

MTA Doktora Pályázat

Doktori Értekezés

A komplikált és az egészségügyi
ellátással kapcsolatos
húgyúti infekciók
etiológiája, patomechanizmusa
és kezelési lehetőségei

Dr. Tenke Péter

2016

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	5
Bevezetés.....	8
A komplikált húgyúti infekciók epidemiológiája.....	17
A komplikált húgyúti infekciók patomechanizmusa.....	18
Húgyúti kórokozók és virulenciafaktorok.....	18
Az immunválasz mechanizmusa húgyúti fertőzések esetén.....	21
Aszimptomatikus bakteriuria (ABU).....	22
Húgyúti fertőzésekre való genetikai hajlam.....	23
A szervezetben jelenlévő komplikáló faktorok vagy tényezők.....	24
A biofilmképződés és szerepe a komplikált húgyúti infekciókban.....	29
A komplikált húgyúti infekciók kórokozói.....	37
Antibiotikum-rezisztencia kialakulása húgyúti kórokozók esetében.....	38
A hipermutáció jelentősége a húgyúti infekciókban szerepet játszó baktériumok esetében.....	39
Egyes húgyúti kórokozók legfontosabb rezisztencia mechanizmusai.....	41
A methicillin-rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) jelentősége az urológiában.....	42
ESBL-termelő és multirezisztens törzsek az urológiában.....	43
Az egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti infekciók.....	45
Célkitűzések.....	47
Nemzetközi prevalencia vizsgálatok.....	47
Az EEÖHI-k prevalenciája, a kórokozóspektrum, a rezisztenciaviszonyok és az antibiotikum-felhasználás követése az urológiai osztályokon (PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok).....	47
Az antibiotikum-profilaxis felmérése a GPIU vizsgálat keretein belül.....	47
A prosztatabiopsziát követő infekciós szövődmények felmérése a 2010-11-es GPIU vizsgálat részeként.....	47
Az uropatogén kórokozók spektrumának és érzékenységének követése osztályunkon.....	48
Húgyúti idegentestekkel kapcsolatos fertőzésekre vonatkozó vizsgálatok.....	48
Kettős-J sztentet viselő betegek húgyúti infekcióra hajlamosító tényezőinek vizsgálata.....	48
Heparinbevonatú húgyúti sztentekkel kapcsolatos vizsgálatok.....	48
A folyamatos, illetve a megszakított levofloxacin-kezelés hatékonyságának vizsgálata idegentestet viselő betegek esetén.....	49

Alacsony energiájú akusztikus hullámokat kibocsátó eszköz hatékonyságának vizsgálata katéterviselők esetén.....	49
Módszerek.....	50
Nemzetközi prevalencia vizsgálatok, a PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok módszereinek ismertetése.....	50
Az uropatogén kórokozók spektrumának és érzékenységének követése osztályunkon.....	54
Húgyúti idegentestekkel kapcsolatos fertőzésekre vonatkozó vizsgálatok.....	55
Kettős-J sztentet viselő betegek húgyúti infekcióra hajlamosító tényezőinek vizsgálata.....	55
Heparinbevonatú húgyúti sztentekkel kapcsolatos vizsgálatok.....	55
A folyamatos, illetve a megszakított levofloxacin-kezelés hatékonyságának vizsgálata idegentestet viselő betegek esetén.....	59
Alacsony energiájú akusztikus hullámokat kibocsátó eszköz hatékonyságának vizsgálata katéterviselők esetén.....	60
Eredmények és megbeszélés.....	63
Nemzetközi prevalencia vizsgálatok.....	63
Az EEÖHI-k prevalenciája, a kórokozóspektrum, a rezisztenciaviszonyok és az antibiotikum-felhasználás követése az urológiai osztályokon (PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok).....	63
Az antibiotikum-profilaxis felmérése a GPIU vizsgálat keretein belül.....	87
A prosztatabiopsziát követő infekciós szövődmények felmérése a 2010-11-es GPIU vizsgálat részeként.....	93
A nemzetközi prevalencia vizsgálatok eredményeinek összegzése.....	96
Az uropatogén kórokozók spektrumának és érzékenységének követése osztályunkon.....	105
Húgyúti idegentestekkel kapcsolatos fertőzésekre vonatkozó vizsgálatok.....	112
Kettős-J sztentet viselő betegek húgyúti infekcióra hajlamosító tényezőinek vizsgálata.....	112
Heparinbevonatú húgyúti sztentekkel kapcsolatos vizsgálatok.....	116
A folyamatos, illetve a megszakított levofloxacin-kezelés hatékonyságának vizsgálata idegentestet viselő betegek esetén.....	124
Alacsony energiájú akusztikus hullámokat kibocsátó eszköz hatékonyságának vizsgálata katéterviselők esetén.....	130
Összefoglalás.....	136

Irodalomjegyzék.....	144
Az értekezés témakörében megjelent publikációk.....	160
Köszönetnyilvánítás.....	167

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AB	antibiotikum
ABU	aszimptomatikus bakteriuria
ACN	acetonitril
BLG	béta-laktamáz gátló
BPH	benignus prostata hyperplasia
BSE	backscatter electron (visszaverődő elektron)
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
CFU	colony-forming unit (kolónia)
CgA	Clonal group A
Ch	Charrière
CI	Confidence Interval (konfidencia intervallum)
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CNF1	citotoxikus nekrotizáló faktor 1
CNS	koaguláz negatív staphylococcusok
CY	cystitis
DNS	deoxiribonukleinsav
DPPC	dipalmitoilfoszfatidilkolin
EAU	European Association of Urology (Európai Urológus Társaság)
EEÖAB	egészségügyi ellátással összefüggő aszimptomatikus bakteriuria
EEÖEUI	egészségügyi ellátással összefüggő egyéb urológiai infekció
EEÖHI	egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti infekció
EEÖI	egészségügyi ellátással összefüggő infekció
EEÖSZHI	egészségügyi ellátással összefüggő szimptomatikus húgyúti infekció
EPS	exopoliszacharid
ESBL	extended-spectrum beta-lactamase (kiterjesztett spektrumú béta-laktamáz)
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESGNI	European Study Group on Nosocomial Infections
ESIU	European Society of Infections in Urology
ExPEC	extraintestinalis patogén <i>E.coli</i>
fem	factors essential for methicillin
FESCI	Federation of European Societies for Chemotherapy and Infection
fvs	fehérvérsejt

GPIU	Global Prevalence Study on Infections in Urology (Urológiai Fertőzések Világméretű Prevalencia Vizsgálata)
HAI	healthcare associated infections (egészségügyi ellátással összefüggő infekció)
HI	húgyúti infekció
HlyA	α -hemolizin
HPLC	high-performance liquid chromatography
IBC	intracellular bacterial community (intracelluláris bakteriális közösség)
ICUD	International Consultation on Urological Diseases
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IgA	immunglobulin A
IL-6	interleukin-6
IL-8	interleukin-8
INR	International normalised ratio
ISC	International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer
kh.	kórház
kl.	klinika
KPC	karbapenemáztermelő <i>Klebsiella pneumoniae</i>
LPS	lipopoliszacharid
LRR	leucine-rich repeat (leucinban gazdag receptor)
MA	férfi adnexitis
MBC	Minimum Bactericidal Concentratio (minimális baktericid koncentráció)
MBL	metallo-béta-laktamáz
<i>mecA</i>	methicillin-rezisztenciát kódoló gén
MIC	minimum inhibitory concentration (minimális gátló koncentráció)
MMR	methyl-directed mismatch repair system (metilálás-vezérelte DNS-javító rendszer)
MRSA	methicillin-rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i>
MTA	Magyar Tudományos Akadémia
MTOPS	Medical Therapy of Prostatic Symptoms
NHSN	National Healthcare Safety Network
OEK	Országos Epidemiológiai Központ
PBP	penicillin binding protein (penicillin-kötő fehérje)
PC	foszforil-kolin
PCN	perkután nephrostomiás katéter

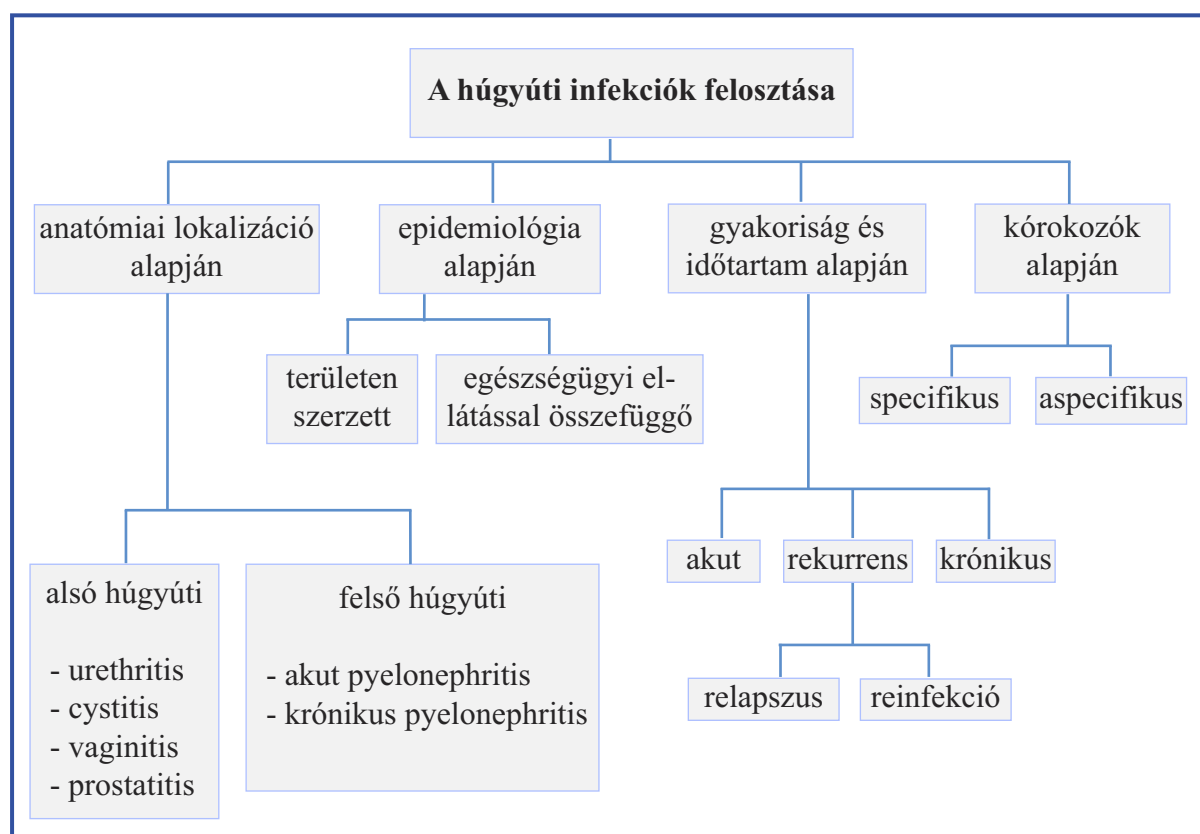
PCNL	perkután nephrolitotomia
PEAP	Pan Euro-Asian Prevalence (Páneurázsiai Prevalencia Vizsgálat)
PEM	pásztázó (scanning) elektronmikroszkóp
PEP	Pan European Prevalence (Páneurópai Prevalencia Vizsgálat)
PFGE	Pulse Field Gel Electrophoresis
PN	pyelonephritis
PUR	poliuretán
REM	reflexiós elektronmikroszkóp
RR	Relative Risk (relatív kockázat)
SAW	surface acoustic wave (akusztikus hullám)
SCC	Staphylococcal cassette chromosome (Staphylococcus kromoszomális kazetta)
SLS	nátrium-lauril-szulfát
SE	szekunder elektron
spp.	species pluralis
STD	sexually transmitted diseases (szexuálisan terjedő betegségek)
TBAA	tetrabutylammónium-acetát
TLR	Toll-like receptor (Toll-szerű receptorok)
TMP	trimethoprim
TMP/SMX	trimethoprim/sulfamethoxazol
TNF	tumor nekrotizáló faktor
TRUS Bx	transrectalis prosztatabiopszia
TURP	transzurethrális hólyagtumor rezekció
TUTUR	transzurethrális prosztata rezekció
UH	ultrahang
UPEC	uropatogén Escherichia coli
UR	urethritis
URS	ureterorenoszkópia
US	uroszepszis
UTI	urinary tract infection (húgyúti infekció)
VUR	vesicoureteralis reflux

BEVEZETÉS

Az ép húgyúti rendszer steril és igen ellenálló a bakteriális kolonizációval szemben. Ugyanakkor a statisztikai adatok azt mutatják, hogy a húgyúti infekciók (HI) igen gyakori megbetegedések szinte minden életkorban. Azonban sajnálatos módon jelenleg nem állnak rendelkezésünkre olyan felmérések, amelyek a HI-k különböző korcsoportokban történő megnyilvánulását, illetve azok életminőségre gyakorolt hatását vizsgálnák.

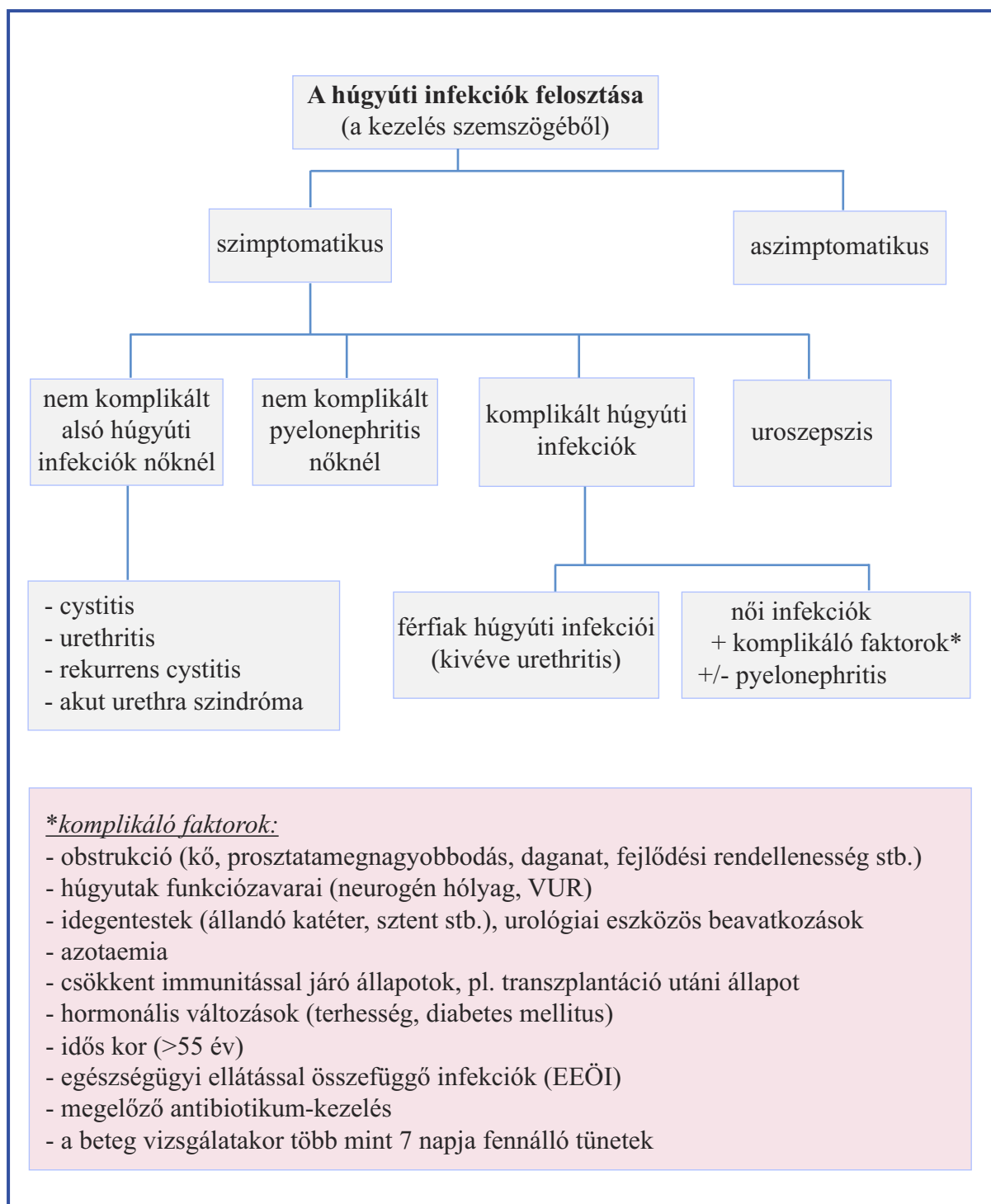
A fellépő HI-k súlyossága változó, a tünetmentes bakteriuriától a magas lázzal, akár szeptikus tünetekkel járó, néha életveszélyessé váló pyelonephritisig minden előfordulhat. Gyakoriságuk életkortól, nemtől és alapbetegségtől egyaránt függ. Mindezek miatt a húgyúti infekciók jelentős népegészségügyi problémát jelentenek mind gyakoriságuk, mind esetleges súlyos, akár életet veszélyeztető kimenetelük, de nem utolsó szempontból költségkihatásuk miatt.

A húgyúti fertőzéseket évtizedeken keresztül lokalizációjuk, epidemiológiájuk, gyakoriságuk és időtartamuk, illetve a kórokozók alapján csoportosították (1. ábra).



1. ábra: A húgyúti infekciók klasszikus felosztása

A HI-k patomechanizmusának, kezelési lehetőségeinek és a szövődményt okozó tényezők klinikai jelentőségének jobb megismerése eredményeképpen e klasszikus felosztás mellett új, terápiás szemléletű felosztás született (Infectious Diseases Society of America 2008, IDSA),



2. ábra: A húgyúti infekciók felosztása a kezelés szempontjából [Rubin és mtsai, 1992]

amelynek lényege, hogy komplikáló faktorok (leggyakrabban anatómiai, funkcionális alapbetegségek, idegentestek) jelenléte esetén rezisztensebb baktériumokkal és rosszabb gyógyulási, magasabb szövődmény-, illetve kiújulási aránnyal (vesehegesedés, uroszepszis, pyelonephritis apostematosa, perirenalis abscessus) kell számolnunk [Rubin és mtsai, 1992] (2. ábra).

A 2008-as ajánlásban az EEÖI kategóriája bővült, így a nosocomialis HI altípusa lett az EEÖI-nak [Horan és mtsai, 2008]. Egyik felosztásban sem tisztázták pontosan, hogy az aszimptomatikus bakteriuria (ABU) fertőzést jelent vagy csak rizikófaktor bizonyos körülmények között. Az IDSA [Rubin és mtsai, 1992] és a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) [Rubin és mtsai, 1993] irányelvek elsősorban az infektológiai tematikájú vizsgálatokra készültek.

A mindennapi orvosi gyakorlatban, ezek, a terápiát elősegítő felosztások is több nehézséget jelentenek. A fenti irányelvek szerint a nem komplikált fertőzés csak menopauza előtti (fiatal), nem várandós nőkben, multiszenzitív kórokozóval és nem visszatérő fertőzésként van jelen. A legtöbb klinikai gyógyszervizsgálatban is ez a populáció szerepel, ahol az egyik leggyakoribb beválasztási kritérium a szignifikáns bakteriuria ($\text{CFU} > 10^5/\text{ml}$) [Kunin és mtsai, 1992]. Ugyan évtizedek óta ismert, hogy alacsonyabb számban jelenlévő uropatógének is relevánsak lehetnek egy nem komplikált cystitis akut epizódja esetén [Stamm és mtsai, 1982]. Más diagnosztikai és kezelési stratégiát kell alkalmaznunk egy elzáródás mellett fellépő pyelonephritis esetén fiatal, megelőzőleg kórházi kezelésben nem részesült, illetve idősebb, már kórházi kezelésen átesett betegnél. Igaz, hogy a diabétesz szerepelhet komplikáló tényezőként is, de egy jól beállított diabétesz során a betegek ugyanolyan jól gyógyulnak, mint a nem diabéteszesek. A húgyúti infekciók kezelésénél a terhésséget is komplikáló faktornak tekinthetjük, de leggyakrabban sem a kórokozók tekintetében, sem rezisztenciájukban, sem a visszaújulásuk vonatkozásában nem jelent hátrányt a nem terhes nőkhez képest. A férfiak egyszerű urethritisén kívül, minden más, velük kapcsolatos infekciót a felosztás komplikált húgyúti infekciónak tekint, habár a hétköznapi gyakorlat ezt nem támasztja alá. A legújabb HI-os irányelvek és klinikai vizsgálatok az IDSA [Rubin és mtsai, 1992] és ESCMID [Rubin és mtsai, 1993] protokollokra épülnek, meghagyva a komplikált és nem komplikált csoportot, azonban néhány módosítást már terveznek rajtuk. A „komplikált” kifejezés jelentheti a húgyúti fertőzés fokozott esélyét, a kezelés eredménytelenségének valószínűségét, a nephronok pusztulását, illetve a beteg halálának emelkedett kockázatát is. A „komplikált” húgyúti fertőzésekben az *E. coli*-tól eltérő patogének esetén hosszabb kezelési periódusra és eltérő antibiotikum-kezelésre van szükség.

A komplikált HI egy rendkívül heterogén kategória, ezért a klinikai vizsgálatok során nem lehet egyetlen megadott kritérium alapján a betegeket besorolni.

A fentieknek köszönhetően több mint két kategóriára van szükség, amely pontosan körvonalazza a betegeket és a rizikófaktoraik viszonyát a húgyúti fertőzésekkel kapcsolatban.

Mindezek alapján érthető, hogy az onkológiai kórképekhez hasonlóan a húgyúti infekciók kezelésénél is szükség van egy terápiát segítő TNM rendszer kialakítására. Minden kategória numerikus skála alapú. A krónikus kismencedei fájdalom szindróma UPOINT beosztásánál pl. az egyik legfontosabb besorolási szempont, hogy jelen van-e a fájdalom vagy nincs [Shoskes és mtsai, 2009]. Az elsődleges kategorizálás és a staging eredményei viszont tovább bonthatóak, pl. 4 betűvel: A-D [Whithmore és mtsai, 1984], római számmal (I-IV) [Iversen és mtsai, 1995] vagy, mint pl. a D’Amico-féle prosztatabesorolás 3 csoportjánál [D’Amico és mtsai, 1998].

Az 1. táblázatban találjuk azokat a panaszokat, amelyek megléte esetén húgyúti fertőzésről beszélhetünk. A kritériumokat öt főkategóriába soroltuk. I-III-ig és az V-ös csoport a diagnózis felállításához és a kezeléshez adnak segítséget, míg a IV-es a surveillance-t, a kezelés minőségét és a környezetet írja le. A fertőzés besorolásánál a kritériumokat nem egyforma súllyal kell figyelembe vennünk. Klinikai döntéshozatal során azonban minden kritériumot mérlegelnünk kell. Mindezek alapján talán könnyebben megértjük, hogy milyen komplex feladat a döntéshozatal folyamata a húgyúti fertőzésekkel kapcsolatban.

1. táblázat: A beteg besorolásának legfontosabb kritériumai [Bjerklund és mtsai, 2010]

I.	<u>Klinikai kritériumok</u>
I/1.	Klinikai megjelenés a., Urethritis b., Cystitis c., Pyelonephritis d., Uroszepszis e., Férfiak járulékos nemi mirigyeinek gyulladása („férfi adnexitis”, prostatitis, vesiculitis, epididymitis, orchitis – külön kell őket figyelembe venni, hiszen a klinikai tünetek rendkívül sokfélék lehetnek.)
I/2.	A tünetek specificitása a., HI specifikus I. alsó húgyúti infekció: cystitis, dysuria, pollakisuria, urge panaszok, szuprapubikus érzékenység II. felső húgyúti fertőzés (pyelonephritis): láz, deréktáji fájdalom, costovertebralis szöglet érzékenysége b., Nem húgyúti fertőzés specifikus I. katéter asszociált fertőzés, pl. húgyhólyag spazmus, mással nem magyarázható láz II. újszülött- és kisgyermekkorban III. idős betegeknél IV. neurológiai betegségben szenvedőknél, pl. vegetatív beidegzés zavara esetén
I/3.	A tünetek súlyossága (nincs elfogadott score rendszer) a., enyhe b., mérsékelt c., súlyos d., sepszis
I/4.	A fertőzés megjelenése a., izolált vagy elszórt b., ismétlődő I. relapszus II. reinfekció III. krónikus vagy nem gyógyult

1. táblázat folytatása: A beteg besorolásának legfontosabb kritériumai [Bjerklund és mtsai, 2010]

II.	<u>Lehetséges kockázati tényezők</u>
II/1.	A beteg jellemzői a., nem (férfi/nő) b., koraszülöttség, újszülött, fiatal gyermek, kamasz c., premenopauza d., terhesség e., posztmenopauza f., öregkor (geriátriai öregkor: fizikai és/vagy szellemi fogyatékoság)
II/2.	Húgyúti traktuson kívüli megbetegedés (klinikai tanulmányokkal igazolni kell) a., immunszuppresszív állapot (nem világos, hogy melyik állapotban jelent rizikófaktor és milyen HI-nál) i. veleszületett ii. szerzett, pl. AIDS b., diabetes mellitus (nem világos, hogy melyik állapotban jelent rizikófaktor és milyen HI-nál)
II/3.	Nephrológiai kockázati tényezők - a vesék állapota a., csökkent vesefunkció (nem egyértelmű, milyen fokú veseelégtelenségben jelent befolyásoló tényezőt és milyen húgyúti infekciónál) b., vesetályog c., policisztás vesebetegség
II/4.	Urológiai kockázati tényezők (Funkcionális vagy morfológiai rendellenességek a húgyutakban. A rendellenességek mértéke és ezek kihatása a HI-ra nem pontosan meghatározott.) a., funkcionális rendellenességek, pl. reflux, neurogén hólyag zavarok b., elfolyási akadály fertőző góc nélkül, pl. tumor, nem fertőzött kő c., elzáródás okozta fertőző góc, pl. fertőzött kövek, nekrotizáló tumor, sztent
II/5.	Állandó katéter a., urethralis b., szuprapubikus c., nephrostoma d., egyéb
II/6.	Aszimptomatikus bakteriuria (ABU) (Az ABU nem tekinthető fertőzésnek és általában nem releváns, de bizonyos helyzetekben kockázati tényező, pl. terhességben, illetve traumatizáló húgyúti beavatkozások előtt. Néhány esetben a tünetmentes bakteriuria és a tüneteket okozó bakteriuria között nehéz különbséget tenni, pl. kisgyermek, idősek, gerincvelősérült betegek.)

