

Válasz Prof. dr. Nyirády Péter opponensi véleményére

Először is köszönöm Nyirády Péter Professzor Úrnak, hogy elvállalta – széleskörű elfoglaltsága mellett is – doktori értekezésem tudományos véleményezését.

Köszönöm, hogy felhívta figyelmemet az irodalomjegyzékben előforduló hibákra.

Az urológiai fertőzések, azon belül is a nozokomiális húgyúti fertőzések epidemiológiájával, surveillance-ával a téma fontossága és aktualitása ellenére nemzetközi szinten is nagyon keveset foglalkozik a tudományos irodalom, hazai viszonylatban pedig sajnos nem találunk erre vonatkozó érdemleges közleményeket. Értekezésemet 2015 végével zártam le és csak a kutatásaimat közvetlenül segítő nemzetközi publikációkat tüntettem fel az irodalomjegyzékben. Talán pozitívumként említhetem meg, hogy a munka folytatásának tekinthető, hogy 2017-ben osztályunk 12 éves utánkövetéses eredményeit publikáltuk a *Journal of Medical Microbiology*-ban (2017; 66:788–797) „Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens between 2004 and 2015 in a tertiary care hospital in Hungary” címmel. Ilyen mennyiségű összegyűjtött, rendezett surveillance adat manuális szakmában, különösen urológiában nemzetközi szinten is ritkaság, magyar viszonylatban pedig egyedülállónak számít.

Az opponensi véleményben megfogalmazott kérdésekre azok sorrendjében válaszolok.

1. Milyen módon látja kivitelezhetőnek az egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti fertőzésekben az uroszepszis arányának mielőbbi csökkentését?

A nozokomiális fertőzések világszerte növekedő tendenciát mutatnak. Az urológiai fertőzések pedig a nozokomiális fertőzések egyik leggyakoribb forrását képezik. Ezért különösen fontos az Opponens Úr által feltett kérdés. Az uroszepszis arányának, és általában a nozokomiális húgyúti fertőzések kialakulásának visszaszorítása az urológiai szakma kiemelten hangsúlyos feladatát kell képeznie a jövőben. Sajnálatos, hogy hazánkban a nozokomiális húgyúti infekciók megoszlásáról, a kórokozókról és a következményes halálozásokról csak kisszámú és nem reprezentatív adatok állnak rendelkezésünkre. Az Országos Epidemiológiai Központ Nemzeti Nozokomiális Surveillance Rendszerében található adatok a nozokomiális járványokkal, a multirezisztens kórokozókkal (MRK), a *Clostridium difficile* által okozott egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésekkel (EEÖF) és a véráram fertőzésekkel (EEÖ) kapcsolatban, de itt is megfigyelhető, hogy az intézmények jelentős részétől nincsenek adatok. Az Országos Epidemiológiai Központ Kórházi Járványügyi Osztályának adatai alapján 2010-ben 2.480.807 felvett betegből csupán 31.961 (1,2%) esetben jelentettek egészségügyi ellátással összefüggő fertőzést. Ugyanez az adat még elszomorítóbb, ha azt is mellérendeljük, hogy ez a közel 2,5 millió beteg összesen 19.066.185 ápolási napot töltött az egészségügyi intézményekben. 2015-ben 167 kórházból 93 intézmény jelentett multirezisztens kórokozó által okozott nozokomiális fertőzést, melyből a húgyúti infekció 27,9 %-kal (4200 eset) az első helyen szerepelt, azonban urológiai osztályokra jellemző,

speciálisan urológiai gyakorlatra vonatkozó adatokat, megállapításokat, javaslatokat a statisztika nem tartalmaz.

Az Országos Epidemiológiai Központ (www.oek.hu) országos adatok alapján felállított adatbázisában elérhetőek a vizelet mintákból izolált kórokozók antibiotikum érzékenységéről készített kimutatások. Azonban ezen adatok értékelését nehezíti, hogy egy országosan gyűjtött és átlagolt adatbázis szakmaspecifikus felhasználhatósága korlátozott. Hiszen tudjuk, hogy a vizeletben kimutatott baktériumok érzékenysége függ a minta típusától (katéteren át vett minta, vagy spontán vizelet), a szakmától (urológiai betegek vs alapellátásba érkező betegek), az igénybe vett egészségügyi ellátás típusától (fekvő vs járóbetegek).

Az egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti fertőzések, ezen belül az uroszepszis-arány csökkentésének első és egyik talán a legfontosabb, alapvető lépése az urológián belül a nozokomiális húgyúti infekciók fontosságának elfogadása és az urológusok fertőzéstan tudásának növelése.

