 6,7% volt. A koraszülött osztályon zajló járványokat genetikailag különböző klónok okozták. A felnőtt osztályokat érintő járványok felét az OEK Fágtipizálási és molekuláris epidemiológiai osztályán azonosított 2 epidémiás klón okozta.

Következtetések és megbeszélés

A hazai sebfertőzési arányok – összehasonlítva az USA NNIS sebfertőzési arányokkal – alacsonyabb fertőzési kockázatot mutattak vastagbélműtét, császármetszés és emlőműtéteknél; magasabb kockázatot epeműtétnél, sérvműtétnél, illetve kiugróan magasabb kockázatot csípőprotézis műtéteknél. Szignifikáns különbség csak a csípőprotézis műtéteknél volt.

Az európai HELICS sebfertőzés surveillance összehasonlításában a hazai epeműtétek, császármetszések és vastagbélműtétek sebfertőzés incidenciái közel álltak az európai medián sebfertőzési értékekhez, míg a csípőprotézis műtétek sebfertőzési aránya ebben az összehasonlításban is kiugróan magas volt.

A kórházak felé történő visszacsatolásban felhívtuk a figyelmet a csípőprotézisek magas fertőzési arányára és a sebfertőzések megelőzéséről szóló bizonyítékokon alapuló irányelvek betartására. Mindez hozzájárult ahhoz, hogy a csípőprotézis műtétek országos sebfertőzési aránya 4 év alatt 50%-kal csökkent.

Az intenzív terápiás osztályok centrális érkatéterrel összefüggő véráramfertőzései országos medián értéke, a vizsgált 4 évben történő folyamatos és szignifikáns csökkenése mellett is, jelentősen magasabb az európai medián értéknél. A múlt év végén, az OEK által közzétett, a centrális katéterekkel összefüggő véráramfertőzések megelőzéséről szóló, bizonyítékokon alapuló ajánlások széles körű ismertetése és kórházi alkalmazása lehetőséget nyújthat a véráramfertőzések megelőzéséhez.

Az NNSR eredményeinek nemzetközi összehasonlítása azt a tényt támasztja alá, hogy a hazai nosocomialis surveillance rendszer értékes és minőségi adatbázis. A sebfertőzés surveillance-ban két műtéti típusban – csípőprotézis és térdprotézis – 4 év alatt elért szignifikáns sebfertőzési arány csökkenés, valamint az intenzív osztályok centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzés 45%-os, szintén jelentős csökkenése bizonyítja surveillance rendszerünk hatékonyságát és eredményességét a nosocomialis fertőzések megelőzésében.

Az ESBL-KP és nem ESBL-KP véráramfertőzések kockázati tényezőinek statisztikai összehasonlítása azonosította az ESBL-termelő enzimek akvirálásának szignifikáns rizikótényezőit: krónikus légúti betegség, malignus betegség, több mint két krónikus megbetegedés, immunszuppresszív terápia, előzetes antibiotikum terápia és egy éven belüli kórházi ellátás.

A nyers halálozás kockázata 2,5-szer, a fertőzéssel összefüggő halálozás kockázata 5-ször, a helyes terápia késésének kockázata 3,4-szer nagyobb az ESBL-KP véráramfertőzés során, mint a KP véráramfertőzések esetében. Az eredmény alátámasztja az ESBL-KP klinikai jelentőségét.

Az ESBL-KP fertőzések visszaszorítása illetve megelőzése többszakmás feladat. A klinikus ébersége és gyanúja szükséges a fertőzések felismeréséhez; a gyors és megbízható mikrobiológiai diagnosztikai háttér – mely elősegíti a helyes antibiotikum terápia időbeni elkezdését – szükséges a kórokozó azonosításhoz; illetve szükséges a terjedést megakadályozó infekciókontroll intézkedések haladéktalan bevezetése.

A kockázati tényezők ismerete hozzájárul a rizikócsoportba tartozó betegek azonosításához, mely a súlyos fertőzések időben történő felismerésével és kezelésével növeli a gyógyulási esélyt, továbbá a helyes infekciókontroll gyakorlat révén megelőzheti a kórokozó terjedését. A rezisztencia kialakulásának csökkentése érdekében kiemelt szerepe van az antibiotikumok ésszerű, kritikus és megfontolt alkalmazásának (csak indokolt esetben, helyes adagolásban, lehetőleg mikrobiológiai diagnózisra alapozva és a megengedhető legrövidebb ideig).

Az ESBL-KP okozta járványokra jellemzők a súlyos kórformák, a magas halálozási arány és a járványok elhúzódó, hosszú időtartama. Jelentős eltérések mutatkoznak a koraszülöttek körében, illetve a felnőtt betegek körében (elsősorban az ITO-n) előfordult járványok epidemiológiai és a molekuláris jellemzői tekintetében.

A felnőtt járványokban a halálozási arány 6,9%-szer volt magasabb, mint a koraszülött osztályokon lezajlott járványokban. A két betegcsoport (koraszülött – felnőtt) esetén a járvány kialakulásáért felelős ESBL-KP törzsek antibiotikum rezisztenciája, az ESBL gén típusa, valamint a DNS makrorestrikciós módszerrel nyert mintázata is eltért. Az eredmény magyarázható, részben a két csoportnál alkalmazott eltérő antibiotikum használattal, másrészt azzal, hogy a két betegcsoport között nincs áthelyezés. Az eredmények alátámasztják az ESBL-KP járványügyi jelentőségét.