1. táblázat folytatása: A beteg besorolásának legfontosabb kritériumai [Bjerklund és mtsai, 2010]

III.	<u>Kórokozó/etiológiai faktor</u> a., baktérium csíraszám b., kórokozó (típus) c., antibiotikummal szembeni érzékenység/rezisztencia d., virulencia stb.
IV.	<u>A körülmények, amelyek során a fertőzés kialakult</u> a., közösségi b., járóbeteg-ellátás i., kórházi szakrendelő ii., magánellátás c., fekvőbeteg-ellátás d., idősok otthonában előforduló e., egészségügyi ellátással összefüggő
V.	<u>Terápiás lehetőségek</u>
V/1.	Kórokozók érzékenyek az antibiotikumokra a., és ezek leggyakrabban rendelkezésünkre állnak b., de ezek csak nehezen elérhetők
V/2.	A kórokozók mérsékelten érzékenyek a mindennapi gyakorlatban használt antibiotikumokra a., de ezek mellett az érzékenységnek megfelelő alternatív antibiotikumok rendelkezésre állnak b., az alternatív antibiotikumok nem szerezhetők be könnyedén
V/3.	A kórokozók multirezisztensek, és az érzékenységnek megfelelő antibiotikum nem vagy nem egyszerűen érhető el

A fent említett problémák megoldására az Európai Uroinfektológiai Társaság Vezetősége (ESIU) egy új koncepciót alakított ki. A húgyúti infekciók súlyosságának értékelése három fő pilléren nyugszik: a klinikai tüneteken, a beteg kockázati tényezőin és a rendelkezésre álló hatékony antibiotikumokon.

A HI-k osztályozása során megkülönböztetünk cystitist (CY), pyelonephritist (PN) és uroszepszist (US). Az urethritist (UR) és a férfi járulékos mirigyek fertőzését (férfi adnexitis {MA}, pl. prostatitis) általában külön tárgyaljuk, mert klinikai megjelenésük meglehetősen eltérő [Bjerklund és mtsai, 2010].

Egy pyelonephritis mindig súlyosabb lefolyású, mint egy cystitis, és egy uroszepszis mindig sokkal súlyosabb állapot, mint a két előző forma. A PN megjelenhet enyhe vagy mérsékelt formában, amelyek általában ambulánsan, orális antibiotikummal kezelhetők, illetve általános tünetekkel (hányinger, hányás) járó súlyos állapottá is alakulhat, amikor már parenterális antibiotikum-kezelés és kórházi megfigyelés válhat szükségessé. Az uroszepszis esetében a sú-

lyössági fokozatok a következők: szepszis, súlyos szepszis, septicus sokk. Az új felosztás kidolgozásánál csoportunk (ESIU) azt javasolta, hogy a klinikai megjelenéshez minden esetben rendeljünk hozzá egy súlyossági fokot jellemző arab számot. A klinikai állapot a legfontosabb prognosztikai kritérium (2. táblázat).

2. táblázat: A cystitis (CY), a pyelonephritis (PN) és az uroszepszis (US) klinikai megjelenése és súlyossági foka [Bjerklund és mtsai, 2010]

Rövidítés	Klinikai diagnózis	Klinikai tünetek	Súlyosság foka
CY-1	Cystitis	Dysuria, gyakori, sürgető vizelés, szuprapubikus fájdalom; Néha nem-specifikus tünetek	1
PN-2	Enyhe vagy mérsékelt súlyosságú pyelonephritis	Láz, deréktáji fájdalom, costovertebralis szöglet érzékenysége Néha nem-specifikus tünetek CY tüneteivel vagy nélküle	2
PN-3	Súlyos pyelonephritis	Mint PN-2, + hányinger, hányás CY tüneteivel vagy nélküle	3
US-4	Uroszepszis (simple) ^a	Hőmérséklet >38°C vagy <36°C Pulzus >90/perc Légzésszám >20 légzés/perc vagy PaCO ₂ <32 mmHg (<4,3 kPa) Fvs szám >12,000 sejt/mm ³ Vagy <4000 sejt/mm ³ vagy ≤10% éretlen (band) forma CY vagy PN tüneteivel vagy nélküle	4
US-5	Súlyos uroszepszis ^a	Mint US-4, + szervi károsodás Hypoperfúzió vagy hypotenzió Hypoperfúziós és perfúziós eltérések, amelyek tartalmazhatnak, de nem kizárólag laktát acidózist, oliguriát vagy akut tudatmódosult állapotot	5
US-6	Szeptikus sokk ^a	Mint US-4 vagy US-5, + hypotenzió megfelelő folyadék bevitel ellenére, valamint perfúziós eltérések, amelyek tartalmazhatnak, de nem kizárólag laktát acidózist, oliguriát vagy akut tudatmódosult állapotot	6

^a A septicus sokkból eredő hypotenzió: vérnyomás < 90 Hgmm vagy a vérnyomásesés > 40 Hgmm, más magyarázható ok nélkül

A prognózis becslése ebben az esetben azt jelenti, hogy végiggondoljuk, hogy mi történhetne a beteggel, ha nem kezdenénk el a kezelést. A kockázati tényezők különböző módon hatnak a betegre és csoportosíthatók a betegség kimenetele szerint. Néhány rizikófaktor, mint a terhesség, koraszülöttség, újszülöttkor és immundeficiens állapot fokozott kockázatot jelent a vetélés, nephronok pusztulása, illetve a mortalitás terén. Más kórképek összetettebb kezelést igényelnek, pl. húgyúti obstrukció és vesetályog. Egyéb rizikófaktorok a fertőzések kiújulását segítik elő: vizelés utáni reziduum, állandó katéter viselése. A kockázati tényezők fontosságát figyelembe véve, a három fertőzés (CY, PN, US) mintáját követve a rizikófaktorokból 6 kategóriát készítve megalkottuk az ORENUC rendszert (3. táblázat): O – NO known risk factor (nincs ismert koc-

3. táblázat: A HI rizikófaktorainak osztályozása az ORENUC-rendszer alapján (minden kategória esetén példák a rizikófaktorokra, természetesen nem a teljesség erejével) [Bjerklund és mtsai, 2010]

Fenotípus	Rizikófaktor csoport	Példák rizikófaktorokra
O	Nincs ismert rizikótényező	Egyébként egészséges fogamzókorú nő
R	Hajlamosító tényező visszatérő HI-ra, de más súlyos következményre nincs veszély	Szexuális viselkedés (gyakoriság, spermicidek) Hormonhiány posztmenopauzában Szekretoros típusú vércsoport antigének Jól beállított diabetes mellitus
E	Extraurogenitális rizikófaktorok, amelyek súlyosabb szövődményeket okozhatnak	Koraszülöttek, újszülöttek Terhesség Férfi nem Rosszul beállított diabetes mellitus Immunszuppresszió (nem jól definiált)
N	Vesével kapcsolatos megbetegedések, amelyek súlyosabb szövődményeket okozhatnak	Veseelégtelenség (nem jól definiált) Policisztás vesebetegség Interstitialis nephritis, pl. fájdalomcsillapító okozta Vesevezeték elzáródás ureterkő miatt
U	Urológiai rizikófaktorok, amelyek súlyosabb szövődményeket okozhatnak, de a kezelés során megszüntethetők	Kontrollált neurogén hólyagműködési zavar Rövid ideig fenntartott állandó katéter Tünetmentes bakteriuria
C	Állandó húgyúti katéter és olyan urológiai rizikófaktor, amely a kezelés során nem szüntethető meg és ezáltal súlyosabb szövődményeket okozhat	Tartós állandó katéter viselés Nem megszüntethető húgyúti elzáródás Rosszul kontrollált neurogén hólyagműködési zavar

kázati tényező), R – Risk for recurrent UTI, but without severe outcome (visszatérő húgyúti fertőzésre hajlamos, de enyhe lefolyással), E - Extraurogenital risk factors (extraurogenitális rizikófaktor), N – relevant Nephropathic disease (releváns nephropátia), U - Urological resolvable (transient) risk factors (urológiailag megoldható átmeneti kockázat) C – permanent external urinary Catheter and non resolved urological risk factors (állandó katéter és nem megoldott urológiai kockázati tényező).

Az UTI sarokköve az antibiotikum-terápia. Antibiotikum (fejlődő országokban) vagy hatékony antibiotikum nélkül (néhány országban) a prognózis nagyon kedvezőtlen lehet. Azt javasoljuk, hogy a hatékony antibiotikum-kezelés valószínűsége a húgyúti infekció súlyossága mellett legyen része a beteg végső prognózisának. A fertőzés gradingjét javasoljuk bevezetni: egy A-tól C-ig terjedő beosztást a kórokozók várható érzékenysége, illetve az elérhető antibiotikumok alapján (4. táblázat).

4. táblázat: *Terápiás lehetőségek [Bjerklund és mtsai, 2010]*

Grade A	A kórokozó érzékeny a széles körben használatos, könnyen elérhető antibiotikumokkal szemben
Grade B	A kórokozó mérsékelten érzékeny a széles körben használatos, könnyen elérhető antibiotikumokkal szemben
Grade C	A kórokozó multirezisztens a széles körben használatos, könnyen elérhető antibiotikumokkal szemben

Mikor egy beteget vizsgálunk, mindig figyelembe kell vennünk a betegség súlyosságát. Amint korábban már említettük, a klinikai megjelenés felülírja az összes egyéb kategóriát, mert a pyelonephritis mindig súlyosabb, mint a cystitis, és az uroszepszis mindig sokkal súlyosabb, mint az előző két kórkép. Az US-en belül a veszélyesség szintje alapján ugyancsak három szintet különböztethetünk meg: US-4, US-5, US-6 (lásd 2. táblázat).

A súlyosság értékelése mindig a klinikai megjelenés megfigyelésével és a megfelelő terápia kiválasztásával történik. A meglévő rizikófaktorok felkutatása módosíthatja bármely klinikai megjelenési forma súlyosságát (3. táblázat). Például a cystitis súlyosabb lefutást mutat egy E vagy U kategóriában lévő betegnél, mint egy O vagy R kockázati csoportba tartozónál, ezért a súlyossági kategóriát módosítani szükséges. Hasonló példát írhatnánk a PN-ről és az US-ről is. Igaz viszont, hogy nehéz egy kockázati tényezőt számszerűsíteni ellenőrzés nélkül. Így fontos, hogy ebben a részben a kockázati tényező csoportja csak leíró legyen. Mindezek mellett egyéb tanulmányok rámutatnak arra, hogy az elérhető és megfelelő antibiotikum-terápia csökkentheti a betegség súlyos kimenetelét.

Tovább gondolva az urethritist valószínűleg cystitisként foghatjuk fel, a prostatitist, epididimitist vagy orchitist pedig a pyelonephritishoz hasonlíthatjuk, úgy mint a parenchymás szervek gyulladását. Az akut fertőzés lefolyását figyelembe véve, lehet enyhe, közepes és súlyos,

az akut pyelonephritishoz hasonlóan. A krónikus bakteriális prostatitis és a krónikus kismencedei fájdalom szindróma jobban leírhatók a UPOINT besorolási rendszerével.

Az új felosztási rendszernél egy adott húgyúti infekciós epizód leírásához a klinikai diagnózis, a rizikófaktorok, a patogének és az elérhető antibiotikumok számbavétele szükséges pl.

CY-1R: E. coli (a)

Menopauza előtti, egyébként egészséges nőkben visszatérő hólyaghurut: (CY), 1-es grade, kockázati tényező: R, kórokozó: *E.coli* – rezisztencia nélkül: (a); Megállapítás: szövőd-ménymentes rekuráló cystitis.

CY-1E, U: P. aeruginosa (c)

Egy terhes, vesetranszplantált nő cystitise: (CY), grade 1-es súlyosság, kockázati tényező: E - nefrológiai kockázati tényező és U - urológiai kockázati tényező (a kettős J sztent), kórokozó: *P. aeruginosa* - nem hatékony antibiotikumok miatt multirezisztens: (c); Megállapítás: komplikált cystitis.

A komplikált húgyúti infekciók epidemiológiája

Újszülöttkorban a húgyúti fertőzések fiúkban gyakoribbak, és gyakrabban társulnak bakteriemiával. Ennek a hátterében a fiú újszülöttek gyakoribb congenitalis húgyúti fejlődési rendellenességei állhatnak, azonban egyes felmérések a cirkumcízio elmaradásával is összefüggést mutattak ki [Craig és mtsai, 1996]. 10 éves kor alatti gyermekekben a húgyúti fertőzések mintegy 20-30%-a vesicoureteralis refluxhoz (VUR) és következményes vesehegyesedésekhez társul [Smellie és mtsai, 1998].

20-50 éves korú nők esetén a húgyúti fertőzések mintegy ötvenszer gyakoribbak. Nőkben az első epizódot követően az esetek 20%-ában a megfelelő kezelés ellenére 6 hónapon belül, 75-80%-ában 2 éven belül ismételt HI alakul ki [Foxman, 2002]. Amennyiben a HI tünetei 2 héten belül térnek vissza, relapsuszról, ha ennél hosszabb idő múlva, akkor reinfekcióról beszélünk.

A terhesség alatt olyan fiziológiás, strukturális és hormonális változások következnek be, amelyek elősegítik az infekció kialakulását. Terhes nőkben a bakteriuria incidenciája 4-7%, amelyből körülbelül az esetek 25%-ában klinikai tünetekkel járó pyelonephritis alakulhat ki. Az aszimptomatikus bakteriuria arányát a szociális körülmények, illetve a megelőző szülések száma is befolyásolja [Golan és mtsai, 1989; Gratacos és mtsai, 1994]. A terhesség alatti aszimptomatikus vagy tünetekkel járó HI koraszülésre, intrauterin növekedési retardációra és magzati/újszülöttkori halálózásra hajlamosít. Mindemellett megoszlanak a vélemények arra vonatkozóan, hogy minden terhest szűrni kell-e bakteriuriára. Az irodalmi adatok összesítése alapján jelenleg a szűrés ajánlott és költséghatékony.

Az életkor további előrehaladásával mindkét nemben növekszik a HI-k gyakorisága. Összefoglaló adatok szerint 65 éves életkor felett az aszimptomatikus bakteriuria prevalenciája férfiaknál 10%, nők esetében 20%, míg ez az arány tünetekkel járó HI esetén 35%, illetve 40%. A

tünetmentes bakteriuria azonban idősebb férfiakban és nőkben normálisnak tekinthető, és ebben a korcsoportban általában nem igényel kezelést.

A komplikált húgyúti infekciók patomechanizmusa

Húgyúti kórokozók és virulenciafaktorok

A húgyúti traktus normál körülmények között steril. A fertőzések az esetek túlnyomó részében felszálló módon jönnek létre (a haematogen és a lymphaticus út jóval kisebb jelentőségű), a kórokozók a Gram-negatív enterális, perineális flóra tagjai. Kialakulásukban szerkezeti, bakteriális és viselkedési tényezők is szerepet játszanak. Komplikált húgyúti infekciók esetében részben a kórokozók részéről, részben a szervezet részéről áll fenn valamilyen hajlamosító tényező, mint például a szabad vizeletáramlást zavaró anatómiai vagy funkcionális elváltozás, illetve olyan társbetegség, amely elősegíti a mikroorganizmusok bekerülését és megtapadását, vagy gátolja azok kiürülését.

A leggyakoribb és legtöbbet tanulmányozott húgyúti kórokozó az *Escherichia coli* (*E.coli*). A legtöbb kommenzalista baktériummal szemben a húgyúti kórokozók számos virulenciafaktorral rendelkezhetnek, amelyek a húgyúti fertőzések kialakulását, illetve a húgyúti traktus különböző részeinek kolonizálását segítik elő. Az egyes virulenciafaktoroknak a fertőzés patogenezésének különböző szakaszaiban van szerepük, továbbá expressziójuk a gazdaszervezettől, illetve a környezettől függően térben és időben változik. A legfontosabb virulenciafaktorok között az adhézióért felelős organellek (fimbriák/adhezinek), a lipopoliszacharid (LPS), a kapszuláris és flagelláris antigének, a vastranszport-rendszerek, a biofilmképződés, illetve toxinok és enzimek (ureáz) szerepelnek.

A baktériumok epitheliumokon történő megtapadása, adhéziója kulcsfontosságú a húgyúti fertőzések kialakulásának tekintetében. Az uroepitheliumhoz történő adhéziós képesség a bélflóra tagjain belül az aszimptomatikus bakteriuriát (ABU), cystitist vagy pyelonephritist okozó baktériumok körében változó [Hagberg és mtsai, 1981]. Húgyúti kórokozók esetén számos különböző adhéziós faktort írtak le, mint például Dr, AFA, S/F1C, P és 1-es típusú fimbria [Leffler és mtsai, 1980; Nowicki és mtsai, 1989; Virkola és mtsai, 1988; Walz és mtsai, 1985]. *E.coli* esetén a legfontosabbak a P és az 1-es típusú, valamint az S/F1C fimbriák, a többi adhéziós faktor szerepe nem bizonyított egyértelműen.

A fimbriák vékony, mikrométeres nagyságrendű struktúrák, amelyekből 100-400 található a baktérium felszínén. Egyes *E.coli* törzsek csak egy, míg mások 3-4 különböző fajta fimbriával rendelkeznek, de találunk fimbriákkal egyáltalán nem rendelkező uropatogén törzseket is. A fimbriális adhezinek morfológiailag különböznek a nem fimbriális adhezinektől (pl. AFA), amelyek közvetlenül a külső sejtmembránon helyezkednek el.

Az 1-es típusú fimbriák az *E.coli* törzsek leggyakoribb adhéziós faktorai. A fimbriát a *fim* génszakasz kódolja. Az adhezin (*fimH*) közvetlenül a sejthez, illetve szekretált fehérjéken ta-

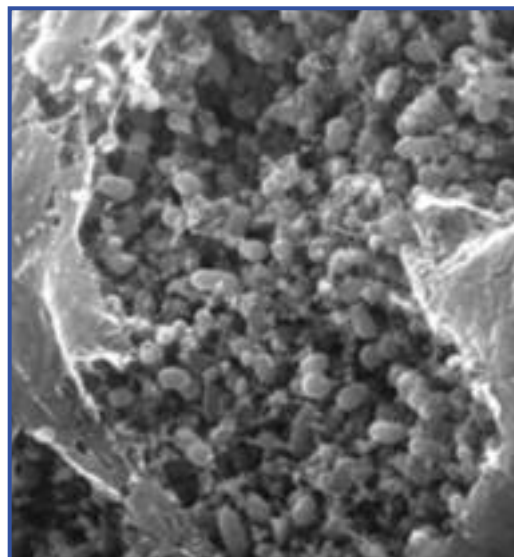
lálható mannóz tartalmú glikoprotein receptorokhoz, így β -1, valamint α -3 integrinekhez, Tamm-Horsfall fehérjéhez, szekretált A típusú immunoglobulinhoz és hízósejteken található CD48 receptorhoz kötődik [Rosen és mtsai, 2008]. Az 1-es típusú fimbriák a vörösvértestek mannóz szenzitív (mannóz jelenlétében a reakció nem jön létre) hemagglutinációját okozzák. Az uroepitheliumon található transzmembrán fehérjékhez, az uroplakinhoz történő kötődésük fontos lépése a sejtek intracelluláris inváziójának és az úgynevezett „intracellular bacterial community”-k (IBC) kialakításának. Az IBC-nek a visszatérő krónikus húgyúti fertőzések etiológiájában tulajdonítanak fontos szerepet [Wright és mtsai, 2007] (3. ábra).

Az 1-es típusú fimbriák jelentősége a humán húgyúti fertőzések patogenezisében azonban nem teljesen tisztázott. Számos húgyúti fertőzéssel foglalkozó vizsgálat nem igazolt összefüggést az 1-es típusú fimbriák expressziója vagy a *fim* génszakasz jelenléte és a kórokozók virulenciája között [Hagberg és mtsai, 1981; Leffler és mtsai, 1981; Vaisanen-Rhen és mtsai, 1984]. Ugyanakkor egy klinikai vizsgálat során gyermekkori akut pyelonephritisekből izolált O1:K1:H7 *E.coli* törzsek közül az 1-es típusú fimbriákat expresszáló baktériumok virulensebbnek bizonyultak a fimbriát nem expresszáló baktériumoknál. A *fim* génszakasz kitörlése ezen törzsekből viszont egerekben létrehozott HI során lecsökkentette a virulenciát [Connell és mtsai, 1996].

A P (pyelonephritis-asszociált) fimbriákat alkotó fehérje alegységeket a *pap A-K* operon kódolja. A fimbriákon található PapG adhezin Gal α 1-4Gal β tartalmú szfingolipid receptorokhoz kötődik, amelyek megtalálhatóak az uroepithel sejtek felszínén. Ezek a receptorok a P vércsoport rendszer tagjai [Marcus és mtsai, 1976], így a P fimbriák P1 vércsoportú egyének vörösvértestjeinek mannóz rezisztens (azzal nem gátolható) hemagglutinációját okozzák. Epidemiológiai vizsgálatok során a P fimbriák jelenléte mutatta a legerősebb összefüggést a húgyúti fertőzések súlyosságával. Genotípus vizsgálatok során az enterális és ABU-t okozó törzsek mindössze 20%-a, a cystitist okozó törzsek 60%-a és a pyelonephritist okozó törzsek 80%-a bizonyult P fimbriátnak [Leffler és mtsai, 1981; Plos és mtsai, 1995; Vaisanen és mtsai, 1981]. Septikaemiával járó pyelonephritisek esetén a hemokultúrákból izolált törzsekben a *pap* gén 100%-ban volt jelen [Brauner és mtsai, 1985].

Az S/F1C fimbriák szíálsav tartalmú receptorokhoz kötődnek [Ott és mtsai, 1986]. Kimutatták, hogy az S/F1C fimbriák képesek a vizeletben legnagyobb mennyiségben megtalálható fehérjéhez, a Tamm-Horsfall glikoproteinhez kötődni. A Tamm-Horsfall fehérjékben nagy számban megtalálható mannóz és szíálsav szekvenciák ideális li-

3. ábra: Az uropatogén *E.coli* (UPEC) által létrehozott biofilmszerű „intracellular bacterial community” scanning elektronmikroszkópos képe a megszakadt uroepithelium alatt, fertőzött patkányhólyagban [Wright és mtsai, 2007]



gandok a fimbriált *E.coli* törzsek megkötésére, amely mechanizmus szerepet játszhat a vizelet kórokozóinak eliminálásában [Saemann és mtsai, 2005].

Az uropatogén *Escherichia coli* (UPEC) törzsek lipopoliszacharid (LPS), kapszuláris és flagelláris antigének (O:K:H) [Lindberg és mtsai, 1975; Mabeck és mtsai, 1971] alapján történő klasszifikációja, szerotipizálása során bebizonyosodott, hogy egyes O:K:H szerotípusba tartozó törzsek gyakrabban okoznak tünetekkel járó húgyúti fertőzést vagy aszimptomatikus bakteriuriát.

A lipopoliszacharid a Gram-negatív baktériumok külső membránjának alkotórésze, amely lipid A-ból, core-oligoszacharidból, O-specifikus poliszacharid-oldalláncból és O antigénből áll. Az utóbbi egy 10-15 ismétlődő cukoralegységből álló poliszacharid [Stenutz és mtsai, 2006], amelynek egyes típusai (O1, O2, O4, O6, O7, O8, O16, O18, O25, O50 és O75) gyakoribbak az uropatogén *E.coli* csoportban [Bidet és mtsai, 2007]. Egyes O és K antigén szerotípusok túlélési előnyt nyújtanak bizonyos extraintestinalis patogén *E.coli* (ExPEC) törzsek esetén, azonban az UPEC virulenciájában betöltött szerepük pontosan nem ismert. A fenti szerotípusok valószínűleg más virulenciafaktorokkal működnek együtt (pl. az α -hemolizin /HlyA/ szelektív hatása a gazdasejtek membránjára LPS függő), illetve szerepet játszhatnak az immunrendszer elleni védekezésben is. Az LPS más virulenciafaktorokkal interakcióban is kifejti hatását (pl. HlyA LPS-függő sejtmembrán kötődése), és az emberi immunrendszerrel szembeni védekezésben is szerepet játszik [Dobrindt és mtsai, 2010].

Számos baktérium rendelkezik poliszacharid tokkal (kapszula). A tok megvédi a kórokozót a komplementrendsztől és megakadályozza a fagocitózist, így elősegíti a baktériumok túlélését és a kolonizációt. *E.coli* törzsek esetén több mint 80 különböző típusú tokot írtak le. Az UPEC törzsek körében leggyakrabban a II. csoportba tartozó tok található. A K antigének szerepe az UPEC patogenezisében egyértelműen nem tisztázott [Taylor és mtsai, 2005].