Ezt támasztják alá a Global Prevalence Study on Infections in Urology /GPIU/ adatai is, mely alapján a magyarországi urológiai osztályokon az uroszepszis aránya a kiindulási 2003-as évi 6,72%-ról 2010-ben 14,24%-ra növekedett. Mivel az urológia elsődlegesen manuális szakma, ezért a húgyúti fertőzéseket, a fertőzéstan ismereteket hajlamosak vagyunk másodlagos fontosságúnak tekinteni, annak ellenére, hogy az orvos-beteg találkozások egyik leggyakoribb oka az urológián belül is a fertőzések miatt történik. Az urológusok fertőzéstan ismeretei, képzése világszinten sok kívánnivalót hagy maga után. A folyamatosan frissülő, bővülő urológiai fertőzéstan irányelvek, szakmai anyagok naprakész tudása, a helyi fertőzéstan sajátosságok ismerete (pl. rezisztencia viszonyok, kórokozók spektruma) elengedhetetlen a megfelelő infekciókontrollhoz. Műtétes szakma révén kiemelt jelentőséggel bírnak a műtétekkel kapcsolatos fertőzéstan ismeretek. A műtét előtti mikrobiológiai vizsgálatok elvégzésével és az irányelvek szerinti, helyi viszonyokhoz igazított antibiotikum-profilaxissal a műtétekhez köthető fertőzőes szövődmények hatékonyan visszaszoríthatóak. Mindezekhez elengedhetetlen, hogy az urológiai osztályokon a nozokomiális húgyúti infekciók előfordulását, kiváltó tényezőit, kórokozó spektrumát és az antibiotikum érzékenységüket folyamatosan monitorozzák. Ehhez nyújt nagy segítséget az Európa Urológus Társaság Uroinfektológiai Vezetősége által kidolgozott nozokomiális húgyúti infekciók prevalenciáját monitorozó nemzetközi prevalencia vizsgálat, melynek egyik alapítója és elindítója voltam. Az eddig egyedülálló, nem cégek által szponzorált prevalencia vizsgálat 2003 óta évente megtörténik. A GPIU vizsgálat erősségét és fontosságát éppen az adja, hogy világszinten is az egyetlen olyan surveillance vizsgálat, amely célzottan urológiai osztályokat vizsgál különböző fertőzéstan szempontok alapján. A prevalencia vizsgálat kérdőívét folyamatosan fejlesztjük és bővítjük.

Az uroszepszissel kapcsolatos egyik legnagyobb probléma a kórkép nagyon gyors progressziója. A sepszis diagnózisának, a forrás azonosításának és kontrolljának, valamint a hatékony empirikus kezelésnek a Surviving Sepsis Campaign (SSC) irányelvek szerint 6 órán belül meg kell történnie. Minden óra csúszás a beteg mortalitásának növekedését okozza. Ezért az uroszepszis kezelésében elsőrendű szempont a gyors felismerés, amelyhez naprakész uroinfektológiai tudásra van szükség. Ez a magyar ellátórendszerekben sokszor nehezen kivitelezhető. A beteg kivizsgálása a sürgősségi, illetve kórházi osztályokon sokszor lassú, időigényes, és gyakran már csak a sepszis előrehaladott stádiumában történik meg a

diagnózis felállítása. A protokollok fejlesztésével, interdiszciplináris szemlélet kialakításával a súlyos urológiai ferőzések korai felismerése fejleszthető, ezáltal a szeptikus betegek aránya csökkenthető. A korai felismerésben és a gyors, hatékony kezelésben nagy előrelépést jelenthet a húgyúti infekciók súlyosságának új felosztása és ennek mindennapi munkában történő alkalmazása, mely a klinikai tünetekre, a beteg kockázati tényezőire és a rendelkezésre álló hatékony antibiotikumokra épül [ORENUC-rendszer: Bjerklund Johansen, T. E., Naber, K., Wagenlehner, F., Tenke, P. (2011): Patient assessment in urinary tract infections: Symptoms, risk factors and antibiotic treatment options. Surgery, 29(6), 265-271.]

2. A prosztatata biopszia esetén milyen könnyen kivitelezhető megoldást lát a szövődményes fertőzések megelőzésére?

Az előző pontban ismertetett szempontok – a naprakész urológiai fertőzéstani ismeretek ebben a kérdésben is alapvető fontosságúak. Ezen felül a prosztatatabiopsziákkal kapcsolatos fertőzések visszaszorításában jelenleg az alábbi lehetőségek vannak a vizsgálatok élvonalában:

1. Perineális prosztatatabiopszia

Az urológiai gyakorlatban manapság leggyakrabban transrectalis prosztatatabiopsziát végeznek. Ezen beavatkozás során azonban fokozott az esélye a rektális baktériumok transzmissziójának („tisztá-kontaminált” kategória az Altemeier klasszifikációban). Ezzel szemben a perineális behatolás esetén a fertőzési kockázat a fertőzéstani elvek alapján alacsonyabb („tisztá” beavatkozás). Amennyiben a daganatok találati aránya összemérhető a két típusú beavatkozás esetén, fertőzéstani szempontok alapján a perineális prosztatatabiopsziák végzése ismét előtérbe kerülhet (ezt az irányt erősíti manapság a célzott, multiparametrikus MR által vezérelt perineális biopsziák terjedése is). Jelenleg csak alacsony minőségű tudományos bizonyíték áll rendelkezésre a transrectális és transperineális biopsziák összehasonlításával kapcsolatban melyek nem szolgáltak egyértelmű konklúzióval, ezért további vizsgálatok szükségesek a különbség tudományos kimutatására.