Összességében az NNSR nosocomialis surveillance moduljai hozzájárultak a hazai nosocomialis fertőzések gyakoriságának csökkenéséhez, ezáltal a betegek biztonságának növeléséhez. A véráramfertőzések, a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések, valamint a járványok adatbázisa és azok elemzése fontos információkat szolgáltatnak a klinikusok és az infekciókontrollban érintett szakmák részére. Jelzik azokat a rizikótényezőket és molekuláris vizsgálati eredményeket, melyek figyelembe vétele gyakorlati hasznot jelent a megelőzésben és a terápiában.

Saját publikációk jegyzéke
Disszertációhoz kapcsolódó:

1. **Szilágyi E**, Böröcz K, Gastmeier P, Kurcz A, Horváth-Puhó E. (2009) The national nosocomial surveillance network in Hungary: results of two years of surgical site infection surveillance. J Hosp Infect, 71: 74-80.
2. **Szilágyi E**, Füzi M, Böröcz K, Kurcz A, Tóth Á, Nagy K. (2009) Risk factors and outcomes for bloodstream infections with extended-spectrum ß-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*; findings of the nosocomial surveillance system in Hungary. Acta Microbiol Immunol Hung, 56: 251-262.
3. **Szilágyi E**, Füzi M, Damianova I, Böröcz K, Szőnyi K, Tóth Á, Nagy K. (2010) Investigation of extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* outbreaks in Hungary between 2005-2008. Acta Microbiol Immunol Hung, 57: 43-53.
4. Hansen S, Schawb F, Bhenke M, Carsauw H, Heczko P, Klavs I, Lyytikainen O, Palomar M, Riesenfeld orn I, Savey A, **Szilágyi E**, Valinteliene R, Fabry J, Gastmeier P. (2009) National influences on catheter-associated bloodstream infection rates: practices among national surveillance networks participating in the European HELICS project. J Hosp Infect, 71: 66-73.
5. **Szilágyi E,** Böröcz K. (2007) Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer sebfertőzés eredményei, 2006. Epinfo, 14: 331-341.
6. **Szilágyi E**, Szőnyi A. (2007) Nosocomialis véráramfertőzések, 2006. Epinfo, 14: 209-213.
7. **Szilágyi E**, Böröcz K, Kurcz A. (2005) Nosocomialis véráramfertőzések megelőzése. Infekció & Infekciókontroll, 2: 212-214.
8. Böröcz K, Kende É, **Szilágyi E**. (2002) Tájékoztató a nosocomialis surveillance során alkalmazandó módszerekről. I rész. A nosocomialis fertőzések definíciói. Epinfo, 9: 3. különszám.
9. Böröcz K, **Szilágyi E**, Kende É. (2006) Tájékoztató a nosocomialis surveillance során alkalmazandó módszerekről. II rész. Az EFRIR keretében működő Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer standardizált módszerei. Epinfo, 13: 4. különszám.
10. Böröcz K, Kurcz A, **Szilágyi E**, Szőnyi A, Gacs M, Füzi M, Végh Zs, Tóth Á. (2009) Tájékoztató a Nemzeti Nosocomialis Rendszer (NNSR) és a Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (NBS) 2007. évi eredményeiről. Epinfo, 16: 2. különszám.

11. Böröcz K, Kurcz A, **Szilágyi E**, Szőnyi A, Tóth Á, Gacs M, Végh Zs. (2009) Tájékoztató a Nemzeti Nosocomialis Rendszer (NNSR) és a Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (NBS) 2008. évi eredményeiről. Epinfo, 16: 2. különszám.
12. **Szilágyi E**, Kurcz A, Böröcz K. (2009) Tájékoztató az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről. Epinfo, 16: 5. különszám.

Disszertációhoz nem kapcsolódó:

1. Hansen S, Schawb F, Asensio A, Carsauw H, Heczko P, Klavs I, Lyytikainen O, Palomar M, Riesenfeld-Orn I, Savey A, **Szilágyi E**, Valinteliene R, Fabry J, Gastmeier P. (2010) Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Europe: which infection control measures are taken? Infection, DOI 10.1007/s15010-010-0001-8
2. Böröcz K, **Szilágyi E**, Kurcz A, Libisch B, Glatz K, Gacs M. (2005) First vancomycin-resistant Enterococcus faecium outbreak reported in Hungary. Euro Surveill, 10(4):pii=2625 http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2625
3. **Szilágyi E**, Böröcz K. (2003) 1991-2002 között lezajlott nosocomialis gastroenteritis járványok tapasztalatai. Egészségtudomány, 47: 273-382.
4. Bánhegyi D, Böröcz K, Kertész A, Melles M, Millasin M, Pecho Z, Pintér I, **Szilágyi E**. (2003) Tájékoztató a betegellátás során vérrel és testváladékkal terjedő vírusfertőzések megelőzéséről. Epinfo, 10: 2. különszám.
5. Böröcz K, Gorzó I, Melles M, Millasin M, Pecho Z, **Szilágyi E**. (2003) Infekciókontroll a fogászatokon. Epinfo, 10: 5. különszám.
6. **Szilágyi E**. (2004) Az egészségügyi intézményekben előforduló calicivírus járványok sajátosságairól, a megelőzésükhöz/ felszámolásukhoz szükséges intézkedések. Epinfo, 11: 3. különszám.
7. Böröcz K, Melles M, Millasin M, Pecho Z, Pintér I, **Szilágyi E**. (2004) Tájékoztató a flexibilis endoszkópokkal történő beavatkozásokkal kapcsolatos fertőzések megelőzéséről és kontrolljáról. Epinfo, 11: 4. különszám.
8. Böröcz K, **Szilágyi E**, Kurcz A, Tóth Á. (2008) Európai Antibiotikum Nap. Epinfo, 15: 517-522.