Ezzel szemben a bakteriális ostor (flagellum) szerepe egyre inkább bizonyítást nyer az UPEC törzsek által okozott húgyúti fertőzések patogenezisében. A flagellumok a baktériumok felszínéhez kötődő filamentózus képződmények. A fő flagelláris képződmény egy flagellin alegységekből álló polimer, amit a fliC gén kódol [Chilcott és mtsai, 2000]. A filamentum rotációs mozgását egy, a membránhoz kötődő motoros egység biztosítja, ezáltal növelve a baktériumok motilitását [Berg és mtsai, 2003]. A flagellumok a motilitás növelésével szelekciós előnyt jelentenek a kórokozók felső húgyutakba történő feljutásában, a bakteriális disszeminációban, illetve a vese sejtjeibe történő invázióban [Lane és mtsai, 2007; Pichon és mtsai, 2009].

A kórokozók biofilmképző képessége főleg húgyúti katéterek, idegentestek esetén fontos tényező. A biofilmek létrehozásában számos különböző faktor játszik szerepet. *E.coli* törzseknél ezek a fimbriális adhezinek, a flagella, a curli, az antigén 43, a sejtfelszíni poliszacharidok, a poly- β -1,6-N-acetil-D-glukózamin és a cellulóz [Pratt és mtsai, 1998; Prigent-Combaret és mtsai, 2000; Wang és mtsai, 2004]. A fenti faktorok valószínűleg más Gram-negatív uropatogén törzsek biofilmképzésében is szerepet játszanak.

A húgyúti traktus bakteriális kolonizációjához elengedhetetlen a vasionok elérhetősége. Ennek érdekében a baktériumok sziderofor molekulákat termelnek és bocsátanak ki, amelyek a

környezetben található vasat megkötik (majd újra felszívódnak). Az UPEC törzsek különböző sziderofor rendszerekkel rendelkeznek, mint az enterobaktin, aerobaktin, salmochelin vagy yersiniabaktin. Az uropatogén *E.coli* törzseknél gyakran fordul elő az aerobaktin rendszer, amelyet a tüneteket okozó izolátumok 45%-ában írtak le [Foxman és mtsai, 1995]. Ilyen, illetve hasonló vastranszport-rendszereket írtak le más Gram-negatív kórokozók esetén is. A Gram-pozitív baktériumok vastranszportjának molekuláris mechanizmusa kevésbé ismert.

A bakteriális toxinok hozzájárulnak az urothelium és a környező szövetek károsításához. Az α -hemolizin az UPEC törzsek 50%-ában igazolható. Expressziója összefüggést mutat a húgyúti fertőzések súlyosságával [Marrs és mtsai, 2005]. Magas koncentrációban a HlyA a sejtek líziséhez, így tápanyagok és vasionok felszabadulásához vezet [Bhakdi és mtsai, 1988]. A húgyúti fertőzések során azonban inkább a toxin szublitikus koncentrációjának hatása érvényesül. Ebben a koncentrációban a HlyA azon szerin/treonin kinázok inaktivációját segíti elő, amelyek a sejtek metabolizmusában és a gyulladásos jelátviteli mechanizmusokban játszanak szerepet [Wiles és mtsai, 2008]. A citotoxikus nekrotizáló faktor 1 (CNF1) a patogén törzsek mintegy 30%-ában van jelen [Marrs és mtsai, 2005]. Kimutatták, hogy hólyagepitheliális sejteken apoptózist képes indukálni [Mills és mtsai, 2000].

Az ureáz enzim a karbamidot szén-dioxiddá és ammóniává hidrolizálja, a felszabaduló ammónia pedig a vizeletet lúgosítja. A lúgos környezet a vizeletben oldott ionok kicsapódását és húgyúti kövek kialakulását segíti elő. Az ureáz aktivitás számos húgyúti kórokozó, legkifejezettebben a *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) fontos virulenciafaktora [Mobley és mtsai, 1989].

Az immunválasz mechanizmusa húgyúti fertőzések esetén

A húgyúti traktus fertőzései során elsődleges szerepe a nem specifikus, veleszületett immunitásnak van [Wullt és mtsai, 2003]. Húgyúti fertőzés során az első lépés a patogének felületes uroepithelialis sejtekhez történő adhéziója. Az adhézió a sejtekben különböző intracelluláris szignáltranszdukciós folyamatok aktiválódását, a megfelelő gének transzkripcióját és fehérjék felszabadulását eredményezi [Fischer és mtsai, 2006; Hagberg és mtsai, 1985].

A Toll-szerű receptorok (toll-like receptor - TLR) számos szövetben, illetve sejt felszínén megtalálhatók. Fontos szerepet töltenek be a különböző fertőzésekre adott immunválaszban [Beutler és mtsai, 2008]. A TLR-k transzmembrán receptorok, amelyek felépítését egy extracelluláris, leucinban gazdag (LRR), illetve egy intracelluláris toll/IL-1 domén jellemzi.

Az 1-es típusú fimbriák és a P fimbriák hatása különböző jelátviteli mechanizmusokon keresztül érvényesül. A TLR4-nek, mint koreceptornak kulcsszerepe van mind az 1-es típusú, mind a P fimbriák felismerésében és az immunválasz létrejöttében [Freundt és mtsai, 2001; Hedlund és mtsai, 2001]. Az aktivált epithelialis sejt kemokineket (interleukin-8 /IL-8/), citokineket (IL-6, TNF) és antimikrobiális peptideket (LL37) szekretál az aktivált jelátviteli úttól függően.

Lázzal nem járó húgyúti fertőzések során az IL-6 vizeletbe történő szekréciója megemelkedik. Pyelonephritis, illetve lázzal járó fertőzések során emellett még szisztémás IL-6 reakció is

létrejön, amely bacteriaemiával járó fertőzések esetén még kifejezettebb [Hedges és mtsai, 1992; Otto és mtsai, 1999]. Ezekkel szemben ABU esetén az IL-6 szekréció minimális.

Az IL-8 erős kemoattraktáns a neutrophil granulocyták számára. A húgyúti fertőzések során a vizelet IL-8 szintje korrelációt mutat a pyuria mértékével [Agace és mtsai, 1993]. Az IL-8 két kemokin receptorhoz, a CXCR1-hez és a CXCR2-höz kötődik [Holmes és mtsai, 1991; Murphy és mtsai, 1991], amelyek a nem specifikus immunrendszer legtöbb sejtjén megtalálhatók. A két receptor közötti funkcionális különbség nem teljesen tisztázott. Húgyúti fertőzések során az IL-8 legfontosabb szerepe a neutrophil granulocyták aktiválása és a neutrophil kemotaxis.

Az antibakteriális cathelicidin LL-37 baktériumok jelenlétére szabadul fel az uroepithelialis sejtekből. Kimutatták, hogy a pyelonephritist okozó *E.coli* törzsek fokozottabb rezisztenciával rendelkeznek az LL-37 antibakteriális hatásával szemben, mint az alsó húgyúti fertőzést okozó törzsek [Chromek és mtsai, 2006].

Aszimptomatikus törzsekkel történő kolonizáció esetén az uroepithelialis sejtek és a gyulladásos szignáltranszdukciós folyamatok aktivációja minimális.

Összegezve, az uroepithelialis sejtek baktériumok jelenlétére bekövetkezett aktiválódása során a submucosában felszabaduló citokinek és gyulladásos mediátorok egy kemotaktikus grádiens hoznak létre, amely aktiválja a keringő neutrophil granulocytákat. További hatásuk, hogy az endothelialis sejtekben fokozódik az adhézis molekulák expressziója, amely endothel-leukocyta interakciókhoz (rolling, adhézis), végül pedig a neutrophil granulocytáknak a keringésből a fertőzés helyére történő vándorlásához (transzmigráció) vezet [Springer, 1990].

A fertőzés helyén a neutrophil granulocyták antitestek, illetve a komplementrendszer által mediáltan vagy direkt interakció révén fagocitálják a kórokozókat. Húgyúti fertőzések során a fagocitózis az epithelialis és a subepithelialis szövetekben történik [Orikasa és mtsai, 1977]. A baktériumok fagocitózisa toxikus molekulák felszabadulásával jár, amelyek a kórokozók elpusztítását eredményezik. A vizeletbe jutó neutrophil granulocyták nem rendelkeznek fagocitotikus aktivitással. A neutrophilek vizeletbe történő ürítésének egyik feltételezett oka a submucosus szövetek toxikus folyamatoktól történő védelme, mivel a toxikus metabolitok és proteolitikus enzimek extracelluláris felszabadulása gyulladást és hegesedést okoz a környező szövetekben [Roberts és mtsai, 1982; Weiss, 1989].

Aszimptomatikus bakteriuria (ABU)

A mucosalis felszínek a környezeti mikroflórával való érintkezés természetes helyszínei, amelyek nemcsak a mélyebben fekvő szövetek védelmének képezik fontos részét, hanem a környezettel való kapcsolattartásban és az anyagcserében is szerepet játszanak. A kommenzalista organizmusok természetes élőhelyükön nem váltanak ki immunválaszt, hiszen az epithelialis barrier közömbös ezekkel a baktériumokkal és termékeikkel szemben, így aszimptomatikus hordozó állapot jön létre. Ezzel ellentétben a mucosalis barrier érzékeli a patogének jelenlétét, és ezt követően az immunrendszer aktiválódik. Így az epithelialis sejtek fontos szereppel bírnak

a potenciális patogének és a saját flóra elkülönítésében, illetve az immunválasz koordinálásában [Svanborg és mtsai, 1999].

A húgyúti traktus normál körülmények között steril, azonban egyes alacsony virulenciájú baktériumtörzsekkel való kolonizációja az egyéb mucosalis felszínekéhez hasonló hordozó állapotot, aszimptomatikus bakteriuriát eredményez. Az 1980-as években végzett epidemiológiai vizsgálatok az ABU protektív hatásáról számoltak be. Szignifikánsan gyakrabban alakult ki tünetekkel járó HI abban az esetben, ha ABU-s gyermeknél a bakteriuria megszüntetése céljából antibiotikum-kezelést indítottak, mint amikor az aszimptomatikus hordozó állapotot érintetlenül hagyták [Hansson és mtsai, 1989]. Ebből arra következtethetünk, hogy az ABU jótékony hatású lehet mind a húgyúti traktus virulensebb törzsei által történő kolonizációnak, mind a húgyúti fertőzések kialakulásának megakadályozása szempontjából. Ezek az eredmények vezettek ahhoz a módszerhez, amelyben a visszatérő HI-kat egy ismert, virulenciafaktorokkal nem rendelkező *E.coli* törzs (*E.coli* 83972) segítségével mesterségesen kialakított ABU-val próbálták megakadályozni [Andersson és mtsai, 1991]. A kezdeti vizsgálatok eredményei alátámasztották azt a megelőző megfigyelést, hogy a szándékosan létrehozott ABU biztonságos eljárás, és reziduális vizelet esetén csökkenteni képes a HI-k gyakoriságát. 2010-ben egy randomizált, kontrollált prospektív vizsgálatot végeztek a szándékosan létrehozott ABU hatékonyságával kapcsolatban. [Sunden és mtsai, 2010]. A szándékosan létrehozott ABU szignifikánsan lecsökkentette az 1 év alatt kialakuló tünetekkel járó húgyúti fertőzések számát, továbbá szignifikánsan megnövelte a kolonizálást követően az első tünetekkel járó epizódig eltelt időt. A szándékosan létrehozott ABU módszerét a húgyúti fertőzésekkel kapcsolatos molekulárgenetikai alapvizsgálatokban is kiterjedten alkalmazzák [Köves és mtsai, 2014]. Az ABU protektív hatását egy közelmúltban végzett klinikai vizsgálat is igazolta [Cai és mtsai, 2012], amelyben a szerzők visszatérő hólyaghurutban szenvedő nőknél vizsgálták az ABU megszüntetésének hatását. Eredményeik alátámasztották, hogy a tünetmentes bakteriuria kezelése esetén szignifikánsan gyakoribb a tünetekkel járó fertőzőes epizódok előfordulása.

Húgyúti fertőzésekre való genetikai hajlam

A húgyúti immunitás előzőekben részletezett mechanizmusa alapján érthető, hogy a funkcionális TLR4 receptorok jelenléte nélkülözhetetlen az uroepithelium aktivációjához és a megfelelő immunválasz létrejöttéhez. Állatkísérletek során a funkcionális TLR4 receptorról nem rendelkező egerek húgyúti baktériumok jelenlétére késői és csökkent immunreakciót mutattak, és hasonlóan gyengébbnek bizonyult a bakteriális eliminációs képességük is. Ugyanakkor viszont sem tünet, sem szöveti károsodás nem alakult ki, amely arra utal, hogy az immunválasz hiánya mucosalis szinten protektív hatású [Fischer és mtsai, 2006; Hagberg és mtsai, 1985].

A csökkent TLR4 funkció jelentőségét igazolták aszimptomatikus bakteriuriás gyermekek esetén is. Ezeknél a gyermekeknél a TLR4 expressziója alacsonyabb volt, mint az egészséges,

illetve akut pyelonephritisen átesett kortársaiknál [Ragnarsdottir és mtsai, 2007]. Abban az esetben, amikor egy megelőző, tünetekkel járó húgyúti fertőzést követően alakult ki az aszimptomatikus bakteriuria, a TLR4 expresszió középmagasnak (intermediér) bizonyult.

TLR4 promotor szekvenciavizsgálatok során igazolták, hogy egyes genotípusok gyakoribbak az ABU-ra hajlamos betegek esetén. Ezekben az esetekben a kialakult ABU túlnyomórészt alacsonyabb TLR4 expressziót és citokinválaszt eredményezett [Ragnarsdottir és mtsai, 2010].

Egér HI modell esetén az IL-8 analóg kemokin receptor defektusa súlyosan károsítja a neutrophil granulocyták migrációját fertőzött vesében. A génkiütéses egereknél (knockout) a bacteriaemiával járó akut pyelonephritis túlélését követően a vesékben hegesedés alakult ki [Frendeus és mtsai, 2000; Hang és mtsai, 2000].

A CXCR1 szerepe az emberi húgyúti fertőzésekre való hajlam esetén is bizonyított. Tünetekkel járó húgyúti fertőzések esetén szoros összefüggés mutatható ki a vizelet IL-8 szintje és a neutrophil granulocyták száma között [Agace és mtsai, 1993; Benson és mtsai, 1996]. A CXCR1 expresszió szintje alacsonyabb pyelonephritisre hajlamos gyermekek esetén, az egészséges kontrollokhoz képest [Frendeus és mtsai, 2001/2]. Mindezidáig a CXCR1 gén öt polimorfizmusát, illetve mutációját azonosították [Lundstedt és mtsai, 2007].

Egy három generációra kiterjedő családi vizsgálat során igazolták, hogy az akut pyelonephritis előfordulása gyakoribb ugyanezen kórképre hajlamos gyermekek családtagjai körében. A családtagok CXCR1 expressziója is alacsonyabb volt a kontrollcsoportokhoz képest. A családok egy részénél az öröklődés domináns, míg más esetekben recesszív jelleget mutatott [Lundstedt és mtsai, 2007; Lundstedt és mtsai, 2007/2]. Mindezek a kutatási eredmények a húgyúti fertőzésekre való genetikai hajlam kiemelt fontosságát támasztják alá.

A szervezetben jelenlévő komplikáló faktorok vagy tényezők

Húgyúti fertőzések kialakulására hajlamosít, ha a beteg urogenitalis traktusában a szabad vizeletáramlást zavaró anatómiai (strictura, kő, daganat, billentyű, uterus- vagy hólyagprolapszus miatti kompresszió stb.) vagy funkcionális (vesicoureteralis reflux, neurogén hólyag stb.) elváltozások alakulnak ki, illetve bizonyos társbetegségben szenved (pl. fertőzőes eredetű kövek, nem egyensúlyban lévő diabetes mellitus, veseelégtelenség, bármilyen immunszuppresszív állapot stb.). Mindezek mellett, önmagában az idősebb kor is rizikó tényezőként szerepelhet [Rubin és mtsai, 1992].

Az obstrukció során a vizelet normális elfolyása akadályba ütközik, és a következményes pangás kedvező körülményeket teremt a baktériumok szaporodásához és azok uroepitheliumon való megtapadásához. A következményes nyomásfokozódás mindezekén kívül károsíthatja az uroepitheliumot, és ezáltal elősegítheti a kórokozók véráramba kerülését. A húgyúti kövesség az egyik leggyakoribb oka az obstrukciónak. Kísérleti vizsgálatok során derült fény arra, hogy az intravénásan beadott kórokozókkal szemben a vese relatíve ellenálló, míg az uréter lefogását követően a lezárt vese nagyon gyorsan fertőzőtté válik. Mindezek mellett az uréter obstrukciója a

vese diszfunkciójához vezet [Roth és mtsai, 2009]. A funkció károsodása miatt a vese antibiotikum kiválasztása, így a baktérium eradikációjának lehetősége is csökken, ugyanakkor az így kialakult körülmény kedvező a potenciális antibiotikummal szembeni rezisztencia kifejlődésére. Az uréterobstrukciót követően a kórokozók (*E.coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*) a hirtelen fellépő üregrendszeri nyomásfokozódást követően a fornixokon át a vese interstitiumába jutnak és a vese felszínéig terjedő gyulladásos infiltrációt okozhatnak (pyelonephritis apostematosa), amelyből a vesében tályogok alakulhatnak ki [Bitz és mtsai, 2001]. A húgyúti infekció szerepe vitatott a vese papillaris nekrozisának kialakulásában és progressziójában. Számos, önmagában is a vese papillaris nekrozisát okozó tényező együttes fellépése (pl. diabetes mellitus vagy obstrukció és húgyúti fertőzés) lényegesen növelheti a rizikót [Schaeffer és mtsa, 2007].

A benignus prostata hyperplasia (BPH) a húgyúti kövességet követően a második leggyakoribb kórkép, amelyhez húgyúti obstrukció is társulhat. Logikusnak tűnik, hogy a nagy mennyiségű reziduum húgyúti infekcióra hajlamosít, hiszen a vizelet pangása által több idő adódik a baktériumok adhéziójára és sokszorozódására. Mindezek ellenére kevés bizonyítékkal rendelkezünk arra nézve, hogy az idősebb korosztály húgyúti infekciója és a reziduum vagy az obstruktív áramlás között valódi összefüggés van. A Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) vizsgálata során a placeboval kezelt, tünetekkel rendelkező BPH-s férfiaknál a 4 éves utánkövetés során kevesebb, mint 1%-ban alakult ki húgyúti infekció [Bautista és mtsai, 2003]. Ezzel szemben, az irodalmi adatok alapján a visszatérő húgyúti infekció 4-12%-ban szerepelt a prostatectomiák indikációs körében [Fujita és mtsai, 1994]. Azonban meg kell jegyezni, hogy a legtöbb BPH-val kapcsolatos klinikai vizsgálatnál a kiinduláskor észlelt nagyobb reziduum mennyiség (>150-350 ml) kizáró tényezőként szerepelt [Bautista és mtsai, 2003]. Az irodalmi adatok alapján a bakteriuria a prostatectomiát megelőzően gyakori (28-54%), valamint gyakran tenyésztethető ki kórokozó a prosztatata szövetéből (21-44%), különösképpen, ha a beteg megelőzőleg állandó katétert viselt (>67%) [Williams és mtsa, 1982]. Több vizsgálat igazolt összefüggést a műtét előtti reziduum, a katéterviselési idő és a preoperatív bakteriuria között. A prostatectomiát követő bakteriuria a műtétet megelőző steril vizelet ellenére is gyakori (29-40%) [Fujita és mtsai, 1994; Ibrahim és mtsai, 1993; Williams és mtsa, 1982]. Érdekes elképzelés a gyulladás, mint etiológiai faktor szerepe a BPH patogenezisében, bár bakteriális vagy egyéb antigén szerepét nem sikerült mindeztáig kimutatni. Proinflammatorikus citokinek megnövekedett expressziója fibromuscularis növekedést indít be autokrin vagy parakrin módon, illetve a ciklooxygenáz-2 expresszióján keresztül [Kramer és mtsa, 2006]. Az akut és/vagy krónikus intraprostaticus gyulladás fontos lehet a BPH patogenezisében és progressziójában egyaránt, mivel BPH-s betegek esetében az akut vizeletretenció gyakrabban fordul elő prostatitisszel kombinálva, mint nélküle. A BPH progressziójaként, urethrastrictura következtében vagy neurogén alapon kialakult húgyhólyag-diverticulum a következményes vizelet pangás miatt szintén húgyúti infekció kialakulására hajlamosít.

Az extrarenalis obstrukció mellett az intrarenalis elzáródás is provokálhatja az infekciót. Idetartoznak a vese parenchymában kialakult hegesedések, kövek (nephrocalcinosis), policisztás

vese, illetve a különböző eredetű nephropathiák (pl. hypokalaemiás analgetikum nephropathia stb.).

A kor előrehaladtával csökken az immunvédekezés, de mindezek mellett egyre gyakoribbá válnak az egyéb, nem infekciós eredetű megbetegedések (pl. cukorbetegség, májcirrózis, vese-elégtelenség stb.), amelyek tovább csökkentik a védekezést, illetve olyan fiziológiás változások, amelyek miatt a bakteriális kolonizáció számára kedvező körülmények alakulnak ki. Ezek közül kiemelendő az ösztrogénszint csökkenése, amelynek következtében csökken a hüvely glikogéntartalma, a *Lactobacillus* funkciók károsodnak, a hüvelyi pH kedvezőtlen irányba változik, és nyálkahártya-atrófia alakul ki. A férfiaknál a prosztata-szekréció mennyisége csökken. A prosztataavuladéknak normál körülmények között protektív hatása van a bakteriális infekciókkal szemben. Idősebb férfiaknál a fent részletezett BPH, illetve a prosztataadenoma esélyének növekedése mellett szinte elkerülhetetlen a prosztata acinusainak kövesedése, amely maga után vonzza a krónikus bakteriális prostatitis kialakulásának lehetőségét. Nőknél a rövidebb húgycső természetesen minden életkorban hajlamosító tényező, ehhez társulhat viszont az idősebb korosztályban a hólyag prolapsusa, illetve a nőgyógyászati szervek megbetegedése is. A kor előrehaladtával egyre inkább nő az urológiai eszközös beavatkozások (cisztoszkópia, katéterezés, urodinamiás vizsgálat stb.) és a következményes urológiai idegentestek alkalmazásának kockázata is. Nem elhanyagolható kockázati tényező az *E.coli* megtapadását gátló Tamm-Horsfall fehérje szintjének korral kapcsolatos csökkenése sem [Nicolle, 1994].

Bizonyos kórokozók nem csak infekciót okoznak a húgyutakban, hanem a húgyúti kőképződést is elősegítik (infekciós eredetű hólyag, vesekő stb.). Az ureáztermelő baktériumok (*Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*, *Corynebacterium urealyticum*, bizonyos körülmények mellett a *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* és *Staphylococcus spp.* is) a vizelet ureából ammóniumot és szén-dioxidot szabadítanak fel, majd a lúgos vegyhatású vizeletben (pH 7) magnézium-, kalcium-, foszforionok jelenléte mellett struvit (magnézium-ammónium-foszfát) vagy karbonát-apatit (kalcium-foszfát) kövek képződését segítik elő [Bichler és mtsai, 1980; Hedelin, 2002]. Az emelkedett vizelet ammóniaszint mindezekon kívül károsítja a húgyutak glükózaminoglikán rétegét, segítve a baktériumok megtapadását és kőképző képességét. A fertőzött kövek incidenciája a különböző beszámolókból és különböző országokban széles határok között változik. A fejlett nyugati országokban a fertőzött kövek az összes húgyúti kövesség 10-15%-át képezik [Bichler és mtsai, 2002], de ez a hányad idővel csökkenni látszik a metabolikus eredetű kalcium-oxalát kövek prevalenciájának progresszív növekedésével. A kevésbé fejlett országokban a prevalencia magasabb, részben a helyi egészségügyi viszonyok, részben az egyéb húgyúti kövek kisebb előfordulása miatt. Általánosságban úgy tűnik, hogy a fertőzött kövek azokban a nőbetegekben gyakoribbak, akiknél amúgy is gyakrabban fordulnak elő visszatérő HI-k [Daudon és mtsai, 2004]. A magnézium-ammónium-foszfát tartalmú kövek 48%-ából tenyésztethetők ki ureáztermelő mikroorganizmusok [Hugosson és mtsai, 1990].

Az elsősorban traumás gerincvelő- és koponyasérülés, stroke, cauda equina laesio és egyes betegségek, pl. sclerosis multiplex esetén kialakuló neurogén hólyag szintén hajlamosít a húgyúti

infekciók kialakulására. A prevalencia Európában férfiak esetén 15,6%, nők esetén 17,4%, míg az USA-ban ez az arány rendre 16%, illetve 16,9% [Stewart és mtsai, 2003]. Gerincvelősérült betegek esetén a HI incidenciája 2,5 alkalom/beteg/év [Esclarin De Ruz és mtsai, 2000; Waites és mtsai, 1993]. A felső motoneuron sérülése során elsősorban detrusor hiperaktivitás jön létre. A betegek többségénél disszinergia alakul ki a hólyagműködésben (egyidejű sphincter- és detrusorkontrakció). Amennyiben a károsodás a sacralis szegmentumot is érinti, detrusordenerváció és arefleksikus hólyag alakulhat ki. Bár mindkét csoport esetében intermittáló katéterezés szükséges, azonban a detrusorhiperaktivitás gyógyszerekkel csökkenthető. Gerincvelő károsodott betegek esetében a neutrophil granulocyták aktivitása és az opszonikus aktivitás hasonló az egészséges populációéhoz [Waites és mtsai, 1994]. Mindezek alapján valószínűsíthető, hogy ebben a populációban a HI incidenciájának emelkedéséért a kialakult hólyagdiszfunkció és a következményes katéterezés felelős.