2. Rizikó alapú, illetve célzott antibiotikum-profilaxis

A prosztatatabiopsziák után kialakuló fertőzések szövődmények háttérében az esetek nagyobb részében fluorokinolon rezisztens baktériumok állnak, melyek forrása a beteg bélflórája. A biopsziára kerülő betegek kb 20%-ában találhatók a bélflórában fluorokinolon rezisztens bélbaktériumok. Mivel napjainkban az urológusok döntő többsége fluorokinolon profilaxist alkalmaz a prosztatatabiopsziához, ez kinolonrezisztens baktériumok esetén természetesen hatástalan, így fertőzések szövődmények alakulhatnak ki. A Global Prevalence Study on Infections in Urology (GPIU)-ban a prosztatatabiopsziát követő szimptomás akut húgyúti infekciók háttérében már 60%-ban fluorokinolon rezisztens kórokozók állnak.

Új lehetőség a rizikó alapú profilaxis, azaz, amennyiben a betegnél magas a rizikója a kinolon rezisztenciának a bélflórában, abban az esetben alternatív antibiotikum használata javasolt (beta-lactam, TMP/SXT, stb). Ilyen rizikótényezők: 6 hónapon belüli kinolonkezelés vagy megelőző hospitalizáció, külföldi utazás endémiás területre, vagy ha a beteg egészségügyi dolgozó. A kinolonrezisztencia kimutatására alkalmazható a rektális kenet levétele is,

amelyből alacsony költséggel ki lehet mutatni a kinolonrezisztens baktériumok jelenlétét, mely alapján eldönthető, hogy kinolon, vagy más antibiótikumot (beta-lactam, TMP/SXT, foszfomicin, aminoglikozidok) célszerű választani. Mindezekon kívül további rizikócsökkentést jelenthet a biopszia előtt az aszimptomatikus bakteriuria szűrése, magas rizikójú betegeknél (diabétesz, immunszuppresszív állapot, ASA 3-4) a biopsziát megelőző betadinos beöntés, ill. antibiotikum-profilaxis helyett a rövid terápia (max. 3 nap) alkalmazása.

3. Lát-e esélyt az UroShield széles körű elterjedésének? Készült-e gazdaságossági vizsgálat a módszerrel kapcsolatban, mely objektíven figyelembe veszi az eszköz által nyújtott előnyöket a magas árához képest?

Az UroShield eszközzel kapcsolatban készült gazdaságossági vizsgálatról nincs tudomásom. A módszer elsődleges jelentősége az idegentesteken kialakuló biofilmek gátlásának újszerű megközelítésében van. Jelenleg nincs olyan hatékony módszer, amivel a biofilmképződést hosszútávon meg tudjuk akadályozni. A különböző katéterbevonatok csak rövidtávon hatékonyak, a folyamatos antibiotikum-profilaxis esetén pedig az antibiotikum-kezelés miatti járulékos negatív következmények miatt nem előnyös. A biofilmek kialakulásának fizikai elven történő megakadályozása nem jár ilyen negatív következményekkel, továbbá nem függ a bakteriális rezisztenciától sem. A jelenlegi eszközt érdemes egy kísérleti fázisnak tekinteni. Amennyiben a módszer hatékonysága hosszú távon is igazolódik, az több versenytárs piacra lépését fogja maga után vonni, ami a közgazdaságtan szabályai szerint a piaci kínálat növekedésén keresztül az árszint csökkenését fogja eredményezni. Hasonló folyamatnak lehettünk tanúi a heparin bevonatú kettős J katéterek esetében is. Napjainkban a szilikon katéterek felszínét a galápagosi cápa bőréhez hasonlóan formálják meg (Sharklet micropattern), késleltetve a biofilmképződést, inkrusztációt, mely módszer már hatékonyan működik a hajók esetében. Osztályunk ezzel kapcsolatban is elvégezte az első pilot studyt. Egy hosszú távon hatékony, multirezisztens kórokozók ellen is alkalmazható, negatív mellékhatásokkal nem járó, a mainál kedvezőbb árfekvésű eszköz széleskörű elterjedésének a lehetősége véleményem szerint indokolt.

Köszönöm Nyirády Péter Professzor Úr megtisztelő véleményét, pozitív értékelését, megjegyzéseit.

Tisztelettel kérem válaszaim szíves elfogadását.

Dr. Tenke Péter