Az izominvazív hólyagdaganatok kuratív kezelése során a vizeletelvezetés és -tárolás megoldására egyre több alkalommal használunk fel különféle bélszakaszt. Ezeknél a betegeknél a bakteriuria gyakori jelenség. Kontinens vizeletrezervoár esetén az aszimptomatikus bakteriuriának általában nincs klinikai jelentősége, mivel a baktériumtörzsek növekedése inkább kolonizációt jelent, mint infekciót. A vizeleteltereléshez, hólyagpótláshoz felhasznált bélszakasz továbbra is képes a baktériumok elleni lokális antitestválaszra, sőt, nagyobb mennyiségben szekretál IgA-t, mint a természetes húgyrendszer, akadályozva az *E.coli* uroepithelialis sejtekhez való tapadását, a szöveti inváziót és végül a klinikailag megnyilvánuló infekciót.

Wood és munkatársai vizsgálata alapján a húgyúti infekció, illetve a következményes uroszepszis előfordulásának esélye az ortotopikus hólyagpótlást követő 5 éven belül 58%, illetve 18%. A multivariációs vizsgálat során a $>10^5$ csíraszámú patogén és a női nem bizonyult rizikófaktornak [Wood és mtsai, 2003]. Uroszepszisre elsősorban az ismétlődő húgyúti infekció hajlamosított. Érdekes, hogy sem a hydronephrosis, sem a reflux, sem a tiszta intermittáló önkatéterezés nem növelte ilyen esetekben a húgyúti infekció, illetve az uroszepszis kialakulását. Igaz, hogy ureterosigmoidostomia során a baktériumok által aktivált karcinogének fokozzák az adenocarcinoma kialakulását, mégis colon conduit esetén kevésbé gyakori a bakteriuria, mint ileum conduit esetén (38% vs. 73%) [Hill és mtsai, 1983]. Az antibiotikum-profilaxis hatékonyságáról, szükségességéről eltérőek a vélemények.

A nemzetközi statisztikai adatok szerint a cukorbetegekben több húgyúti infekció fordul elő, mint a nem cukorbetegekben, és ezen belül gyakoribb a felső húgyutak érintettsége. Számos magyarázata van annak, hogy diabetes mellitusban miért növekszik a húgyúti infekciók száma [Geerlings és mtsai, 1999; Geerlings és mtsai, 2000; Geerlings és mtsai, 2000/2; Geerlings és mtsai, 2002]:

- A granulocyták funkciója, illetve a fagocitózis is károsodik a rosszul beállított cukorbetegekben.
- Az infekciókat okozó uropatogének a hólyag nyálkahártyájához fokozott adhézisos képességgel rendelkeznek.

- A glycosuria kedvez a baktériumok növekedésének, rontja a fagocitózist, elősegíti az uropatogének erősebb tapadását a hólyag epitheliumához.
- A cukorbetegség jelentős részében diabéteszes neuropathia és cystopathia miatt a hólyagban működési zavar alakul ki.
- A diabéteszes microangiopathia is hozzájárul a vesék és a hólyag strukturális károsodásához.
- A cukorbetegségben halmozottan fordul elő a funguria, különösen akkor, ha húgyúti katéterrel rendelkeznek.

Az esetek több mint 50%-ában *E.coli* a kórokozó. Az *Enterobacteriaceae* család tagjai közül a *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) törzsek szintén kiemelkedő helyet foglalnak el a cukorbetegség húgyúti infekcióinak létrehozásában.

Az idült veseelégtelenség is enyhe immunszupprimált állapotot jelent, és emiatt a baktériumok könnyebben tapadnak meg az uroepitheliumon. Felnőttek policisztás vesebetegségében – különösen a végstádiumban, veseelégtelenség esetén – gyakori a tünetekkel járó húgyúti infekció. A ciszták fertőzése bekövetkezhet a húgyutak felől vagy bacteriaemiát követően.

Az urológiai idegentestek közül az állandó katétereket alkalmazzák leggyakrabban, elsősorban a perioperatív időszakban, az intenzív ellátás, illetve az idősek gondozása során. Az egészségügyi ellátás során a betegek 15-25%-ánál helyeznek fel hosszabb vagy rövidebb ideig katétert benttartózkodásuk alatt [Haley és mtsai, 1981]. Wald 2008-ban elvégzett felmérése alapján ez az arány a nagyműtéten átesett betegek esetén több mint 80% [Wald és mtsai, 2008]. Két nagy európai vizsgálat is rámutat arra, hogy a nosocomialis húgyúti infekciók kétharmadának hátterében állandó katéterviselés áll [Bjerklund Johansen és mtsai, 2007; Bouza és mtsai, 2001]. Az endourológia fejlődésével mind gyakrabban kerülnek egyéb idegentestek is a húgyutakba (uréterstentek, perkután dréncsövek, protézisek stb.).

Egyszeri katéterezés után a bakteriuria kialakulásának veszélye 1-2%. Ennél magasabb arányra a fokozottabb rizikójú betegcsoportba tartozó betegek esetén (pl. krónikus húgyúti retenció nőknél, ezen belül is kiemelt a veszély a szülés előtt/után, diabetes mellitus, idős demens esetén) kell gondolnunk. Rövid ideig tartó katéterezés (<7 nap) esetén a bakteriuria veszélye 3-10%, amely azonban az idegentest eltávolítása után nagyobb részt spontán megszűnik. Zárt rendszerű katéter esetén minden további nappal 4-10%-kal emelkedik a bakteriuria kialakulásának veszélye, amely 30 nap elteltével szinte 100%-ban megfigyelhető [Classen és mtsai, 1991; Garibaldi és mtsai, 1974; Kunin és mtsai, 1966].

A kórokozók a katéter behelyezésekor részben a periurethralis tájékról kerülhetnek a hólyagba, de a katéter fala és a húgycső között (extraluminalis $\Rightarrow$ 72-168 óra), illetve a katéter lumenén keresztül is (intraluminalis $\Rightarrow$ 32-48 óra) felvándorolhatnak. Míg nőknél az extraluminalis, addig a férfiaknál az intraluminalis (zárt rendszer megszakadása, fertőződött katéterzsák) felszálló fertőzésnek van vezető szerepe. A szervezet azon védekező mechanizmusai, amelyek katéter nélküli esetekben a bekerült baktériumok gyors eliminálását eredményezik, az állandó katéter jelenléte esetén nem működnek [Warren és mtsai, 1982]. A leggyakoribb kórokozó rövid katé-

terezést követően az *E.coli*. Igaz, hogy a húgyúti infekciókat általánosságban egyetlen baktérium okozza (egyebekben szennyeződésnek kell tekinteni), azonban ez alól kivételt képeznek a húgyúti katétert viselők, mivel esetükben a bacteriuria gyakran polimikrobiális, és a Gram-negatívok mellett (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) a Gram-pozitív enterococcusok és a gombák is megjelenhetnek. Ezekben az esetekben viszont már a kolonizációban is több baktérium vesz részt. A patogének legnagyobb része a saját széklet flórából, illetve exogén forrásokból (kórházi környezet, másik beteg, fertőzött zsák stb.) származhat. Külső befolyásoló körülményekre kell gondolnunk, amennyiben a vizeletben staphylococcusok, *Serratia marcescens*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* jelenik meg [Rahav és mtsai, 1994; Stamm és mtsai, 1989; Tenney és mtsai, 1988; Warren, 1986; Warren, 2001].

A biofilmképződés és szerepe a komplikált húgyúti infekciókban

A baktériumok szilárd felületeken történő megtapadása és szaporodása természetes jelenség. A mikroorganizmusok a legkülönbözőbb környezetben képezhetnek biofilmet, és fontos szerepet játszanak számos tudományágban, beleértve az orvostudományt, fogorvostudományt, immunológiát, biotechnológiát és a folyamattervezést. A biofilmképződéssel járó fertőzéseknek jelentős szerepük van az emberi testbe behelyezett ideiglenes és állandó implantátumok, idegentestek esetén. Az urológiában a leggyakrabban használt idegentestek a húgyúti katéterek, uréter- vagy prosztatasztentek, pénisz- és hereimplantátumok és húgyúti műsphincterek. A jelenlétük mellett kialakuló fertőzések nagyon gyakran súlyos következményekkel járhatnak. A biofilmek pozitív hatással is rendelkezhetnek, többek között megtalálhatók az egészséges bélrendszerben és a női húgyúti traktusban. Nagy a jelentőségük a klinikai farmakológiában, különösen az antibiotikumrezisztencia kialakulásában, az idegentestekbe történő gyógyszerfelszívódásban és -kiáramlásban, valamint a szükséges hatékony gyógyszerkoncentráció elérésében.

Az a tény, hogy a baktériumok szaporodása elsősorban felülethez kötött, több mint 150 éve ismert. Ma a definíció nem csak a mikroorganizmusok és azok extracelluláris termékeinek felületen történő aggregációjára korlátozódik, hanem magába foglalja a felületektől bizonyos távolságra létrejövő sűrű rétegben elhelyezkedő formákat is.

A biofilmképződés mechanizmusa

A biofilmképződés általában négy lépésből áll (4. ábra) [Biering-Sorensen, 2002; Choong és mtsai, 2000; Costerton, 1999; Habash és mtsai, 1999; Kunin és mtsai, 1987; Liedl, 2001; Reid, 1999]:

1. a gazdaszervezet által képzett film megtapadása az eszközön
2. a mikroorganizmusok megtapadása
3. a mikroorganizmusok adhéziója és a felszínhez történő rögzülése exopolimerek termelése által
4. az organizmusok növekedése, szaporodása és terjedése

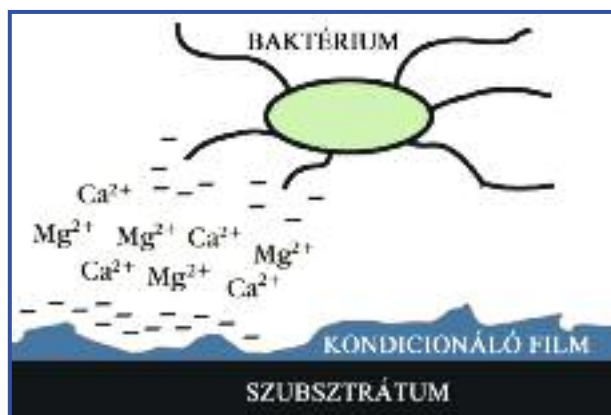
A kondicionáló film lerakódása

Az idegentestek testbe történő behelyezését követően az anyag felülete közvetlen kapcsolatba kerül az implantátum környezetében elhelyezkedő testfolyadékokkal (pl. vér, vizelet, nyál és nyák). A vizelettraktusban található Tamm-Horsfall fehérjék, ionok, poliszacharidok és egyéb komponensek percekken belül kapcsolatba lépnek az idegentest felületével. A testfolyadékokból a makromolekuláris komponensek rendkívül gyorsan áramlanak az anyagok felületéhez és kapcsolódnak ahhoz, így formálva a kondicionáló filmet, még az első organizmus megjelenése előtt.

A legtöbb molekula fehérje természetű, mint a szérum albumin, fibrinogén, kollagén, fibronectin, és ezek közül néhánynak igazolt szerepe van a későbbi bakteriális adhézión [Busscher és mtsai, 1991]. A komponensek egyes típusai megtapadhatnak az implantátum felszínén, annak bizonyos jellemzőitől függően, mint például a felület kémiaja, töltése és hidrofobicitása. A kondicionáló film az idegentest teljes felszínét nem fedi be tökéletesen, hanem hálószerű borítást képez [Reid és mtsai, 1992/2; Reid és mtsai, 1994; Reid és mtsai, 1995]. Kialakulása révén az implantátumok felületi jellemzői megváltozhatnak. Ez a hipotézis megmagyarázhatja azt a jelenséget, hogy sok implantátum esetében a felületi tulajdonságok megváltoztatása ellenére (hidrofil, antimikrobás bevonatok) a mikrobák képesek azok felületéhez kötődni. [Cormio és mtsai, 1996]. *In vitro* körülmények között ugyan a megváltoztatott felületek hatékonyan megakadályozzák a baktériumok megtapadását, azonban az *in vivo* körülmények között kialakult kondicionáló filmréteg már csökkentheti hatékonyságukat, és bekövetkezhet a bakteriális adhézió [Reid és mtsai, 1992]. A kondicionáló film kötőhelyeket képez a mikroorganizmusok számára, megteremtve a felszíni kolonizáció lehetőségét. A vizeletben található nátrium- és magnéziumionok hídként szolgálnak a negatív töltésű im-



4. ábra: A biofilm képződése



5. ábra: A baktériumok kitapadása a kondicionáló film komponenseihez a pozitív ionok által létrehozott hidakon (magnézium- és kalciumionok) keresztül

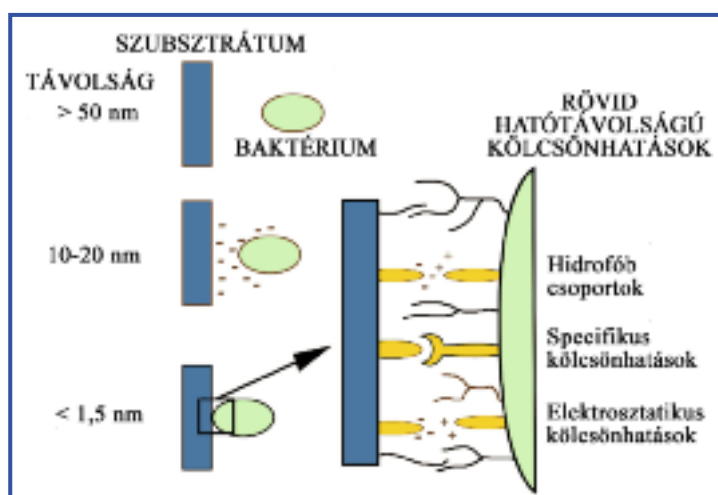
plantátum felülete és a negatív töltésű mikrobiális felület között (5. ábra). A kondicionáló film szerepe nem kérdéses, mivel sok patogén nem rendelkezik olyan mechanizmussal, amely lehetővé tenné számukra a közvetlen és erős kötődést az implantátum csupasz felületéhez [Busscher és mtsa, 1987].

A mikroorganizmusok kezdeti kapcsolódása az idegentestekhez

A biofilmképződés következő lépése a mikroorganizmusok felülethez történő megérkezése és kapcsolódása. Annak ellenére, hogy több teória született ennek a komplex kölcsönhatásnak a magyarázatára, a megkötődés pontos mechanizmusa még ma is vizsgálat tárgya. Ahhoz, hogy a baktériumok reakcióba tudjanak lépni egy felülettel vagy egy határfelülettel (pl. egy levegő-víz határfelület), a sejteknek rendelkeznie kell azzal a képességgel, hogy a felülethez legközelebb eső részüket képesek legyenek „érzékelni”. A planktonikus, ún. „szabadon lebegő” baktériumsejtek protonokat és jelzőmolekulákat bocsátanak ki mialatt keresztülhaladnak a nagy-tömegű folyadékon. Abban az esetben, amennyiben nincs a közelükben felszín vagy határfelület, ezek a jelzőmolekulák sugárirányban szétterjednek. Ellenkező esetben viszont jelentősen magasabb koncentráció alakul ki a baktérium felületközeli oldalán. A jelzőmolekulák diffúziójának érzékelésével a planktonikus sejtek pontosan feltérképezhetik a felületek közelségét [Costerton és mtsai, 1999]. Ez a mechanizmus a későbbiekben kulcsszerepet játszik az adhézió, és ezáltal a biofilmképződés folyamatának aktiválásában.

A megtapadás és a kötődés folyamata

Egyetlen folyamat vagy teória sem képes tökéletesen leírni a mikrobák adhézióját. Ennek egyik fő oka a baktériumsejtek felületének és az őket körülvevő környezetnek a bonyolultsága. Busscher és Weerkamp szerint a mikrobiális adhézió folyamata a felület távolságától függően meghatározott lépésekből áll [Busscher és mtsa, 1987]. Kezdetben, amikor a távolság még több mint 50 nm, csak a Van der Waal's kölcsönhatások működnek. Ilyen távolságról a mikroorganizmusok képtelenek felismerni a szilárd felületek jellemzőit, mint pl. a felület töltését, hidrofobicitását és függelékait. Közelebb kerülve, 10-20 nm-es távolságban a baktérium és a szilárd felület között elektrosztatikus taszítás lép fel. Ebben a stádi-



6. ábra: Az adhézió folyamata

umában a baktérium és a szilárd felület között elektrosztatikus taszítás lép fel. Ebben a stádi-

umban a létrejövő adhézió reverzibilis, mert nem jön létre valódi kötés a baktérium és a szilárd felület között. Ahhoz, hogy a baktérium közelebb kerüljön és elérhesse az idegentest felszínét ($<1,5$ nm), a baktérium és a szilárd felszín közötti vízrétegnek a hidrofób kölcsönhatások révén el kell mozdulnia. A távolság csökkenésével egyéb rövid hatótávolságú kölcsönhatások is aktíválódhatnak, mint pl. a baktérium felületi függelékei által irányított specifikus receptor mediálta adhézió, amelynek eredményeképpen a baktérium közvetlenül képes csatlakozni a szilárd felülethez [Busscher és mtsai, 1987] (6. ábra).

A mikroorganizmusok felületének és környezetének hatása a megtapadásra

A mikroorganizmusok felületének és a hidrofobicitásnak az adhézió folyamatában döntő szerepe van. *In vitro* vizsgálatok azt igazolták, hogy ezen tulajdonságok megváltoztatása kapcsolatba hozható az adhézió megelőzésével [van Loosdrecht és mtsai, 1987; van Loosdrecht és mtsai, 1987/2]. Reid, Hawthorn és mtsai azt találták, hogy az uropatógének bioanyagokhoz történő adhéziója, bizonyos vizeletkomponensek jelenléte esetén (pl. Tamm-Horsfall glikoprotein, urea és kreatinin) nem követ semmilyen előre látható, termodinamikus elven alapuló irányvonalat [Hawthorn és mtsai, 1990; Reid és mtsai, 1993]. Fletcher, valamint Zheng és mtsai vizsgálati rámutattak arra, hogy a felületi adhézió folyamatában a baktériumkoncentrációnak, az időnek, a hőmérsékletnek és az áramlási sebességnek is fontos szerepe van [Fletcher, 1976; Zheng és mtsai, 1994]. Mindezek alapján elmondható, hogy a környezeti tényezők jelentősen befolyásolhatják a megtapadás folyamatát.

Növekedés és kolonizáció

A kezdeti kapcsolódást követően a baktériumok növekedésbe és kolonizációba kezdenek, hogy meghonosodjanak a felületen. Annak érdekében, hogy a biofilmképződés a reverzibilis „csatlakozási” fázisból az irreverzibilis „tapadási” fázisban folytatódjon, a kapcsolódott baktériumsejteknek új exopoliszacharid (EPS) anyagokat kell szintetizálniuk, hogy a fejlődő biofilmben megerősítsék a felülethez, illetve más baktériumsejtekhez történő tapadásukat. Egyes vizsgálatok azt bizonyítják, hogy az ún. „csatlakozó sejtek” képesek felülszabályozni az összes olyan enzim génállományát, amely az EPS mátrix szintéziséért és a sejtek burkainak megváltozásáért felelős [Costerton és mtsai, 1999]. Costerton és mtsai a biofilmben élő sejtek és a planktonikus sejtek burkában található fontos fehérjemolekulák összehasonlításakor az összetételben 30-40%-os különbséget észleltek. Mindezek alapján elmondható, hogy a biofilmképződés végén a felülethez megtapadt baktériumok többsége valószínűleg jelentősen különbözik planktonikus társaitól.

A mikroorganizmusok növekedési üteme, valamint terjedési stratégiája, amely leggyakrabban fajspecifikus, mind a kolonizáció, mind az ezt követő biofilmterjedés szempontjából nagyon fontos. A kolonizáció egyik lehetséges formája, hogy az ún. anyasejtek a felülethez tapadva le-

ánysejteket bocsátanak ki, amelyek másik helyre vándorolva, megtapadásukat követően, maguk is anyasejteké válnak. Az ún. „rolling” módszer lényege, hogy a mikroorganizmusok laza kötődésük következtében az újabb megtapadás során gördülni képesek a felületen, mint ahogy ezt a növekvő és osztódó sejtek esetében láthatjuk [Lawrence és mtsa, 1987].

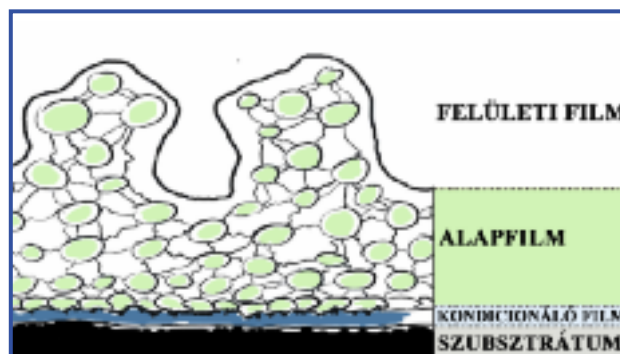
A felületi kolonizáció végső stádiuma a biofilmstruktúra kialakítása. Ezen a ponton a biofilmet alkotó mikroorganizmusok olyan mikrokörnyezetet alakítanak ki maguk körül, amely védelmet biztosít számukra az antimikrobiális kezeléssel és a szervezet védekező mechanizmusaival szemben.

A biofilm leggyakrabban nem sima, hanem egyenetlen felszínű, olykor gombaszerű formájú, körülötte folyadék által kitöltött interstitialis űrök helyezkednek el [Lawrence és mtsai, 1991].

A mikrokolónia valójában a biofilm alapvető strukturális egysége, hasonló a szövethez, amely a komplexebb mikroorganizmusok növekedésének alapegysége. Az érintett fajoktól függően a mikrokolónia 10-25%-át baktérium, 75-90%-át exopoliszacharid mátrix teszi ki. [Costerton és mtsai, 1999]. A biofilmen belül ún. „vízcsatornák” helyezkednek el, amelyek lehetővé teszik a sejtek növekedéséhez szükséges esszenciális tápanyagok és az oxigén transzportját [Costerton és mtsai, 1995].

Összefoglalva, a biofilm rendszerint 3 fő rétegből épül fel (7. ábra) [Busscher és mtsai, 1995]:

1. az összekötő (ún. kondicionáló) film, amely közvetlenül a szövetek vagy különböző idegentestek felszínéhez csatlakozik
2. a kompakt mikroorganizmusok alapfilmje
3. a felületi film, mint külső réteg, ahol a mikroorganizmusok szabadon lebegve és szóródva terjedhetnek a felületen keresztül



7. ábra: A biofilm összetétele

A biofilmben élő baktériumok antibiotikum-érzékenysége

Az antibiotikumok alkalmazása jelenleg a biofilmképződés megelőzésének egyik lehetősége. A baktériumok viszont akár antibiotikumok jelenlétében is képesek a felületeken megtapadni, a szöveteket vagy idegentesteket kolonizálni és biofilmeket képezni. A biofilmek jelenléte melletti infekciók kezelésénél az egyik legnagyobb probléma, hogy a mikrobiológiai mintavétel során a planktonikus, szabadon lebegő baktériumokról, illetve az azokkal kapcsolatos antibiotikum-érzékenységről kapunk információt. Ezek a baktériumok, mint ahogy erre már utaltunk, fenotípusukban jelentősen eltérnek a biofilmben élő társaiktól. A biofilmmel

kapcsolatos infekciók sikertelen kezelésének hátterében számtalan mechanizmust feltételeznek [Brown és mtsai, 1988; Brown és mtsai, 1990; Caldwell, 1995; Stock és mtsai, 1990; Trieu-ducot és mtsai, 1987]:

- A glikokalix réteg képes gátolni az antimikrobás szerek transzportját és diffúzióját a mélyebben fekvő baktériumokhoz (külső rezisztencia). A felszíni réteg szabályozza a tápanyagok felvételét is.
- A biofilmben a baktériumok növekedési sebessége nagyon különböző. A gyorsabban növekvő, fogékony baktériumok felszínesebben, a lassabban növekvő ellenállóak pedig mélyebben helyezkednek el. Az a körülmény, hogy az antimikrobás szerek képtelenek elpusztítani a lassan növekvő baktériumokat, szelekciós nyomást gyakorolhat a legkevésbé fogékony genotípusra, hogy rezisztens populációvá alakuljon. Mindezekon kívül, még az antibiotikumokat megkötő fehérjék termelésének csökkenése is elősegíti ellenállóképességük növelését.
- A biofilmen belül élő baktériumok fenotípusa annyira különbözik a planktonikus társaitól, hogy az utóbbiak ellen kifejlesztett antimikrobiális szerek hatástalanok a biofilmben elhelyezkedő organizmusok eradikálása során. A biofilmen belül a baktériumok számos olyan gént aktiválnak, amelyek megváltoztatják a sejt burkát és az antibiotikumok számára szükséges célmolekulákat, ezáltal növelve ellenálló képességüket. Jelenleg az a vélemény, hogy a genetikai változás által előidézett, 65-80 fehérje megváltoztatásával járó fenotípusváltozás sokkal fontosabb szerepet játszik az antibiotikumokkal szembeni rezisztenciában, mint maga az exopoliszacharid nyák (biofilm mátrix) által nyújtott védelem.
- A biofilmet alkotó baktériumok képesek a külső környezetet érzékelni, egymás között kommunikálni, genetikai információt és plazmidokat cserélni a biofilmen belül. A baktériumok a környezetükkel jelátvivő fehérjék segítségével tartják a kapcsolatot, az így kapott információt a kromoszóma egyes részeihez továbbítják és ennek megfelelően képesek szabályozni a virulenciájukat meghatározó komponensek expresszióját.
- A biofilm baktériumai rendszerint képesek túlélni az ugyanazon fajhoz tartozó planktonikus sejteket elpusztító antibiotikum-koncentráció 1000-1500-szorosát is.

A legtöbb kutató úgy véli, hogy az antibiotikumok csak lassítják a biofilmképződés folyamatát a védtelen planktonikus baktériumok eliminálása révén. Azonban biofilm jelenléte esetén kialakult akut lázas állapotban az antimikrobiális kezelés ésszerű és szükséges, mert a lázas reakciókért a planktonikus sejtek és nem a biofilmben lévő baktériumok a felelősek.

A biofilmek szerepe a húgyúti fertőzésekben

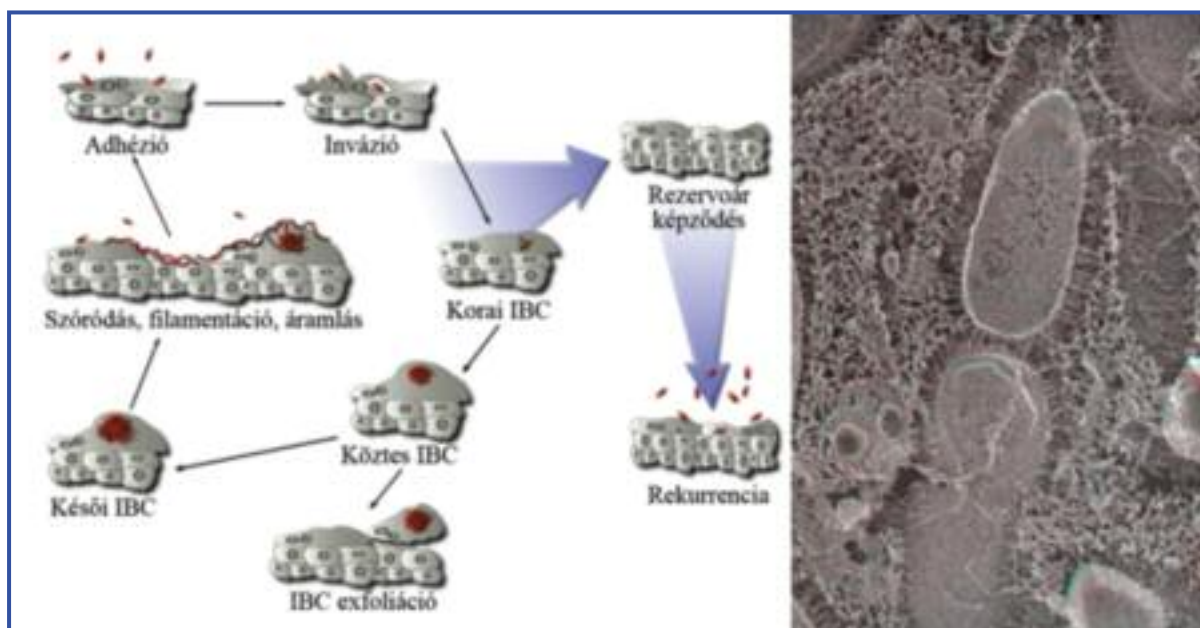
Krónikus bakteriális prostatitis

Bár a krónikus prostatitis osztályozása standardizált, a krónikus nem bakteriális forma elkülönítése a bakteriális gyulladástól még napjainkban is kihívást jelent. A prosztata mirigyjáratai

és az acinusok kedvező környezetet biztosítanak a planktonikus baktériumok szaporodásához, indukálva ezáltal a szervezet válaszreakcióját. Ezen a ponton még relatíve könnyű a kórokozók eradikálása. Abban az esetben viszont, ha a baktériumok perzisztálnak, a mirigyjáratok epitheli-umához tapadva sporadikus mikrokolóniákat képeznek, perzisztens immunológiai stimulációt és következményes krónikus gyulladást provokálnak [Nickel és mtsa, 1992; Nickel és mtsa, 1993]. Ilyenkor a kezelés már lényegesen nehezebb, mivel az antibiotikumok csak a planktonikus baktériumokat képesek elpusztítani, míg a mélyebben, a prosztata mirigyjáratain belül kitapadt bakteriális biofilmet nem.

Az intracelluláris baktériumok szerepe visszatérő cystitisek esetén

A hólyaghurut kialakulásának első lépcsője a kórokozó uroepitheliumhoz történő megtapadása. A szervezet, felismerve a kórokozót (adhezinek, lipopoliszacharidok), neutrophil választ indít. Az 1-es típusú fimbriák által vezérelt kölcsönhatások eredményeképpen a superficialis epithelialis sejtek a kórokozóval együtt leválnak, megteremtve a kórokozó kiürítésének a lehetőségét. Egyes kísérleti vizsgálatok viszont azt igazolták, hogy némely UPEC törzs képes intracellulárisan, növekedés nélkül replikálódni. Az így létrejött bakteriális csoportok (klaszterek) biofilmszerű szerkezetbe, ún. intracelluláris bakteriális közösségekbe (IBC) kompaktálódnak és szerveződnek [Justice és mtsai, 2004] (8. ábra). Az intracelluláris mélyedésekben krónikus néma rezervoárokat hozhatnak létre, és észrevétlenül perzisztálhatnak hónapokon át a vizeletben való baktériumürítés nélkül. Az IBC-ben lévő baktériumokat a biofilm szerkezetére emlékeztető exopolimer mátrixok tartják egyben. Az IBC fejlődésének valamely pontján, az annak szélén elhelyezkedő baktériumok újra motilissá válnak, és kezdenek távolodni az IBC-től. A baktériumok valószínűleg a membrán sérült integritása miatt elhagyhatják a fertőzött hólyagsejteket,



8. ábra: Az IBC fejlődése [Justice és mtsai, 2004]

és gyulladást provokálhatnak. Egyes krónikus hólyaggyulladások hátterében ilyen mechanizmusokat is feltételeznek.

A pyelonephritis és a biofilm

Abban az esetben, amikor a baktérium virulenciája erősebb, mint a gazdaszervezet védekező rendszere, a szabadon lebegő baktériumok felszálló fertőzés vagy vesicoureteralis reflux útján elérhetik a vesét és megtapadhatnak az urotheliumon, illetve a gyűjtőcsatornák papilláin. Nickel és mtsai kimutatták, hogy a baktériumok a megtapadást követően vékony biofilmet képeznek mielőtt behatolnának a vese szövetébe és pyelonephritist váltanának ki [Nickel és mtsai, 1987]. Az így kialakult bakteriális biofilm könnyebben megszüntethető, mint a katéter felszínén lévő, amelynek az lehet a magyarázata, hogy az urotheliumon lévő biofilm ellen hatékony szinergizmus alakul ki az antibiotikum és a gazdaszervezet védekező rendszere között [Nickel, 1990].

Fertőzött húgyúti kövek

A húgyúti fertőzések az előzőekben már részletezett módon struvit és kalcium-foszfát kövek képződéséhez társulnak. A hólyag vagy a vese nyálkahártyasérüléseiben megtapadt baktériumok segítségével képződött kristályok jó helyet biztosítanak a további baktériumok megtapadására. A baktériumok mátrixot képeznek maguk körül, és az újabb kristályok megtapadásával a kő gyorsan képes növekedni. A kő belsejében a baktériumok az extracelluláris mátrix által védettek, így az antibiotikumok nem képesek eliminálni a fertőzést.

Állandó katéterek, uréter kettős-J katéterek (urétersztentek)

Az állandó katéterek behelyezését követően azonnal megindul a kórokozók extra- és intraluminalis vándorlása. A kolonizációt követően hamar elkezdődik a biofilmképződés mind a katéter külső, mind annak belső felszínén. A biofilmképződés legkifejezettebb a katéter oldalsó járatainál, illetve a ballon alatti területen, de az egész elvezetőrendszeren belül megfigyelhető (katéterzsák, katéter leeresztő szelep). A katéter jelenlétében kialakuló húgyúti fertőzés terjedése kettős, egyrészt a megtapadó bakteriális biofilm aszcendáló terjedése a katéter mentén, másrészt a szabadon áramló baktériumok gyors, turbulens áramlása a tapadó biofilm felé [Nickel és mtsai, 1992/2]. *In vitro* vizsgálatok során igazolták, hogy az uropatogén törzs inokulációját követő 2 órán belül már kimutatható biofilm a katéter belső felszínén, és 1-2 cm/óra sebességgel terjed a vizeletáramlással szemben. Nickel és mtsai állatkísérletek során igazolták, hogy a katéterzsák szelepjénél inokulált kórokozó biofilmet képezve képes a hólyagban infekciót okozni. A biofilmképződést követően nagyon hamar elindul az inkrustáció, különösen ureáztermelő törzsek jelenléte esetén. A kövesedés húgycsősérülést okozhat a katéter eltávolításakor, de ugyanakkor a katéter lumenét elzárva obstrukciót eredményezhet. Az állandó katéterhez hasonlóan a kettős-J katéterek felszíne is nagyon hamar kolonizálódik baktériumokkal, majd biofilm képződik a felszínükön. Reid és mtsai azt találták, hogy a szili-

kon kettős-J katéterek 90%-a kolonizálódott valamilyen baktériummal, habár ezek közül csak 27%-ban alakult ki szimptomatikus húgyúti infekció. A vizsgálat során összefüggés mutatkozott a sztentimplantáció ideje és a fertőződés között [Farsi és mtsai, 1995; Reid és mtsai, 1992]. Napjaink egyik legnagyobb problémája a kettős-J katéterek használata során azok inkusztációja és következményes obstrukciója.

Péniszprotézisek és műsphincterek

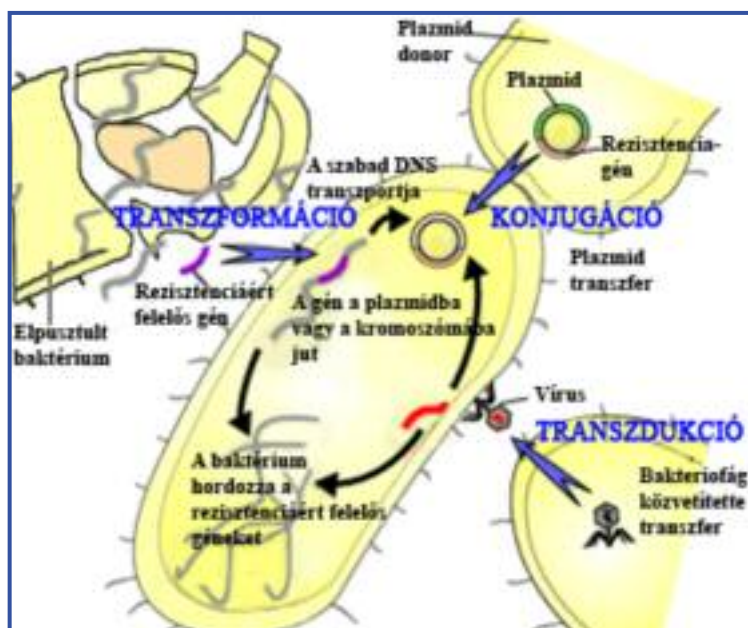
Igaz, hogy a velük kapcsolatos infekciók száma elenyésző (1-3%) az állandó katéterekhez képest, mégis magas költségük miatt napjainkban is sokat foglalkoznak a megelőzés lehetőségeivel. A péniszprotézisek felszínén leggyakrabban *Staphylococcus epidermidis* (35-56%) telepszik meg. Az infekciók 20%-áért felelős Gram-negatív kórokozók az implantációt követő első hónapban manifesztálódnak [Carson, 1989]. A krónikus formában jelentkező látens fertőzés gyakoribb, mint az egyértelmű infekció, ugyanakkor a kórismézés és még inkább a kezelés nehéz feladat. Bakteriális biofilm jelenlétében a fertőzés évekig néma maradhat, mielőtt klinikailag manifesztálódna. A *Staphylococcus spp.*-ről kimutatták, hogy fokozzák a biofilmképződést, és így erősítik saját infekciós aktivitásukat. A péniszprotézis fertőzések megelőzésének költsége a kezelés költségeihez képest minimális, az utóbbi, becslések szerint, az eredeti implantátum árának hatszorosa. Műsphincter esetén a húgyutakban jelenlévő kórokozók állnak a biofilmképződés hátterében. A veszélyt a vizelet sterilizálásával vagy a hólyag reziduum csökkentésével lehet elkerülni [Carson, 1989; Goldwasser és mtsai, 1987]. Mindez nem mindig lehetséges, mivel sok parapleg, neurogén hólyagos vagy radikális prostatectomián átesett beteg szenved visszatérő húgyúti infekcióban.

A komplikált húgyúti infekciók kórokozói

A komplikált húgyúti infekciókban az *E.coli* részaránya a nem komplikált infekciókban betöltött szerepköréhez képest (70-95%) kevesebb, mint felére csökkent. A domináns *Enterobacteriaceae* család tagjai (60-75%), illetve egyéb Gram-negatív pálcák, mint pl. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii* (*M. morganii*), a Gram-pozitívok közül az *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) és az *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) (10%), továbbá ritka esetekben a *Candida spp.* is megjelennek. Retrospektív vizsgálatok alapján a férfiak és nők komplikált HI-ját is gyakran eltérő kórokozók okozzák, amely magyarázatul szolgálhat a két nem közötti eltérő gyógyulási arányra is. A rosszabb eredménnyel (klinikai, bakteriológiai siker) kezelhető férfi HI-k esetén gyakoribb a *Staphylococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* és *Pseudomonas spp.*, míg nőknél az infekciót leggyakrabban a kevésbé rezisztens *E.coli* és *Klebsiella spp.* okozza.

Antibiotikum-rezisztencia kialakulása húgyúti kórokozók esetében

Az antibiotikumokkal szemben a baktériumok számos rezisztencia mechanizmust fejlesztek ki, amelyek működéséhez azonban vagy a saját genetikai állományuk megváltozása, vagy új genetikai állomány befogadása és beépítése szükséges. Korábban azt gondolták, hogy minden antibiotikum-rezisztencia spontán mutáció következtében alakul ki. Az ilyen, de novo pontmutáció frekvenciája azonban egy bázispárra vonatkoztatva 10^{-7} - 10^{-8} gyakoriságú, azaz nagyon ritka. A rezisztenciát okozó mutációnak „érzékeny” gén régióban kell történnie, és általában több mutáció együttes hatásaként alakul ki a baktérium ellenállóképessége az adott antibiotikummal szemben. Nagydózisú streptomycin koncentrációnak kitett *E.coli* törzsben a streptomycin-rezisztens mutáns kialakulásának az esélye körülbelül $1:10^9$ -hez, ami extrém ritka előfordulást jelent, ám bár a baktériumok ismerten nagyon gyors szaporodása következtében nem kell sok időnek eltelnie, hogy egy rezisztens szubpopuláció alakuljon ki az adott baktériumpopulációban. Ha a rezisztenciáért felelős gén mutációja létrejött, az direkt módon az utódokra átörökíthető, ezáltal egy rezisztens klón jöhet létre. Ezt az átörökítést vertikális géntranszfernek nevezzük. Mindez azonban csak akkor válik „sikeressé”, ha a genetikai változás kedvező antibiotikus környezetben történik, illetve olyan tulajdonságokkal párosul, mint megfelelő terjedő- vagy túlélőképesség [Andersson, 2006]. Sok baktériumfaj multidrog-rezisztenciájának szimultán és széleskörű megjelenése és elterjedése terelte a kutatókat abba az irányba, hogy egyéb, biztosan létező mechanizmusok után kutassanak. Ennek köszönhetően derült fény a laterális vagy más néven horizontális géntranszferre. Ilyen úton háromféle mechanizmus során kerülhet DNS állomány egyik baktériumból a másikba. Transzdukciónál baktérium-specifikus vírusok, bakteriofágok közvetítik a DNS-t két, közeli rokonságban lévő baktérium között. Transzformációnál beszélünk, ha a baktérium a környezetében lévő, elpusztult baktériumból származó DNS-t veszi fel és építi be saját genetikai állományába. Leggyakrabban a konjugáció felelős a rezisztencia terjedéséért. Ilyenkor két baktérium direkt kontaktusa révén extrakromoszomális DNS, úgynevezett plazmid kerül átadásra (9. ábra), amely rezisztenciáért felelős géneket hordozhat. Bármely horizontális génátviteli mechanizmussal jutott is nukleinsavdarab és azzal rezisztenciagén vagy reguláló gén egy



9. ábra: A horizontális géntranszfer típusai
[textbookofbacteriology.net/resantimicrobial_3.html]

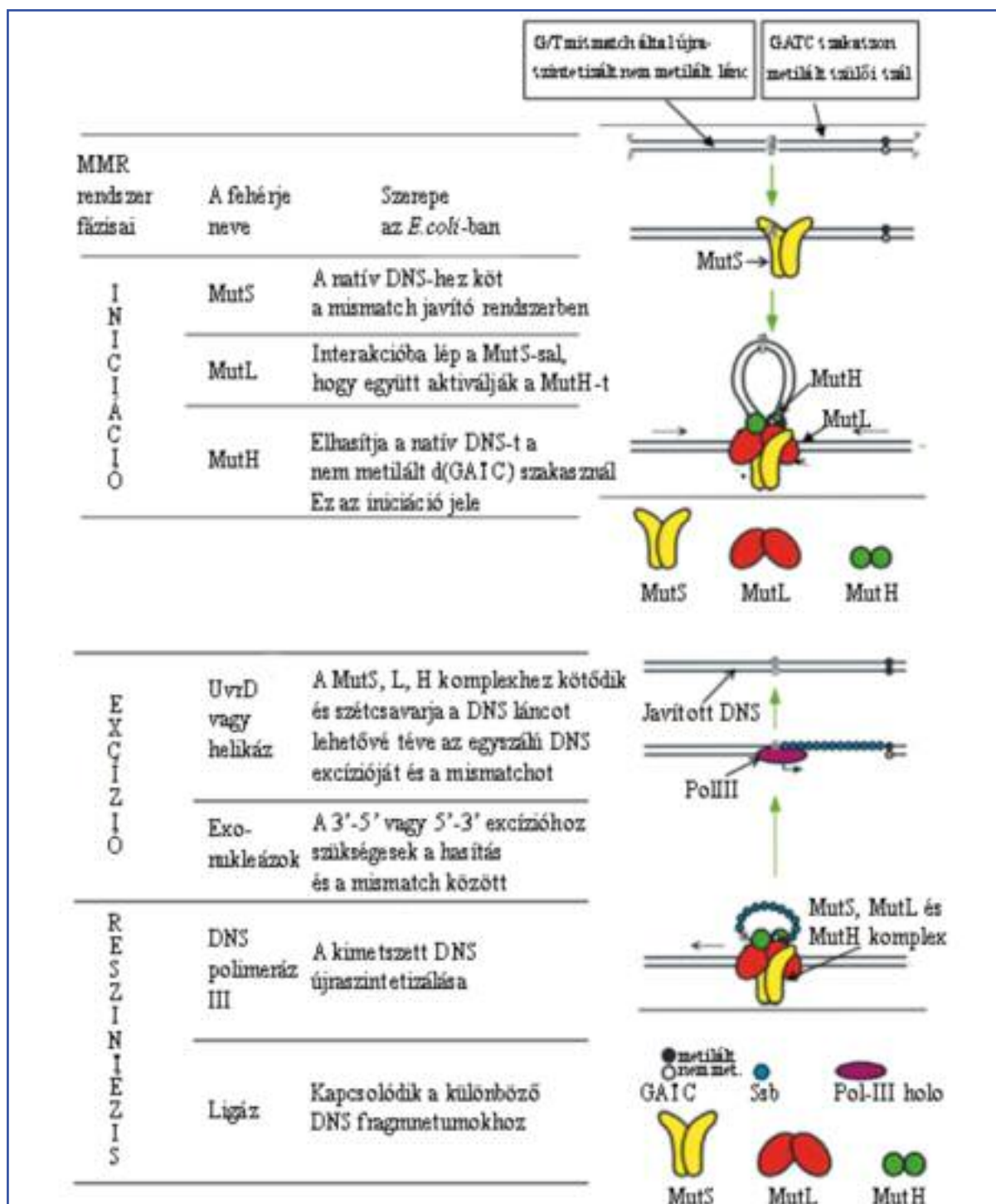
másik sejtbe, annak rekombinációja szükséges az eredeti sejt DNS-ével ahhoz, hogy az új tulajdonság kifejezésre juthasson.

Az antibiotikum-rezisztenciáért felelős gének tehát konjugáció, transzformáció, transzdukciónak, majd rekombináció útján kerülnek a kórokozóba, de strukturális vagy szabályozó gének mutációja révén is kialakulhatnak antibiotikum-rezisztens fenotípusok. Ilyen mutációk okozhatják például az antibiotikum csökkent felvételét vagy fokozott kipumpálását a kórokozóból, az antibiotikum célmolekulájának módosítását, a kiterjesztett spektrumú béta-laktamáz (ESBL) expressziójának növekedését, az AmpC típusú béta-laktamáz túlprodukcióját, az antibiotikum fehérjekötésbe hozatalát és ezáltal hatástalanítását. A fenti strukturális és szabályozó génmutációk a metiláció-vezérelte DNS-javító rendszer (methyl-directed mismatch repair system /MMR/) hibás működése esetén jóval nagyobb eséllyel alakulnak ki. Az MMR-rendszer a DNS replikáció során hibásan beépült nukleotidok kicserélését végzi (10. ábra). Az elégtelenül működő MMR-rendszerrel bíró törzsek fokozott mutációs, azaz hipermutációs és rekombinációs készséggel rendelkeznek, minek következtében jelentősen megnő egy új tulajdonság kialakulásának esélye.

A rezisztencia megszerzésének és terjedésének legfontosabb formája mind az *E.coli* törzsekben, mind az enterococcusokban a horizontális géntranszfer, amely igen hatékony módja a rezisztencia terjedésének, mivel akár több rezisztenciagén együttes átvitele történhet meg ugyanazon „mobilis genetikai csomag” (konjugatív plazmid) segítségével [Dionisio és mtsai, 2005]. Így a különböző genetikai mechanizmusok „kapcsolt áruként” terjedhetnek, és egyetlen transzfer során egy teljes mértékben érzékeny baktériumból akár multirezisztens kórokozó válhat [Schjorring és mtsai, 2008, Trobos és mtsai, 2009]. A rezisztenciagének ezután vertikálisan, azaz a kórokozó utódaiban, és horizontálisan, azonos species vagy akár más speciesek törzseinek átadva terjedhetnek. Így alakulnak ki „sikeres” baktériumtörzsek, mint például az *E.coli* ST 131 klón, amely több rezisztenciagént (többek között *ctxM-15* jelzésű ESBL termelésért felelős gént is) tartalmazva terjed a világ minden pontján [Canton és mtsai, 2008; Nicolas-Chanoín és mtsai, 2008]. Ehhez hasonló jelenség a főiskolás fiatal nőkben húgyúti infekciójárványt okozó trimetoprim/sulfomethoxazol (TMP/SMX) rezisztens *E.coli* klón (Clonal group A - CgA) [Manges és mtsai, 2004]. Kísérletek eredményei igazolták, hogy az a kórokozó, amely már rezisztens egy antibiotikumra, más antibiotikumokkal szemben is könnyebben válik rezisztenssé. Ezt tükrözi az *E.coli* esetében tapasztalható fluorokinolon és trimetoprim keresztrezisztencia. Utóbbira rezisztens izolátumok legalább 48%-a fluorokinolonnal szemben is rezisztens, fordítva ez a szám körülbelül 25%-ot tesz ki. Ezekre az antibiotikumokra globálisan tekintve is olyan magas a rezisztencia, hogy várhatóan egyre gyakrabban lesz sikertelen az empirikus kezelés.

A hipermutáció jelentősége a húgyúti infekciókban szerepet játszó baktériumok esetében

Kísérletesen igazolt, hogy a húgyúti infekciókban magas a hipermutációra hajlamos törzsek (izolátumok) aránya [Baquero és mtsai, 2004; Denamur és mtsai, 2002], illetve a vizsgálatok ar-



10. ábra: Az MMR DNS javító rendszer működése [Jiricny, 1998] [Schofield és mtsai, 2003] (a kiadók engedéllyel átvéve). A hibás génpár javítás iniciációjához szükséges a MutS, a MutL és a MutH. Utóbbi egy vágást végez a hemimetilált d(GATC) szekvencia közelében lévő nem metilált DNS láncon. A MutS és a MutL egyaránt dimer ATP-ázok: a MutS felismeri és kötődik a hibás párhoz, amelyhez a MutL csatlakozik. A MutH endonukleáz a nem metilált d(GATC) szakasznál elhasítja a DNS-t a MutS-MutL komplex jelenlétében. A hasadás közelében a DNS helikáz II (UvrD) megkezdi a kettős lánc szétcsavarását, majd a DNS polimeráz III holoenzim katalizálja a javítást.

ra is rámutattak, hogy a mutációs frekvenciában földrajzi különbségek is megfigyelhetők. Hiper-mutációs képességnek nevezzük az adott baktériumtörzs azon tulajdonságát, hogy a fajra jellemző átlagos mutációs frekvenciához képest 10-1000-szer nagyobb mutációs frekvenciával rendelkezik. A baktériumok öröklött hipermutációs képessége leginkább a fent említett, hibásan működő MMR rendszernek tudható be. Bár a hipermutáció és az antibiotikum-rezisztencia kialakulása közötti logikusnak tűnő kapcsolat igazolására számos vizsgálatot végeztek, azonban a kapott eredmények ellentmondásosnak bizonyultak [Denamur és mtsai, 2002; O'Neill és mtsai, 2002]. Míg a Baquero [Baquero és mtsai, 2005] által vizsgált ESBL-termelő *E.coli* törzsek 40%-a emelkedett mutációs frekvenciát mutatott, az ESBL-t nem termelő törzsekben ez az érték 26% volt. Mások a fluorokinolon- [Komp Lindgren és mtsai, 2003], illetve fosfomicin-rezisztencia [Ellington és mtsai, 2006] és a megnövekedett mutációs frekvencia között találtak korrelációt. Krónikus betegségben szenvedőknél is leírtak magas hipermutációs tulajdonsággal rendelkező húgyúti törzseket, amelyek az infekció hosszú perzisztálása során létrejött adaptív mutáció eredményei lehetnek. Az urológiában gyakran használt antibiotikumokkal szemben pontmutáció révén is kialakulhat rezisztencia (például a *gyrA* gén megváltozása következtében a fluorokinolon-rezisztencia vagy az *AmpR* transzkripció regulátor mutációja révén indukálható az AmpC típusú béta-laktamáz) [Honore és mtsai, 1986; Lindberg és mtsai, 1985]. Az ezekkel rendelkező törzsek hasonló tulajdonságokkal bírnak, mint az ESBL-termelő törzsek, ugyanakkor nem hatnak rájuk a béta-laktamáz gátlók (BLG).

Egyes húgyúti kórokozók legfontosabb rezisztencia mechanizmusai

A húgyúti kórokozók rezisztencia problémáival kapcsolatban néhány tényezőre fel kell hívni a figyelmet. Az *Enterobacteriaceae* család tagjai közül az *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia spp.* és *M. morganii* okozta infekciók cefalosporinokkal történő kezelése nem javasolt, mivel az AmpC típusú béta-laktamáz enzim termeléséért felelős gén derepressziója jöhet létre a kezelés során, amely a kezelés alatt kialakuló rezisztenciához vezethet [Chow és mtsai, 1991; Schwaber és mtsai, 2003]. Ezen fajok kezelése az ebbe az antibiotikum-csoportba tartozó készítményekkel ennek megfelelően nem ajánlott. Úgyszintén ezekben a törzsekben egyre gyakrabban jelennek meg az először *K. pneumoniae* törzsekben igazolt carbapenemázok (KPC típusú béta-laktamázok), amelyek veszélyét nem lehet eléggé hangsúlyozni. A gáti flórában jelenlévő Gram-pozitív enterococcusok gyakran kolonizálják a húgyutakat, és alkalmanként fertőzést okoznak komplikált vagy egészségügyi intézményben szerzett HI formájában (EEÖHI) [Bjerklund Johansen és mtsai, 2006]. Ezek a törzsek kevésbé érzékenyek a Gram-negatívokra jól ható antibiotikumokra. Az *E. faecium* veleszületett vagy szerzett módon, de szinte bármely, HI esetén használatos antibiotikummal szemben rezisztens, kivéve a nitrofurantoint. A világ sok részén az *E. faecium* okozta nosocomialis HI-ban vancomycin-rezisztenciával is számolnunk kell [Kurup és mtsai, 2008; Ramsey és mtsai, 2009; Werner és mtsai, 2008]. A *P. aeruginosa* veleszületett módon rezisztens az összes, HI-ban használatos orális antibioti-

kumra, kivéve a fluorokinolonokat, amelyek közül a ciprofloxacín rendelkezik a legjobb aktivitással, bár a rezisztens törzsek száma ezzel a szerrel szemben is helyenként 30% fölé emelkedett [Walker, 1999] (az OEK 2010-es adatai szerint 2841 vizeletminta alapján a *P. aeruginosa* érzékenység ciprofloxacínra 68,5%), kizárva így módon az orális kezelés lehetőségét. Az antibiotikumok fent említett szelekciós hatásának következtében a *P. aeruginosa* adaptációja kapcsán képes többek között a béta-laktám antibiotikumok fokozott kipumpálására, amely mechanizmus felhasználásával rezisztenciát alakít ki a ceftazidim, piperacillin/tazobactam és növekvő mértékben a carbapenem antibiotikumokkal szemben [Giske és mtsai, 2008]. A metallo-béta-laktamázt (MBL) termelő *Pseudomonas* izolátumok a carbapenem és más béta-laktám antibiotikumokkal szembeni rezisztencia mellett [Walsh, 2008] gyakran aminoglikozid-rezisztenciával is rendelkeznek (multirezisztensek) [Woodford és mtsai, 2008], azaz kezelésükhöz olyan „ősrégi” szerekhez kell folyamodni, mint a colistin. A *Candida* speciesek szintén növekvő számban izolálhatók súlyos alapbetegségben szenvedők húgyúti mintájából [Laupland és mtsai, 2002], de az esetek többségében ez kolonizációnak és nem fertőzésnek köszönhető, főként, ha a beteg katétert visel. Az ilyen candiduriás beteg kezelésétől jótékony hatás nem várható, a mikrobiológiai vizsgálattal igazolt candiduria jelenléte előhírnöke lehet a gombaszepszisnek. Candidaemiában a kezelés megkezdésekor fontos tudni, hogy melyik fajról van szó, mivel a *C. glabrata*, *C. krusei* és *C. norvegensis* fluconazolra rezisztens [EUCAST, 2008; Woodford és mtsai, 2008], míg szerencsére ez nem jellemzi a leggyakrabban előforduló *C. albicans*-t, amely nosocomialis terjedésre sem hajlamos.

A methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) jelentősége az urológiában

A sejtfalszintézist katalizáló transzpeptidáz és karboxipeptidáz enzimekhez kötődő penicillin és származékai a peptidoglikán szintézisének elakadását eredményezik. Ezeket az enzimeket PBP-nek (penicillin binding protein, penicillin-kötő fehérje) nevezzük. A methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) baktériumban a PBP megváltozott szerkezetű formája van jelen, amelyhez a hatóanyag molekulája nem képes kötődni: a baktérium valamennyi penicillin-, cefalosporin- és carbapenemszármazékkal szemben rezisztenssé válik. A sejtfalképzés alternatív útján alapuló („BYPASS”) rezisztencia-mechanizmus áll a *Staphylococcus* methicillinnel szembeni klasszikus rezisztenciájának a hátterében. A methicillin-érzékeny *Staphylococcus* négy különböző PBP-vel rendelkezik, amelyek közül a PBP 1, 2 és 3 a sejtfalképzésben nélkülözhetetlen. A béta-laktám antibiotikumok, így a methicillin és az oxacillin is, ezekhez a fehérjékhez kötődnek. A methicillin-rezisztens staphylococcusok egy további, számon felüli enzimet, a PBP2a-t is termelnek. A béta-laktám antibiotikumok gyengén kötődnek ehhez a megváltozott PBP-hez, így az képes egymagában, a PBP 1, 2 és 3 inaktívált állapota esetén is részt venni a peptidoglikán szintézisében. A PBP2a-t a baktérium kromoszómáján elhelyezkedő *mecA* gén kódolja. A *mecA* gén feltehetően horizontális géntranszfer révén jutott be a staphylococcusok génállományába, és

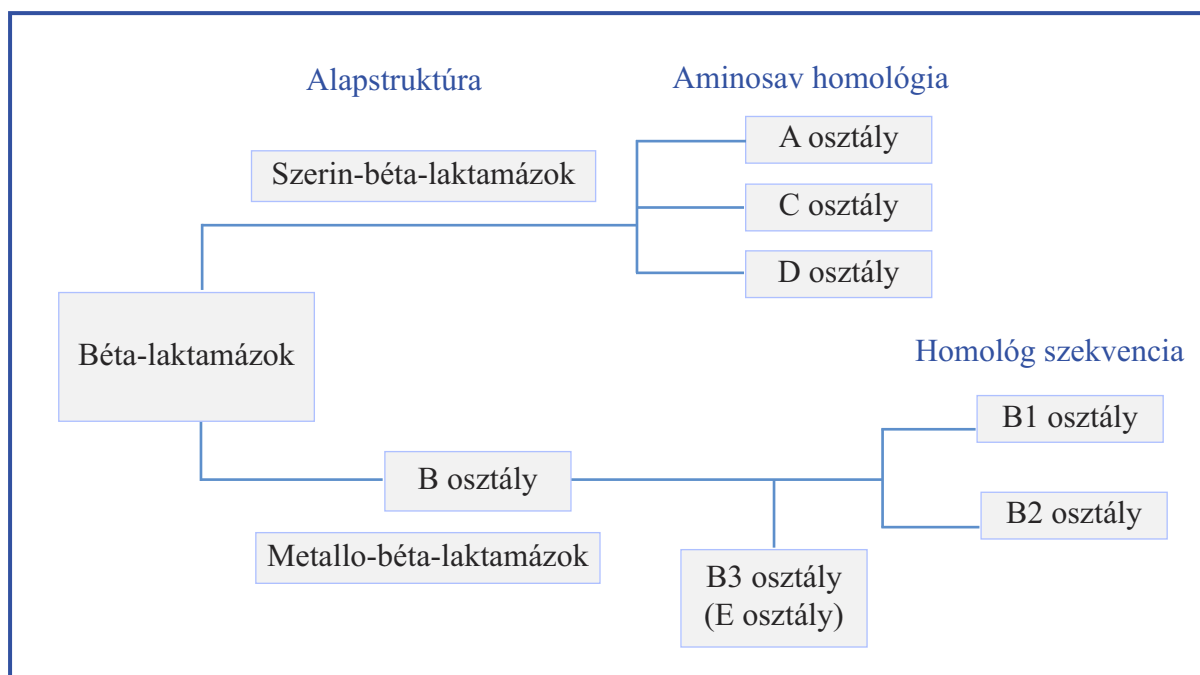
igen elterjedt mind a *S. aureus*ban, mind a koaguláz-negatív *Staphylococcus* (CNS) törzsekben. A *mecA* gén regulációjában számos kromoszomális gén vesz részt. A PBP2a expressziója lehet indukálható vagy konstitutív. A *mecA* gén homogén vagy heterogén formában fejeződhet ki. Az utóbbi esetben a baktériumpopuláció nagy része érzékeny vagy mérsékelten érzékeny a methicillin iránt, és csak a populáció kis része szerzett magas szintű methicillin-rezisztenciát.

A *mecA* génkomplex, amelynek két osztályát azonosították (class A és B), a methicillin-rezisztenciát kódoló gént (*mecA*) és az annak kifejeződését szabályozó géneket (*mecI*, *mecRI*) tartalmazza. A *ccr* génkomplex (típusai: type 1, 2, 3) az elem kivágódásáért és más *S. aureus* törzsek kromoszómájába történő beépüléséért felelős. A *mecA* és a *ccr* génkomplex alapján a *Staphylococcus* kromoszomális kazetta (SCC) *SCCmec* elem különböző típusait írták le. A *mecI* vagy a *mecA* promoterében folyó különböző mutációk idézhetik elő a magasfokú methicillin-rezisztencia kialakulását. A két rendszer képes egymás szabályozására (koreguláció) is, tehát egy *mecA* pozitív, *mecI* mutáns, penicillináz-termelő törzs mutathat heterorezisztenciát is. A másik, rezisztenciát befolyásoló tényező a sejtfalszintézishez szükséges egyéb fehérjék jelenléte, illetve hiánya. A *fem*-ek („factors essential for methicillin”) az oligopeptid oldalláncok szintézisében játszanak szerepet. Bármelyik hiánya jelentősen csökkenti a rezisztencia mértékét a *mecA* pozitív törzsekben. Ismert, hogy a magasfokú rezisztencia kialakulását különböző mutációk idézik elő. A kórházi *S. aureus* izolátumok nagy változatosságot mutatnak a béta-laktám antibiotikumokkal szembeni rezisztencia vonatkozásában.

Érdekes módon csak kevés vizsgálat foglalkozott ez idáig az MRSA törzsek okozta húgyúti infekciók antibiotikum-kezelésével. A használható szerek országról országra változhatnak. Japánban például négy gyógyszer alkalmazható, a vancomycin, a teicoplanin, az arbekacin és a linezolid. Nagy-Britanniában a tetracyclin az elsőként alkalmazandó antibiotikum urológiai MRSA fertőzésekben. *In vitro* kísérletben egy új lipopeptid, a daptomycin, a linezollal és vancomycinnel azonos hatékonyságúnak tűnt [Wagenlehner és mtsai, 2005], de *in vivo* vizsgálatok sajnos még nem történtek. A klinikai gyakorlatban a húgyúti infekciót okozó MRSA teljes eradikációja katétert viselő betegben szinte lehetetlen, de mindenképpen javasolt a katéter cseréje. A clarithromycin az MRSA glikokalix- és biofilmképző hatását gátolja, és vancomycinnel kombinálva hatékony kezelési alternatívát képezhet. Mind az MRSA okozta HI, mind a sebfertőzés tekintetében a prevenció a legfontosabb, amelyekkel számos tanító célzatú irányelv foglalkozik.

ESBL-termelő és multirezisztens törzsek az urológiában

A béta-laktamázok olyan enzimek, amelyek génje a baktérium kromoszómájában vagy plazmidon kódolt, és a béta-laktám antibiotikumok letális hatása ellen védenek a béta-laktám gyűrű hidrolizálása következtében. A fenti antibiotikum-csoport elleni legfontosabb rezisztencia mechanizmust képviselő béta-laktamázok szerkezetük alapján két csoportba sorolhatók, név szerint a szerin-béta-laktamázok és a metallo-béta-laktamázok, amelyek további alcsoportjait a 11. ábra mutatja.



11. ábra: A béta-laktamázok csoportosítása a Bellingham Research Institute weboldala alapján [<http://web.me.com/barryghall/AntibioticResistance/beta-lactamases/beta-lactamases.html>]

Az ESBL kifejezés eredetileg az A vagy D osztályba sorolható, plazmidon kódolt béta-laktamázokat jelentette, amelyek képesek bontani a penicillineket, az összes cefalosporint a 4. generációig bezárólag, illetve a monobactamokat (aztreonam és carmonam). Az ESBL-termelő baktériumok alapvetően nem képesek hidrolizálni a cefamycineket, a penemeket, illetve a carbapenemeket, és általában gátolhatók klavulánsavval. A rutin diagnosztikában használatos antibiotikum-rezisztencia meghatározási módszerek értékelése óvatosságra int, mivel az ESBL-termelő *Klebsiella spp.*, *E.coli* és *P. mirabilis* törzsek a penicillinekre, cefalosporinokra és aztreonamra akkor is lehetnek klinikailag rezisztensek, ha az *in vitro* vizsgálat során a törzs érzékenyek mutatkoztak [Paterson és mtsai, 2001]. Ezeknél a törzseknél a fenti antibiotikumok minimális gátló koncentrációja (MIC) magasabb lehet, mint a szokásos érzékeny populációé.

A leggyakoribb és széles körben elterjedt ESBL-termelő baktériumok plazmidon kódolt béta-laktamáza a TEM, SHV és CTX-M családba sorolhatók. Ezek a baktériumok, illetve ennek következményeként az ESBL-típusú béta-laktamázok nosocomialis infekciók során klonális terjedéssel világszerte megtalálhatók. A problémát mélyíti, hogy epidémiás klónok szimultán több béta-laktamázt (ESBL-ok, metallo-béta-laktamázok vagy C osztályba sorolt béta-laktamázok) is kódolnak, illetve plazmidon kódolt fluorokinolon- (qnr) és aminoglikozid-rezisztenciát (riboszóma-metiláz) is hordozhatnak. A külső membránproteinek számának csökkenése és az indukálható vagy konstitutív AmpC típusú béta-laktamáz produkció cefamycin-rezisztenciához vezethet. A carbapenem-rezisztencia kialakításában a különböző Gram-negatív uropatógének körében az AmpC típusú béta-laktamáz túlprodukció, a carbapenem hidrolizáló béta-laktamázok, valamint a külső membrán porin tartalmának csökkenése és/vagy az efflux pumpa számá-

nak emelkedése külön-külön vagy együttesen játszik szerepet. A carbapenemázok metallo- és szerin-béta-laktamáz csoportokra oszthatók.

Az ESBL-termelő baktériumok okozta infekciók kezelésénél a nem béta-laktám antibiotikumok közül a fluorokinolonok használhatók enyhe fokú fertőzésekben. Érzékeny patogén esetén azonban az ESBL-termelők, ahogy azt korábban említettük, hajlamosak magas százalékban rezisztenciát kialakítani fluorokinolonokkal és aminoglikozidokkal szemben is. A béta-laktám/béta-laktamáz gátló (BLG) kombinációk (amoxicillin/klavulánsav, piperacillin/tazobactam) gyakran aktívak maradnak az ESBL-termelő törzsekkel szemben, de a fent említett egyéb rezisztencia mechanizmusok jelenléte (pl. a külső membránprotein számának csökkenése vagy AmpC típusú béta-laktamáz termelése) esetén hatástalanná válhatnak. Hasonló a helyzet a cefamycinekkal is, ezért a fenti gyógyszerek kombinációban, például aminoglikozidokkal, enyhe fertőzésekben használhatók, ezzel csökkentve a carbapenemek túlzott használatát. Ezen törzsek okozta súlyos infekció esetén ugyanis a carbapenemek (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) az első választandó gyógyszerek.

Nagy problémát jelent, hogy az ESBL-termelő Gram-negatív baktériumok már a területen szerzett nem komplikált húgyúti infekciók kórokozóiként is megjelentek, növekvő számuk óriási gondot fog jelenteni. Jelenleg a háziorvosok kezében nincs hatékony kezelési lehetőség.

Sajnos 2001-től carbapenemáztermelő uropatogén törzsek is izolálásra kerültek [Yigit és mtsai, 2001]. Az utóbbi időben a világ több területén Európától-Kínáig találtak KPC típusú béta-laktamázt termelő törzseket, sőt „non-enterobacteriaceae” csoportba tartozó, potenciális uropatogén *P. aeruginosa* izolátumokban is igazolták KPC-2 típusú carbapenemáz jelenlétét [Villegas és mtsai, 2007]. A legtöbb KPC típusú béta-laktamázt termelő törzs multirezisztens, bár egy részük colistin- és tigecyclin-érzékeny, mégis igen nagy gondot jelent egy adott klinikai szituációban. A védekezés alapja ezekkel a törzsekkel szemben a felismerés – súlyos húgyúti infekciók esetén mikrobiológiai vizsgálat alapján történő kezelés – és a terjedés megakadályozása.

Az egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti infekciók

Az egészségügyi ellátás során fellépő infekció az egyik legsúlyosabb probléma, amellyel az orvosnak nap, mint nap számolnia kell. Jelenleg a nosocomialis infekciók nagy gondot jelentenek minden államban, de a probléma mértékével csak ott vannak tisztában, ahol ezeket a fertőzéseket kellően figyelik, bejelentik és nyilvántartják. Hazánkban a kórházi fertőzések bejelentése nem megfelelő, a jelentett kórházi infekciók a felvett betegek 1,2%-át sem teszik ki. Az Országos Epidemiológiai Központ Kórházi Járványügyi Osztályának adatai alapján 2010-ben 2.480.807 felvett betegből csupán 31.961 (1,2%) esetben jelentettek EEÖI-t. 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. Az urológiai osztályok tekintetében az elmúlt évben a 38 fekvőbeteg részlegről és az 1.050 ágyról 274 nosocomialis fertőzés bejelentése történt. Mindezek alapján a fertőzések megoszlásáról, kórokozóiról és a következményes halálozá-

sokról csak kisszámú és nem reprezentatív adatok állnak rendelkezésre. A Magyarországon előforduló nosocomialis húgyúti fertőzésekről egyedülálló adatokat szolgáltat az évenként megrendezett nosocomialis húgyúti infekciókat feltérképező nemzetközi prevalencia vizsgálat, amelyet az Európai Urológus Társaság Uroinfektológiai Vezetősége kezdeményezett 2003-ban, és azóta is évente rendszeresen megszervezi, sőt fejleszti és bővíti.

A CDC/NHSN (Centers of Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network) [Horan és mtsai, 2008] ajánlásában a „nosocomialis fertőzés” kifejezést felváltotta az „egészségügyi ellátással összefüggő infekció” (EEÖI), (HAI-Healthcare associated infections) megnevezés.

Az EEÖI általános kritériumai a következők:

1. Járó- vagy fekvőbeteg ellátó intézményben endogén vagy exogén forrásból származó fertőzés, amely a felvételt követően 48 óra elteltével alakult ki úgy, hogy a kórházi felvételt idején még lappangó formában sem volt jelen.
2. Azok az infekciók nem minősülnek EEÖI-nak, amelyek szövődménnyel kapcsolatosak, illetve, amelyek már felvételkor is jelen voltak, kivéve, ha más a kórokozó vagy a tünetek új infekcióra utalnak.
3. Az alábbi körülmények nem minősülnek fertőzésnek:
 - Kolonizáció, amely bőrön, nyálkahártyán, nyílt sebekben, illetve testnedvekben klinikai tüneteket nem okozó mikroorganizmusok jelenlétével jár.
 - Szöveti sérülésre jelentkező vagy nem fertőző ágens (pl. vegyszer) okozta gyulladás.

Az EEÖI-k nagyobb része, 23-49%-a húgyúti eredetű (EEÖHI). Egy átlagos német kórházban ez az arány 41,2% [Gastmeier és mtsai, 1998], míg az urológiai osztályokon 11-14% között változik (PEP /Pan European Prevalence/, PEAP /Pan Euro-Asian Prevalence/, GPIU /Global Prevalence Study on Infections in Urology/ vizsgálatok alapján). Az infekciókért felelős kórokozók spektruma, virulenciája és antibiotikum-érzékenysége változatos, széles tartományban mozog, sőt földrajzilag eltérő, és időben is változik [Bjerklund Johansen és mtsai, 2007].

Súlyos fertőzések, szepszikus állapot esetén a betegek azonnali antibiotikum-kezelésének szükségessége nem kétséges. A megfelelő terápiás siker eléréséhez nem késleltethetjük a kezelés megkezdését a tenyésztési eredmények megérkezéséig [Grabe és mtsai, 2011]. A pontos empirikus antibiotikum-kezelés kiválasztásához azonban szinte elengedhetetlen a területen és az adott intézetben előforduló baktériumok spektrumának és érzékenységének ismerete. Az egyre növekvő antibiotikum-rezisztencia miatt az antibiotikumok felhasználásának követése is fontos [Andrade és mtsai, 2006; Fluit és mtsai, 2000; Gales és mtsai, 2002].

Az EEÖHI csoportjába tartozik [Horan és mtsai, 2008]:

- az egészségügyi ellátással összefüggő szimptomatikus húgyúti fertőzés (EEÖSZHI),
- a tünetmentes bakteriuria (EEÖAB) és
- az egészségügyi ellátással összefüggő egyéb urológiai fertőzések (EEÖEUI), mint például a vese, az uréter, a húgyhólyag, a húgycső, illetve a perirenalis és retroperitonealis szövetek fertőzései.

CÉLKITŰZÉSEK

Nemzetközi prevalencia vizsgálatok

Az egészségügyi ellátással összefüggő infekció az egyik legsúlyosabb probléma, amellyel a betegellátást végző orvosnak nap, mint nap számolnia kell. Az összes EEÖI 40%-át a húgyúti fertőzések alkotják, amelyek így az egészségügyi ellátás során szerzett fertőzések egyik leggyakoribb okai között szerepelnek. Hazánkban ezeknek a fertőzéseknek a bejelentése nem megfelelő, ennél fogva csak kisszámú és nem reprezentatív adatokkal rendelkezünk a fertőzések megoszlásáról, kórokozóiról, illetve a következményes halálozásokról. Az Európai Urológus Társaság Uroinfektológiai Vezetősége által kezdeményezett nemzetközi multicentrikus prevalencia vizsgálat keretén belül (PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok) a következő célokat tűztük ki:

Az EEÖHI-k prevalenciája, a kórokozóspektrum, a rezisztenciaviszonyok és az antibiotikum-felhasználás követése az urológiai osztályokon (PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok)

Az egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti infekciók előfordulási arányának, a legfontosabb rizikófaktoroknak, valamint a kórokozók spektrumának és érzékenységének felmérését végeztük a világ, illetve Európa különböző régióiban, köztük Magyarországon is. Célunk volt továbbá, hogy elemezzük az eltérések lehetséges okait, és ezek segítségével megfelelő javaslatokat dolgozzunk ki, amelyekkel az EEÖHI-k száma csökkenthető.

Az antibiotikum-profilaxis felmérése a GPIU vizsgálat keretein belül

A nemzetközi multicentrikus prevalencia vizsgálatok részeként 2005-től kezdve célként tűztük ki az antibiotikum-profilaxis alkalmazásának felmérését az urológiai osztályokon különböző eljárások esetén. Elemezni kívántuk, hogy van-e összefüggés a profilaxis során alkalmazott antibiotikumok és az EEÖHI-k prevalenciája között. Célunk volt, hogy a felmérés során igazolt kórokozók antibiotikum-érzékenységének vizsgálatával és az alkalmazott antibiotikum-profilaxis elemzésével felhívjuk a figyelmet a helyes antibiotikum-politikára.

A prosztatabiopsziát követő infekciós szövődmények felmérése a 2010-11-es GPIU vizsgálat részeként

A GPIU vizsgálatához társulva, két egymást követő évben, egy külön kérdőívet fejlesztettünk ki a prosztatabiopsziát követő szövődmények felmérésére.

A tanulmány célja egyrészt az volt, hogy felmérje a résztvevő országok centrumaiban a biopsziát követő infekciós szövődmények gyakoriságát, másrészt, hogy felfedje a kialakulásukat elősegítő tényezőket.

Az uropatogén kórokozók spektrumának és érzékenységének követése osztályunkon

Az egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti fertőzések helyes empirikus kezelésének megválasztásánál mind a lehetséges kórokozókat, mind a területre jellemző rezisztenciaviszonyokat figyelembe kell venni. A Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Urológiai Osztályán végzett retrospektív vizsgálat során az volt a célunk, hogy felmérjük az uropatogén kórokozók spektrumának és antibiotikum-érzékenységének változásait 2004 és 2015 között, és az elemzés segítségével javaslatokat állítsunk fel a rezisztencia-növekedés mértékének csökkentésére.

Húgyúti idegentestekkel kapcsolatos fertőzésekre vonatkozó vizsgálatok

A húgyúti idegentestek képezik a fertőzéseket komplikáló tényezők egyik legfontosabb csoportját a fokozott biofilmképződés, illetve a kórokozók megváltozott spektruma és antibiotikum-érzékenysége miatt.

Kettős-J sztentet viselő betegek húgyúti infekcióra hajlamosító tényezőinek vizsgálata

Sajnos igen korlátozottak az ismereteink az idegentestekkel, így például a kettős-J üréter-sztentekkel kapcsolatos infekciókról, a hajlamosító tényezőkről és a lehetséges kezelési, illetve megelőzési stratégiákról. A kettős-J sztentet viselő betegek vizsgálata során meg kívántuk határozni azokat a hajlamosító tényezőket, amelyek idegentest jelenléte mellett a húgyúti infekcióra, illetve a következményes septikaemiára hajlamosítanak. Célunk az volt, hogy megállapítsuk azokat a preventív kezelési stratégiákat, amelyek segítségével az idegentest jelenléte mellett a tünetekkel járó húgyúti infekciók számát csökkenteni lehetne.

Heparinbevonatú húgyúti sztentekkel kapcsolatos vizsgálatok

Európa-szerte elsődleges fontosságú kérdés a biofilmképződés patogenezisének minél pontosabb megismerése, és olyan hatékony módszerek kidolgozása, amelyekkel megelőzhető vagy legalábbis késleltethető a biofilmek kialakulása a húgyúti idegentestek felszínén. A biofilmképződés prevenciójának egyik ígéretes stratégiája a különböző összetételű, illetve bevonatú katéterek és idegentestek alkalmazása. Célul tűztük ki, hogy különböző felületi bevonattal rendelkező

(hidrofil bevonatú latex, szilikon és heparinnal fedett szilikon) állandó katéterek inkrusztációjának és biofilmképződésének mértékét elemezzük *in vitro* körülmények között mesterséges hólyagmodellben, ureáztermelő törzsek egyidejű jelenléte mellett. Az *in vitro* vizsgálatokat követően *in vivo* vizsgálatok során is kerestük a választ arra, hogy a heparinnal bevont húgyúti katéterek (uréterasztentek, nephrostomiás katéterek) képesek-e megelőzni vagy csökkenteni a biofilmképződést és az inkrusztációt, továbbá ha igen, akkor mennyi a biztonságos fenntarthatóság ideje. Ezek mellett kíváncsiak voltunk arra is, hogy a heparinnal bevont idegentestek jelenléte kihatással van-e a kórokozók spektrumára, illetve azok antibiotikum-érzékenységére.

A folyamatos, illetve a megszakított levofloxacin-kezelés hatékonyságának vizsgálata idegentestet viselő betegek esetén

A II. generációs fluorokinolonok (ciprofloxacin, ofloxacin) jó penetrációs képességük révén behatolnak a biofilmek kondicionáló filmrétegébe, így képesek meggátolni vagy legalábbis késleltetni a biofilmek kialakulását, illetve növekedését. A III. generációs fluorokinolonok (levofloxacin) esetén ilyen adatok nem állnak rendelkezésre, pedig ezen antibiotikum-csoport szélesebb spektruma miatt ideális választás húgyúti idegentestek esetén. Vizsgálatunk során arra gyűjtöttünk adatot, hogy húgyúti sztentet viselő betegeknél a levofloxacin képes-e a kondicionáló filmrétegbe vagy az idegentest felszínére behatolni és meggátolni a biofilmképződés első lépcsőjét, a kórokozók megtapadását. Ezzel együtt vizsgálni kívántuk a megszakított kezelés létjogosultságát idegentestek jelenléte mellett akut obstruktív húgyúti infekció esetén.

Alacsony energiájú akusztikus hullámokat kibocsátó eszköz hatékonyságának vizsgálata katéterviselők esetén.

A húgyúti katéterek felszínén létrejövő biofilmképződés prevenciójának egy újszerű mechanikai módszere a katéterekhez csatlakoztatható alacsony energiájú akusztikus hullámokat kibocsátó eszköz (UroShield). A rövidtávú katéterviselés esetén kapott ígéretes eredmények alapján *in vivo* körülmények között azt próbáltuk felmérni, hogy az eszköz hosszútávú alkalmazása esetén (8 hetes) is hatékony és biztonságos-e az állandó katéterre szoruló betegeknél.

MÓDSZEREK

Nemzetközi prevalencia vizsgálatok, a PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok módszereinek ismertetése

A bemutatásra kerülő nemzetközi multicentrikus prevalencia vizsgálatok segítségével Európa-szinten az egyik legnagyobb nosocomialis húgyúti fertőzésekre vonatkozó adatbázist hoztuk létre az évek során. Ezek az adatok kiemelkedő jelentőségűek az intézményi antibiotikum-felhasználás szabályozásának alapját képező surveillance programok működésében és a világszerte emelkedő antibiotikum-rezisztencia visszaszorításában.

A nem szponzorált vizsgálatokat az Európai Urológus Társaság (European Association of Urology – EAU) tudományos szekciója, az European Society of Infections in Urology vezetősége (ESIU) kezdeményezte és szervezte. A vizsgálatok megtervezését és az alkalmazott kérdőív elkészítését az ESIU vezetőségéből Truls Bjerklund Johansen és Kurt Naber mellett én végeztem. Évenként fejlesztettük és bővítettük a kérdőíveket, illetve a felmerült hibákat korrigáltuk. A magyarországi vizsgálohelyek kiválasztását és a szükséges felkészítést is én szerveztem. A vizsgálatok a European Study Group on Nosocomial Infections (ESGNI), a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) munkacsoportja, az International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer (ISC), a Federation of European Societies for Chemotherapy and Infection (FESCI) és az Asian Association of UTI/STD (urinary tract infection/sexually transmitted diseases) együttműködésével valósultak meg.

A vizsgálatok során Magyarország mind az egészségügyi intézmények számát, mind a beteganyagot tekintve a legnagyobb mértékben résztvevő országok egyike volt. A Magyarországra vonatkozó adatok a hazai egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti infekciók tekintetében egyedülállóak. Az eredmények kiemelkedő jelentőségűek a kórokozók és azok rezisztenciaviszonyainak meghatározásában, illetve az urológiai osztályok antibiotikum-felhasználásának monitorozásában.

Protokoll és szervezés

Az első vizsgálat, a Páneurópai Prevalencia Vizsgálat (PEP) [Bjerklund Johansen és mtsai, 2007], egy 1 napos vizsgálat keretein belül zajlott 2003 novemberében. A sikeres első vizsgálatot követően a második, szintén 1 napos prevalencia vizsgálatot (Páneurázsiai Prevalencia Vizsgálat – PEAP) 2004 novemberében bonyolítottuk le. 2005-ben a vizsgálat már amerikai centrumokkal is bővült, és megkapta végső elnevezését: Az Urológiai Fertőzések Világméretű Prevalencia Vizsgálata (Global Prevalence Study on Infections in Urology – GPIU). A GPIU vizsgálat ezt követően évi rendszerességgel folytatódott, és a felmérés minden évben új témaköröket választott célpontjául, mint pl. a profilaxist, endourológiai beavatkozásokat, prosztatapiopsziát stb.

A vizsgálatok során összegyűjtöttük a résztvevő osztályokon fekvő, nosocomialis húgyúti fertőzéssel diagnosztizált betegeket, a velük kapcsolatos klinikai, illetve mikrobiológiai adatokat, továbbá az alkalmazott antibiotikumok listáját. Az EEÖHI meghatározására a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) által javasolt definíciókat alkalmaztuk [Garner és mtsai, 1988]. A vizeletleoltásokat a résztvevő osztályok saját protokolljaiknak megfelelően végezték és értékelték, hasonlóan az EEÖHI diagnózisát is a résztvevő urológusok, illetve mikrobiológusok maguk állították fel.

Adatgyűjtés és internetes kérdőív

A PEP és PEAP vizsgálat során a résztvevőknek két kérdőívet kellett kitölteniük. Az egyik az egészségügyi intézményekre, míg a másik az egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti infekcióval rendelkező betegekre vonatkozó adatokat tartalmazta. A betegekkel kapcsolatban rákérdeztünk a rizikófaktorok fennállására, a húgyúti katéterek jelenlétére, az antibiotikumok használatára, valamint a vizeletleoltások eredményére.

A 2005-ös évtől a vizsgálat egy újabb, interaktív kérdőívet is tartalmazott az antibiotikumprofilaxisra vonatkozóan. A felmérés arra is kiterjedt, hogy az orvosok rutinszerűen, HI bizonyítéka nélkül vagy a kockázati tényezők figyelembevételével (pl. kontaminációs státusz) alkalmaztak-e profilaxist. A betegek az urológiai beavatkozások alapján a következő csoportokba kerültek: nyílt, endoszkópos vagy laparoszkópos műtét, valamint a prosztata transrectalis biopsziája. A kérdések az összes csoportban kitértek a szükséges intervenciók beavatkozások részletezésére is, valamint a profilaxis során alkalmazott antibiotikumok listájára. A fentiekén kívül a kórokozók rezisztenciája minden régióban, ugyanabban a periódusban rögzítésre került. Az eredmények feldolgozása során választ kerestünk arra a kérdésre, hogy van-e összefüggés ezen antibiotikumok alkalmazása és az EEÖHI prevalenciája között. A jelen munkában részletezett profilaxisra vonatkozó eredmények a GPIU vizsgálatok során 2005 és 2008 (külön elemzett magyar eredmények), illetve bizonyos esetekben már 2005 és 2010 között gyűjtött adatok alapján kerültek kiszámításra. Az EEÖI tekintetében jelen munkába már a 2003 és 2010 közötti időszak összesített adatait is belefoglaltuk.

Az adatgyűjtés elektronikusan, saját fejlesztésű alkalmazás segítségével, az EAU internetes portálján keresztül történt (12. ábra) [Bjerklund Johansen, 2004]. A kérdőív kitöltése előre meghatározott menet szerint valósult meg. A regisztráció után a résztvevők először a „kórházi beszámoló” című, majd a betegekkel kapcsolatos kérdőívet töltötték ki. A vizsgálatban résztvevő centrumok, előre kialakított menüből választhatták ki a beavatkozás során alkalmazott antibiotikumokat. A mindannapi esetek mellett az EEÖHI szempontjából rizikós betegeknél az adott antibiotikumok külön kiértékelésre kerültek. Az adatok beérkezésének határideje az adott vizsgálati év vége volt.

European Association of Urology
ESU - European Society for Infection in Urology
GPIU 2007
Global Prevalence Study on Infections in Urology

(NA)UTI/SSI Forms

NA(UT)/SSI Forms -- Patient

NA(UT)/SSI PATIENT INCLUDE FORM

I. Identification of the patient with (NA)UTI/SSI

Initials or ID Number (Christian names followed by family name(s))
 Birth Year (year)
 Sex ☐ Male ☐ Female
 Pregnancy ☐ Yes ☐ No
 Date of admission (to the hospital)

When the patient was admitted to the hospital, was there any evidence that the infection was already present or incubating, i.e. became evident within 48 hours after hospital admission without any specific intervention causing the infection?
☐ No ☐ Yes

Welcome to the GPIU Study on NAUTI 2009

You have been redirected from: www.uroweb.org/gpiu2009

Welcome!
 The ESU/EAU welcome you to the first clinical study on UROWEB (developed by Trent). Urology departments from all over the world are invited to join the Global Prevalence Study on Infections in Urology (GPIU-study) on hospital acquired urinary tract infections. European urologists were the first group of specialists to register hospital acquired infections on an international level.

Why?
 The ability to treat urinary tract infections (UTI) is a prerequisite for modern urological surgery. In order to tailor effective antimicrobial prophylaxis and treatment we must know the identity and sensitivity of pathogens causing UTI.

Nocturnal urinary tract infections have become an important quality parameter in urology and a legal issue for hospital health care.

The GPIU-study is a combined quality improvement initiative and a scientific study. Once you have filled in the report forms you will get access to statistics showing the accumulated results for all participating hospitals. Here you can compare your own results with hospital from all over Europe and Asia. The GPIU-study application has been designed as an instrument to follow the development of important NAUTI-related factors for several years, on international, national and local levels.

[See the full text for the GPIU study protocol](#)

You have to be registered to take part in the study. If you are already registered, please log in with the form below. If you are not registered for the GPIU Study yet, please click the 'register' button below.

Register

Username:
 Password:
Sign In

12. ábra: A 2007-es, illetve 2009-es GPIU kérdőíves alkalmazások [Bjerklund Johansen, 2004]

A páciensek, a minták és az országok értékelése

A vizsgálati napon a vizsgálók minden EEÖHI-ra gyanús páciens kiértékeltek a CDC kritériumainak megfelelően, és minden esetben vizelettenyésztést is végeztek. A kórházi betegek-re vonatkozó antibiotikum-használat értékelésénél minden kórház csak egyszer vettünk figyelembe. Azért, hogy a kórházi csoportok megfelelően összehasonlíthatóak legyenek, a legnagyobb számban résztvevő országokat – Törökországot, Magyarországot, Németországot, Oroszországot – különálló csoportként elemeztük, míg az ázsiai országokat az „Ázsia”, az egyéb európai országokat pedig az „Európa” nevű csoportba soroltuk.

A prosztatabiopsziával kapcsolatos szövődmények felmérésénél a betegeket a vizsgálat során 2 hetes időszak alatt vontuk be és a beavatkozást követően két hétig követtük nyomon. A nyomonkövetés telefonos beszélgetést vagy személyes találkozást jelentett. A kérdőív első része a beteg jellemzőit, kórtörténetét (kor, antibiotikum szedése a megelőző 6 hónapban, húgyúti infekció az elmúlt 6 hónapban, prosztatata mérete, PSA érték, korábbi prosztatabiopszia) és a biopsziával kapcsolatos eseményeket mérte fel (módszer, preoperatív vizelettenyésztés eredménye, bélelőkészítés és antibiotikum profilaxis módja és típusa, biopsziás minták száma, helyi érzéstelenítés módja). A második rész a biopsziát követő eseményekre fókuszált, mint pl. gyulladás jelenlétére a szövettani mintában, a biopsziát követő 2 héten belül kialakult HI-ra, illetve annak súlyosságára, orvosi vagy kórházi ellátás szükségességére, a vizelettenyésztés, illetve a gyulladásos laboreredményekre, az alkalmazott antibiotikum-kezelésre és a végleges gyógyulásra. Összehasonlításra kerültek a fertőzésen átesett és a nem fertőződött betegek adatai, hogy pontosabban megállapíthassuk a prosztatabiopsziát követő infekciós szövődményekre hajlamosító tényezőket, úgy mint pl. az előrehaladottabb életkor, a nagyobb prosztatata méret, a magasabb kiinduló PSA szint, kórelőzményben szereplő HI, biopszia előtti bakteriuria, a beavatkozás előtti bélelőkészítés és annak fajtája, korábbi antimikrobiális kezelés, antibiotikum-profilaxis módja, ideje, helyi érzéstelenítés alkalmazása, első vagy ismételt biopszia, a biopszia során vett minták száma és a szövettani eredményben igazolt gyulladásra utaló jelek megléte.

Adatfeldolgozás, statisztika

A vizsgálat adatait a web-alapú kérdőíves adatbázisból Microsoft Access (Microsoft Corp, Seattle, Wash) adatbázisba, majd rendezést követően SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) szoftverbe importáltuk, és analizáltuk. A statisztikai analízis során Khi-négyzet próbát és Fisher-féle egzakt tesztet, míg a fertőzésre vonatkozó rizikófaktorok kiértékelésénél logisztikus regressziót használtunk, amely során a kort és a nemet mint korrekciós (adjusted) tényezőt vettük figyelembe.

A prosztatabiopsziát követő szövődmények felmérésénél a Dichotomus változókat hasonlítottuk össze kétoldalú Fisher-féle exact teszttel, míg a folyamatos változókat a két-oldali párosí-

tatlan Student t próbával, vagy ahol lehetséges volt, ott a Mann-Whitney U próbával. Bináris logisztikai regresszió analízis nyújtott segítséget a biopsziát követő húgyúti infekciók prediktív faktorainak megítélésére. A hiányzó értékeket nem szerepeltettük a modellben. A prosztatata méretét és a preoperatív bacteriuria jelenlétét a multivariáns analitikai modellbe változóként nem vettük be, mivel ezeket csak a vizsgált anyag felében rögzítették. Az α -t 0,05-ös értéknél tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Statisztikai analízishez a PASW Statistics 20 for Windows programot használtuk.

Az uropatogén kórokozók spektrumának és érzékenységének követése osztályunkon

Vizsgálatunk során (2004 és 2015 között) elemeztük a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Urológiai Osztályán levett és mikrobiológiai vizsgálatra küldött vizeletminták uropatogén kórokozóinak spektrumát, antibiotikum-érzékenységét, illetve ezek változását. A vizeletmintákat borsavas mintavételi tartályban továbbítottuk. A leoltás 0,01 ml-es kaccsal BD Brilliance UTI táptalajra történt. 37°C-on 16-18 órán át, normál atmoszférájú termosztátban történő inkubálást követően a szubkultúra Oxoid Columbia véres és Oxoid MacConkey táptalajokra lett leoltva. A mikroorganizmusok identifikálása BD Phoenix automatával vagy Lachema Enterotest 16 tesztcsikkal, a kórokozók rezisztenciavizsgálata BD Phoenix automatával vagy Mueller-Hinton agaron (Oxoid) korongdiffúziós módszerrel (CLSI szerint), a MIC vizsgálat BD Phoenix automatával vagy Liofilchem MIC Strip-pel történt.

Az izolátumok érzékenységét a megfelelő inkubációt követően az alábbiak szerint osztályoztuk:

- É (érzékeny): az adott antibiotikum átlagos adagolása mellett a kórokozó elpusztítható a szervezeten belül
- M (mérsékelten érzékeny): a kívánt antimikrobiális hatás a készítmény emelt adagolásával érhető el
- R (rezisztens): a megengedett adagolás mellett nem érhető el a szervezeten belül hatékony koncentráció

Az antibiotikum-rezisztencia elemzésénél a következő elveket alkalmaztuk:

- a kórokozók rezisztenciáját antibiotikumonként elemeztük
- 5%-nál kisebb arányban előforduló kórokozók a rezisztenciaarányok tárgyalásánál és a táblázatokban nem kerültek külön feltüntetésre, mivel az alacsony mintaszám statisztikailag nem volt mérvadó
- az egyes antibiotikumok közül csak a klinikai gyakorlatban rendszeresen használt és a rezisztenciavizsgálatok során rutinszerűen is vizsgált szerek kerültek részletesen tárgyalásra

Húgyúti idegentestekkel kapcsolatos fertőzésekre vonatkozó vizsgálatok

Kettős-J sztentet viselő betegek húgyúti infekcióra hajlamosító tényezőinek vizsgálata

2000. január és 2002. október között 56 olyan betegnél vizsgáltuk a húgyúti infekcióra hajlamosító tényezőket, akiknél az elzáródás megoldására 7 Ch-es, Cook gyártmányú, szilikon anyagú kettős-J katétert helyeztünk fel retrográd úton, egyszeri 500 mg ciprofloxacín tablettával történő profilaxis mellett. A sztent felhelyezése előtt, illetve a sztent eltávolításának napján minden betegről középsugaras vizeletet vettünk mikrobiológiai vizsgálatra. A kettős-J katétereket steril körülmények között távolítottuk el, majd a katéter hólyagban elhelyezkedő részének 2-3 cm-es darabját tenyésztésre küldtük. Rögzítettük a betegek nemét, korát, a megelőző betegségeit és a sztent felhelyezésének indokát. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat alatt tünetekkel járó húgyúti fertőzés alakult ki, a tenyésztési eredmény alapján célzott antibiotikum-kezelést alkalmaztunk. A teljes vizeletvizsgálatot Mditrone automata segítségével végeztük. A vizeletek és a sztentvégek tenyésztése hagyományos eozin-metilénkék és véres agar táptalajokon történt, 24 órás, 37°C-os inkubálás mellett. A 10^5 vagy ennél magasabb csíraszámú vizeletet tekintettük szignifikáns bakteriuriának.

Krónikus veseelégtelenség esetén a 200 $\mu\text{mol/l}$ feletti szérum kreatinin értéket vettük alapul. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akik a beavatkozás előtti héten antibiotikumot vagy immunszuppresszív kezelést kaptak, kétoldali kettős-J katétert viseltek, illetve akiknél antero-grád sínézés történt.

A statisztikai szignifikancia számítás a 2x2 táblás Pearson-féle Khi-négyzet teszt segítségével történt. Amennyiben a minta száma alacsony volt, úgy a 100.000-szeres Monte-Carlo szimulálást alkalmaztuk. Az eredményt akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a p értéke nem érte el a 0.05-t.

Heparinbevonatú húgyúti sztentekkel kapcsolatos vizsgálatok

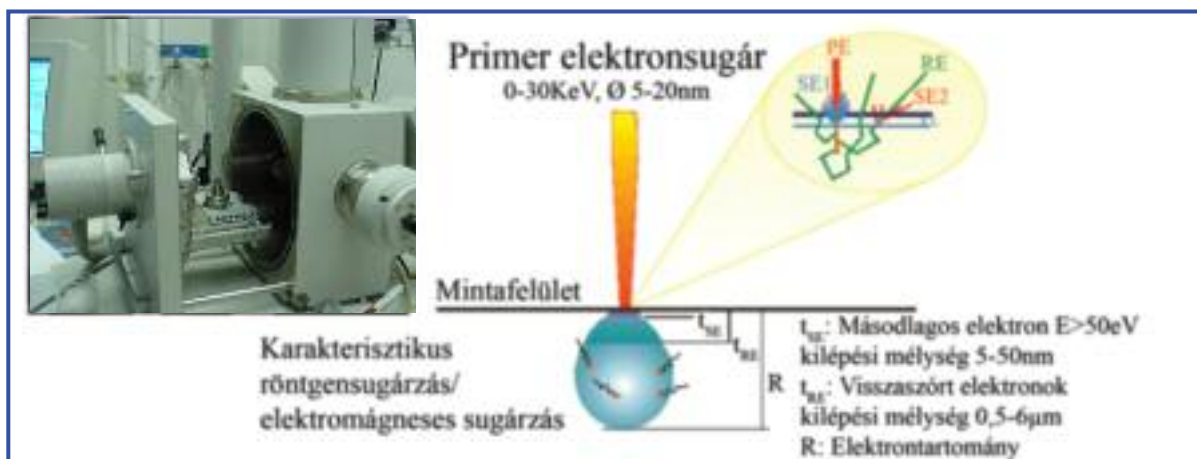
Különböző anyagú katéterek inkrusztációjának, biofilmképződésének és az inkrusztáció következtében létrejövő elzáródásának *in vitro* vizsgálata

A vizsgálat során 3 különböző típusú 14 Ch-es állandó katétert aszeptikus körülmények mellett egy speciálisan kialakított üvegedénybe (katéterezett hólyag) helyeztünk, majd a 200 ml-es üvegedény alján elhelyezkedő szilikoncsövön keresztül 37°C-os vizet áramoltattunk a mesterséges testhőmérséklet szimulálására [Morris és mtsai, 1997]. A katéterballont vízzel felfűjtük, csorgásmentes helyzetben rögzítettük, elvezetőcsővel és katéterzsákkal kötöttük össze. Az így kialakított rendszeren infúziós pumpa segítségével sterilen gyűjtött humán vize-

letet áramoltattunk keresztül úgy, hogy a gyűjtőrendszerben kb. 30 ml vizelet maradjon vissza a katéter felső nyílása felett. Ezt követően katéteres betegek vizeletéből izolált standardizált *P. mirabilis* törzset inokuláltunk a rendszerbe 1 órás adhézios idővel, majd ezután a vizelet-áramlást $\frac{1}{2}$ ml/perc sebességgel elindítottuk. A vizsgálatot három különböző katétértípus felhasználásával végeztük, amelyek közül az egyik hidrofil bevonatú latex, a másik szilikon, míg a harmadik heparinnal bevont szilikon volt. A vizsgálatot a katéterek teljes elzáródásáig folytattuk, majd az inkrusztáció mértékét a katéterek keresztmetszetében reflexiós elektronmikroszkóppal (REM) határoztuk meg a hólyagmodellben elhelyezkedő végeiktől számított 1, 4, 10 és 30 cm-re.

A REM egy magas felbontású felületi elektronmikroszkópból (Fa.LEO 1530 VP) és egy elektronsugaras röntgen mikroanalizátorból (Fa.EDAX) áll. A raszter-elektronmikroszkóp használatakor a minta felülete eltéríti az elektronokat. A rugalmasan és rugalmatlanul szóródó primer elektronok behatolván a minta sejtközi állományába (mátrixába) egy összetettebb kölcsönhatást hoznak létre. A tömegtől függően különböző jelek észlelhetők, amelyek közül a legfontosabbak:

- A szekunder elektronok (SE1 és SE2) információt nyújtanak a minta felületi struktúrájáról és azok topográfiájáról.
- A visszaverődő elektronok (BSE) tájékoztatnak az anyag kontrasztjáról és a minta vastagságáról.
- A röntgenkvantumok információt adnak a mintában levő atomtípusról és azok számáról.



13. ábra: A raszter-elektronmikroszkóp és az energiaadagoló röntgensugaras képfelbontó
[https://en.wikipedia.org/wiki/Scanning_electron_microscope]

A felületet alacsony energiájú szekunder elektronok (SE1) segítségével lehet tanulmányozni, amelyek találkoznak a primer elektronsugarakkal, de a visszaszört elektronokkal együtt elnyelik azokat. A visszaszört elektronok rugalmas kölcsönhatásban vannak a minta atomjaival. A magas rendszámú elemek erős visszaszórást mutatnak, miközben az alacsony rendszámú elemek a minta kontrasztjában játszanak szerepet. A kölcsönhatás az elektromos feszültség és a minta denzitásától függ. Minél nagyobb a primer elektronok energiája, annál mélyebben képesek behatolni a minta anyagába (13. ábra).

Az inkrusztáció és a biofilmképződés *in vivo* vizsgálata heparinbevonatú urétersztentek és nephrostomiás drének rövidtávú (2-6 hét) viselése esetén

A vizsgálatot 40 olyan beteg esetében végeztük, akiknél az uréter obstrukciója miatt urétersztent felhelyezésére kényszerültünk. A betegek egyik felénél heparinnal bevont, míg másik felénél bevonatlan poliuretán (PUR) sztent került steril körülmények között felhelyezésre. A kettős-J katétereket 2-6 hétig hagytuk fenn, majd a steril eltávolítást követően azokat elektronmikroszkóppal vizsgáltuk.

A fenti csoporton kívül két, kétoldali állandó nephrostomiás drént viselő betegnél, akik a rendszeres inkrusztáció és drénelakadás miatt folyamatosan szenvedtek, egyidőben az egyik oldalra heparinnal bevont, míg a másik oldalra bevonatlan drént helyeztünk be. Ezt követően ezeknél a betegeknél is az előzőekhez hasonlóan vizsgáltuk az inkrusztáció mértékét.

A heparinnal bevont urétersztentek inkrusztációjának, biofilmképződésének, illetve elzáródásának és a húgyúti infekciók előfordulásának vizsgálata a sztentek tartós (6-12 hónap) viselése esetén

Egy pilot vizsgálat során 10 betegnél (1. csoport), akik obstrukció megoldása miatt tartós urétersztent viselésére kényszerültek (2 prosztatata-, 4 hólyag-, 2 nőgyógyászati daganat okozta obstrukció, 2 pyeloureteralis határrendellenesség, azotaemia, rossz általános állapot), heparinnal bevont 7 Ch-es urétersztentet helyeztünk fel steril körülmények között, és átlagosan 7 hónapig tartottuk fenn (6-8 hónap). Mind a tíz beteg a kiinduláskor bakteriuriás volt, hiszen már megelőzően is urétersztentet viseltek. A betegeket havonta ultrahanggal ellenőriztük, és emellett rendszeresen vizelettenyésztést is végeztünk. Az eltávolítást követően az urétersztentek végeit mikrobiológiai vizsgálatra küldtük, és a fennmaradó részt elektronmikroszkóppal (REM) vizsgáltuk.

Három, invazív hólyagdaganat miatt cystectomián átesett és ileum conduitos vizeleteltereléssel élő, rossz általános állapotú betegnél anastomosis szűkület miatt 1 évig hagytunk fenn heparinbevonatú 7 Ch-es urétersztentet (2. csoport). A betegek követése az 1. csoporttal megegyező volt.

A poliuretán és a heparinnal bevont sztentek összehasonlító vizsgálata az inkrusztáció és a biofilmképződés tekintetében olyan betegeknél, akiknél az obstrukció tartós megoldása csak kettős-J katéterrel lehetséges

2001 novembere és 2004 februárja között 18 olyan betegnél végeztünk retrospektív vizsgálatot, akiknél az obstrukció tartós megoldására kettős-J katétert helyeztünk fel. Az obstrukció hátterében részben daganatos alapbetegség állt, részben a rossz általános állapot miatt nem lehetett más definitív megoldást végezni. 12 beteg esetében (66%) az obstrukciót előrehaladott urológiai (6 eset), nőgyógyászati (5 eset) vagy retroperitonealis tumor (1 eset), míg 2 esetben

uréterszűkület, 4 esetben pedig pyeloureteralis határszűkület okozta. Betegeink átlagéletkora 67 év volt. Első alkalommal retrográd úton steril körülmények között és 200 mg ofloxacin-profilaxis mellett 7 Ch-es Cook poliuretán anyagú kettős-J sztentet helyeztünk fel. A felhelyezés előtt vérvizsgálatokat (vérkép, ionok, májfunkció, INR, kreatinin és karbamid), vizelettenyésztést és hasi ultrahangot végeztünk, amelyeket a havi kontrollok során megismételtünk. A sztentek eltávolításának indikációjául részben az üres húgyhólyag mellett észlelt fokozódó veseüregrendszeri tágulat, részben a viselés során kialakult szimptomatikus húgyúti infekció szolgált. Eltávolítás esetén a húgyhólyagban, az uréterben, illetve a vesében lévő sztentrészekből 1 cm-es darabot levágtunk, és 4%-os glutáraldehid oldatba helyezve 4°C-os hűtés mellett tároltuk a PEM (pásztázó elektronmikroszkóp) vizsgálat elvégzéséig. Mindezek mellett a sztentek további 1 cm-es szakaszát mikrobiológiai vizsgálatnak vetettük alá. A vizsgálat során a sztent felszínén megtapadt, biofilmet alkotó kórokozókat részben a sztentek áztatásával (25%-os Ringer oldat, <2 órával a sztent eltávolítása után), részben ultrahangos rázással mobilizáltuk, illetve steril szikével kapartuk le. Az így kapott szuszpenziót csokoládé-vér agar táptalajra oltottuk le, és 48 óráig 37°C-on 5%-os szén-dioxiddal dúsítva inkubáltuk.

A pásztázó elektronmikroszkóp a vizsgált tárgy felszínét vékony elektronnyalábbal végigpásztázza, az elektronsugár és a tárgy kölcsönhatásából származó jeleket erre alkalmas detektorokkal érzékeli, majd ezeket megfelelően feldolgozva és az elektronsugár mozgásával szinkronizálva, képileg (esetleg más formátumban, pl. spektrum szerint) megjeleníti. A PEM a vizsgált anyagok felszíneinek alaki tulajdonságairól nagy felbontású és nagyítású, ugyanakkor nagy mélységélességű képet tud alkotni. A PEM-vizsgálat a következő protokoll szerint történt: a sztentdarabokat 4%-os glutáraldehid oldatban fixáltuk, majd 0,1 M-os Na-cacodilát pufferben mostuk le. Ezt követően 1%-os OsO₄ oldatba helyeztük, majd felszálló etanol oldatban dehidráltuk. 56°C-os szárítást követően a mintákat ezüst szemcséket tartalmazó ragasztóval ragasztottuk a tartóra. Vékony aranyfilmet gőzöltünk a minta felszínére, majd OPTON DSM 940 típusú elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. A gyorsító feszültsége 15-20 KeV volt.

A PEM-vizsgálat során az inkrusztáció, illetve a biofilmképződés mértékét elemeztük, ahol az operatőr mindig ugyanaz a személy volt. Az inkrusztáció mértékének meghatározása az alábbiak szerint történt:

0. nincs jelen inkrusztáció
1. mikroszkopikus lerakódás < 50% a sztent keresztmetszetén
2. mikroszkopikus lerakódás > 50% a sztent keresztmetszetén
3. makroszkopikus lerakódás < 50% a sztent keresztmetszetén
4. makroszkopikus lerakódás > 50% a sztent keresztmetszetén

Az eltávolítást követően 13 esetben a poliuretán sztenteket heparinbevonatúra cseréltük ki. A sztentek eltávolításának indikációja ebben a csoportban is ugyanaz volt, mint a poliuretán anyagú sztentek esetében, viszont amennyiben szövődményt nem észleltünk (obstrukció, szimptomatikus húgyúti fertőzés), a fenntartási időt 12 hónapra megnyújtottuk. A laboratóriumi, képalkotó, mikrobiológiai és PEM vizsgálatok ideje, kivitelezése a megelőző csoporttal azonos volt.

A heparinbevonatú sztentek vizsgálatánál a statisztikai számítások során a 2. csoport változó tételeinek összehasonlítására a t-, illetve a Wilcoxon-Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk, míg a Khi-négyzet és a Fisher-féle egzakt tesztet a kategóriákon belüli változások elemzésére. A páros t- és a Wilcoxon Signed Rank teszt szolgált az egyes csoportok összehasonlítására.

A folyamatos, illetve a megszakított levofloxacin-kezelés hatékonyságának vizsgálata idegentestet viselő betegek esetén

2002 januárja és 2004 februárja között 24 beteget vontunk be a vizsgálatba. Első lépcsőben minden betegnél az obstrukciót oldottuk meg kettős-J uréter- vagy perkután nephrostomiás katéter (PCN) behelyezésével. Ezzel egyidőben 1x500 mg levofloxacin-kezelést (Tavanic tabletta) indítottunk el. A betegek 50%-ánál az antibiotikum-kezelést megszakítás nélkül folytattuk a végleges obstrukciót megoldó műtétet követően az idegentest eltávolításáig (1. betegcsoport). A másik 50%-ban a kezelést a kettős-J uréter- vagy a PCN katéter behelyezést követően a 7. nap leállítottuk, és az ismételt indítás a végleges megoldást jelentő műtéti napon történt. A terápia, az előző csoporthoz hasonlóan az idegentest eltávolításának napjáig folytatódott (2. betegcsoport). A folyamatosan kezelt betegcsoportból 4 beteg a gyógyszer mellékhatásai miatt a kezelést a 7. napon megszakította, így őket a megszakított csoporthoz soroltuk át. A végleges obstrukciót megoldó műtétet az akut húgyúti infekció tüneteinek lezajlását követően, de legkorábban 18-21 nappal a kettős-J uréter- vagy PCN katéter behelyezését követően végeztük el. Az első csoportban minden betegnél, míg a második csoportban 75%-ban okozta az elzáródást uréterkő. Két betegnél beékelt, nagy vesemedencekő állt az obstrukció hátterében. Mindkét betegcsoportban vizsgáltuk a klinikai tüneteket (lázat, derékfájdalmat, sztent viselésével kapcsolatos panaszokat), a fehérvérsejtszám alakulását, illetve a korai (2 héttel az idegentest eltávolítását követően) és késői (6-8 héttel az idegentest eltávolítását követően) klinikai és mikrobiológiai gyógyulást. A levofloxacin koncentrációjának meghatározását a sztent kondicionáló filmrétegében, illetve a sztent felszínén high-performance liquid chromatography (HPLC) segítségével végeztük el. Ezenkívül, mindkét betegcsoportban megvizsgáltuk a biofilmképződést és az inkusztáció mértékét pásztázó elektronmikroszkóp (PEM) segítségével. A PEM vizsgálatok az előzőekben részletezett módon történtek, míg a HPLC a következő bekezdésben leírtak szerint.

A HPLC analízist megelőzően a mintákat -70°C -on tároltuk. Kiolvasztás után az uréter-sztentek különböző részeit (vesevég, hólyagvég, középső rész) 2×2 cm-es darabokra osztottuk, tesztcsőbe helyeztük, majd 1 ml HPLC tisztaságú víz hozzáadását követően fél percre vortexeltük, hogy a kondicionáló filmben lévő levofloxacint kinyerhessük. Ezután a sztent darabokat áthelyeztük egy másik műanyagcsőbe, pH 5.5-ös foszfát puffert adtunk hozzá, és 24 órára körkörös síkrázógépre helyeztük (rázási frekvencia 250/perc), hogy deszorbeáljuk a sztent felszínéhez kötődött levofloxacint. Az eluenseket rögtön visszafagyasztottuk -70°C -ra és 5 napon belül elvégeztük a kromatográfiás meghatározást. A minták kvantitatív analízisére validált HPLC módszer szolgált alapul [Brown és mtsai, 1988; Brown és mtsai, 1990]. A minta előké-

szítése során belső standard (ciprofloxacín) hozzáadása, illetve az eluens centrifugacsőszűrőn való szűrése (SPIN-X LC, Costar) történt. Az elválasztást Hypersil ODS C18 oszlopon kiviteleztük pH 3.5-re beállított, 10mM nátrium-lauril-szulfátot (SLS), 10mM tetrabutilammónium-acetátot (TBAA), 25mM citromsavat, illetve 43 V/V% acetonitrilt (ACN) tartalmazó mobilfázissal. Az UV detekció 293 nm-en történt. Az adatok gyűjtésére és elemzésére az Euro-Chrom 2000 for Windows szoftvert használtuk. A vizsgálathoz szükséges antibiotikum standardokat a gyártó cégek biztosították számunkra (a levofloxacint az Aventis Pharma, a ciprofloxacint a Bayer).

A statisztikai számításokat Khi-négyzet és Fisher-féle egzakt teszt segítségével (for Windows, Ver 8.1) végeztük el. Szignifikáns különbséget abban az esetben állapítottunk meg, amennyiben p-értéke nem haladta meg a 0.05-t.

Alacsony energiájú akusztikus hullámokat kibocsátó eszköz hatékonyságának vizsgálata katéterviselők esetén

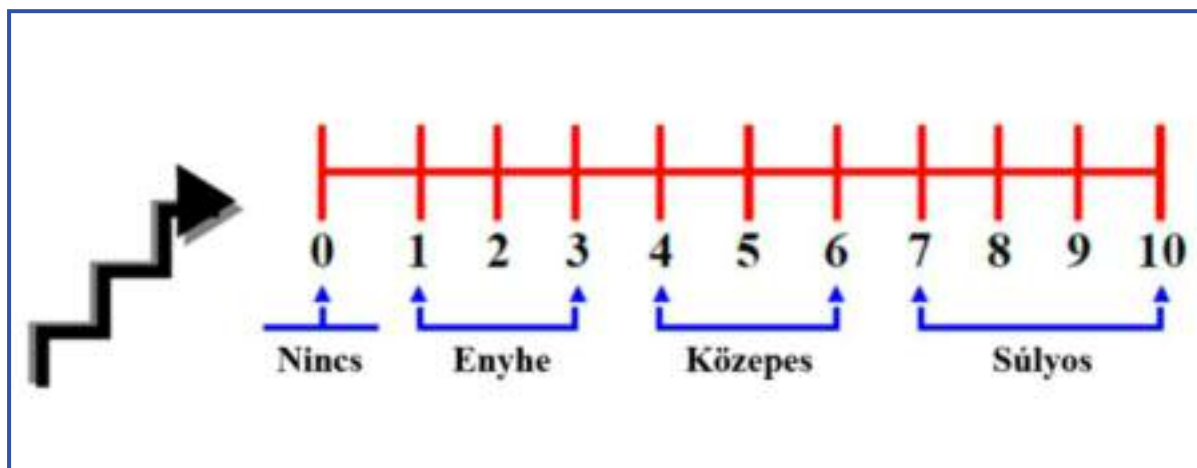
A vizsgálatot 2009. augusztus és 2011. július között végeztük a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Urológiai Osztályán és ambulanciáján. A vizsgálatba 40 állandó katétert viselő beteget vontunk be, közülük 5 beteg esetén került sor a katéter idő előtti eltávolítására. Mindegyik betegbe a vizsgálat indításakor új, 16 Ch-s Foley katétert helyeztünk be és a ballont 10 ml steril folyadékkal töltöttük fel. 20 páciens katéterére UroShield készüléket helyeztünk fel, míg a maradék 20 fő alkotta a kontrollcsoportot. A betegeknek a katétert, valamint az UroShield eszközt 8 héten keresztül tartottuk fenn. A katéter felhelyezésekor, majd ezt követően minden 2. héten állapotfelmérést és vizeletleoltást végeztünk. Az állapotfelmérés során regisztráltuk azokat a betegek egészségével és általános állapotával kapcsolatos változásokat, amelyek az elmúlt 2 hét során történtek. Rákérdeztünk, hogy zajlott-e bármilyen infekció vagy lázas állapottal járó megbetegedés, az elmúlt 2 hétben bármely okból szedett-e antibiotikumot, illetve igénybe vett-e valamilyen egészségügyi ellátással kapcsolatos szolgáltatást, vagy történt-e bármilyen esemény, amelyet az egészségével vagy közérzetével kapcsolatosnak tartott. Az ambuláns vizitek során vizeletleoltáson, illetve has és kismedencei ultrahangvizsgálaton kívül egyéb diagnosztikát csak panaszokkal rendelkező betegek esetén végeztünk. A betegek katéterviselésre vonatkozó panaszait egy 0-10-ig terjedő numerikus skálán dokumentáltuk. A vizsgálat ideje alatt az alábbi adatokat vizsgáltuk az UroShield készülék használhatóságának és hatékonyságának elbírálása tekintetében:

- a tünetekkel rendelkező húgyúti fertőzések száma és súlyossága
- a készülékkel kapcsolatba hozható mellékhatások megjelenése
- a szignifikáns bakteriuria kialakulása és az izolált kórokozók megoszlása
- a betegek katéterviseléssel kapcsolatos panaszainak megváltozása

A vizsgálat 8 hete alatt minden olyan eseményt rögzítettünk, amely a betegek általános és egészségi állapotában a kiinduláshoz képest megváltozott. A tünetekkel rendelkező húgyúti in-

fekciók diagnózisát az EAU/ESIU ajánlások kritériumai alapján állítottuk fel (klinikai tünetek, láz, HI gyanúja miatt kezdett AB kezelés) [Horan és mtsai, 2008]. Szignifikáns bakteriuriának a 10^5 CFU/ml-t elérő csíraszámot tekintettük.

A katéter viselése során jelentkező panaszokat az alábbi kérdések és fájdalomskála (14. ábra) segítségével rögzítettük:



14. ábra: Fájdalomskála

- Hány pontra értékelné a katéter okozta panaszokat egy 0-10-ig terjedő skálán, ha a 0 a teljes panaszmentességet jelenti, a 10-es érték pedig elviselhetetlen fájdalmat jelez?
- Ha nem tudja számmal jellemezni a panaszait, kérjük nevezze meg, hogy enyhe (1-3), közepes (4-6) vagy súlyos (7-10) panaszokat okoz a katéterviselés Önnek.

A vizsgálat során a katéterre felhelyezett UroShield eszköz (15. ábra) egy olcsó, részben eldobható műanyagvázas szerkezet, amelyben egy piezoelektromos rész helyezkedik el, és ehhez egy hordozható akkumulátoros generátort lehet csatlakoztatni. Az UroShield eszköz cserélhető, egyszer használatos, eldobható részét a Foley katéter külső részére helyeztük fel, közvetlenül a zsákhoz való csatlakoztatás előtt. A programozható elektronikával rendelkező generátor



15. ábra: Az UroShield eszköz
[medispora-com/portfolio/uroshield]

egy periodikus elektromos négyszögimpulzust közvetít a katéteren elhelyezkedő részhez, ahol 100-300 kHz-es frekvenciájú, 200 mW/cm² akusztikus intenzitású és 300-800 nm amplitúdójú piezoelektromos vibrációk keletkeznek. Ezek az akusztikus hullámok (SAW) közvetlenül az állandó katéterre terjednek, és hatásukra az egész felületen 0,2-2 nm-es amplitúdójú hullámok alakulnak ki. A katéter egész felületét ilyen módon egy virtuális vibrációs bevonattal fedi be. Ez a bevonat fizikailag gátolja a planktonikus baktériumok kitapadását a katéter felületéhez,

így megszakítva a biofilmképződés kaszkádját. Az UroShield azokat a bakteriális kemotaktikus jelzőmechanizmusokat is megzavarhatja, amelyek elősegítik a biofilm kialakulásához szükséges baktériumközösségek szerveződését [An és mtsai, 2000; Hazan és mtsai, 2006].

Statisztikai elemzések során az egyes változók vizsgálatánál kétmintás Mann-Withney/Student t-próbát használtunk. Szignifikánsnak a $p < 0.05$ -ös értéket tekintettük.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

Nemzetközi prevalencia vizsgálatok

Az EEÖHI-k prevalenciája, a kórokozóspektrum, a rezisztenciaviszonyok és az antibiotikum-felhasználás követése az urológiai osztályokon (PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok)

Résztvevők

A PEP vizsgálatra 23 országból 216 kórház regisztrált, közülük 93 töltötte ki a bejelentőlapot, és ezt követően részt is vett a vizsgálatban. A PEAP vizsgálat során ezek az adatok a következőképpen alakultak: 24 ország, 210 regisztrált egészségügyi intézet, 101 kitöltött bejelentőlap és vizsgálati részvétel. A regisztrált intézetek közül 194-et lehetett teljesen kiértékelni – amelyből 42 mindkét vizsgálatban részt vett –, és így összesen 727 EEÖHI-s eset került feldolgozásra. Magyarországról a regisztrált 23 intézet mindegyike teljesítette a vizsgálati elvárásokat.

A 2005 és 2008 között folytatott GPIU vizsgálatban 155 egyetem (44%), 105 oktató kórház (30%), 73 területi kórház (21%) és 16 „egyéb” kórház (5%) vett részt.

A résztvevő orvosok a vizsgálatok során összesen 349 űrlapot töltöttek ki. A vizsgálóhelyek 76,8%-át Európában (n=268), 15,5%-át Ázsiában (n=54), 5,2%-át Dél-Amerikában (n=18) és 2,5%-át Afrikában (n=9) regisztrálták. A kórházi ágylétszámok 14 és 2429 között változtak (átlag=706,9). A 9301 (2581 nő és 6720 férfi) bevont beteg adatai alapján, legnagyobb számban Németország (2270), Magyarország (1407), Törökország (804) és Oroszország (419) képviselte magát.

2003-2010 között (PEP, PEAP, GPIU) már összesen 19756 beteg került bevonásra és 1866-nál állapítottak meg EEÖHI-t (9,4 %). A férfiak és nők aránya a következőképpen alakult, 1313 (70,4 %) férfi és 553 (29,6 %) nő. Átlag életkoruk $59,9 \pm 18,2$ volt.

EEÖHI-s, illetve HI-s epizódok jellemzői

A PEP és PEAP vizsgálatokban az összes, 727 EEÖHI-nak jelentett esetből 527 (72%) mikrobiológiailag alátámasztott volt, amelyből 495 esetben vizelettenyésztés (91%), 38 esetben hemokultúra (7%) és 12 esetben pedig más minta igazolta a kórokozót (2%) (18 esetben 2 különböző tenyésztés is pozitív volt). Az 527 pozitív minta közül 486 alkalommal húgyúti kórokozó igazolódott, amelyek közül 83-nál (17%) szekunder patogén is előfordult. A bakteriuria mértékének alakulása (CFU/mL) az első kórokozó esetén 79%-ban 10^5 /mL, 13%-ban 10^4 /mL, 6%-ban 10^3 /mL és 2%-ban 10^2 /mL volt.

A GPIU vizsgálat során 2005 és 2008 között az osztályos betegeknél előforduló összes húgyúti fertőzésről gyűjtöttünk adatokat, így összesen 1009 HI-s esetet regisztráltunk. 214 beteggel Magyarország az első helyen szerepelt, majd Németország (163), Törökország (65) és Oroszország (48) következett (5.a táblázat). A HI diagnózisát az esetek 75%-ában (753 beteg) klinikai (vizeletvizsgálat) és mikrobiológiai vizsgálatok alapján, míg 25%-ában (256 beteg) csupán a tünetek alapján állították fel.

5.a táblázat: Mikrobiológiailag és klinikailag igazolt HI-val rendelkező betegek 2005 és 2008 között (a legtöbb beteget regisztrált országok)

Ország	HI-val rendelkező betegek száma	A vizsgálati napon hospitalizált betegek száma	HI-val rendelkező betegek/A vizsgálati napon hospitalizált betegek
Magyarország	214	1407	15%
Németország	163	2270	7%
Törökország	65	804	8%
Oroszország	48	419	11%
Pakisztán	42	69	60%
Olaszország	42	281	15%
UK	37	230	16%
Svédország	30	235	13%
Dél-Korea	28	164	17%

Az EEÖHI-k földrajzi elhelyezkedés és intézettípus alapján történő elemzése során azt tapasztaltuk, hogy a prevalencia legmagasabb Ázsiában volt (14,6%), ezt követte Dél-Amerika (12,8%), Európa (10,1%), majd Afrika (9,8%) (5.b táblázat). Az intézetekre lebontva a legmagasabb

5.b táblázat: Az EEÖHI gyakorisága kontinensek szerint 2005 és 2008 között (GPIU)

Kontinens	HI-val rendelkező betegek száma	A vizsgálati napon hospitalizált betegek száma	HI-val rendelkező betegek/A vizsgálati napon hospitalizált betegek
Európa	743	7372	10,1%
Ázsia	213	1455	14,6%
Dél-Amerika	27	210	12,8%
Afrika	26	264	9,8%
Összesen	1009	9301	

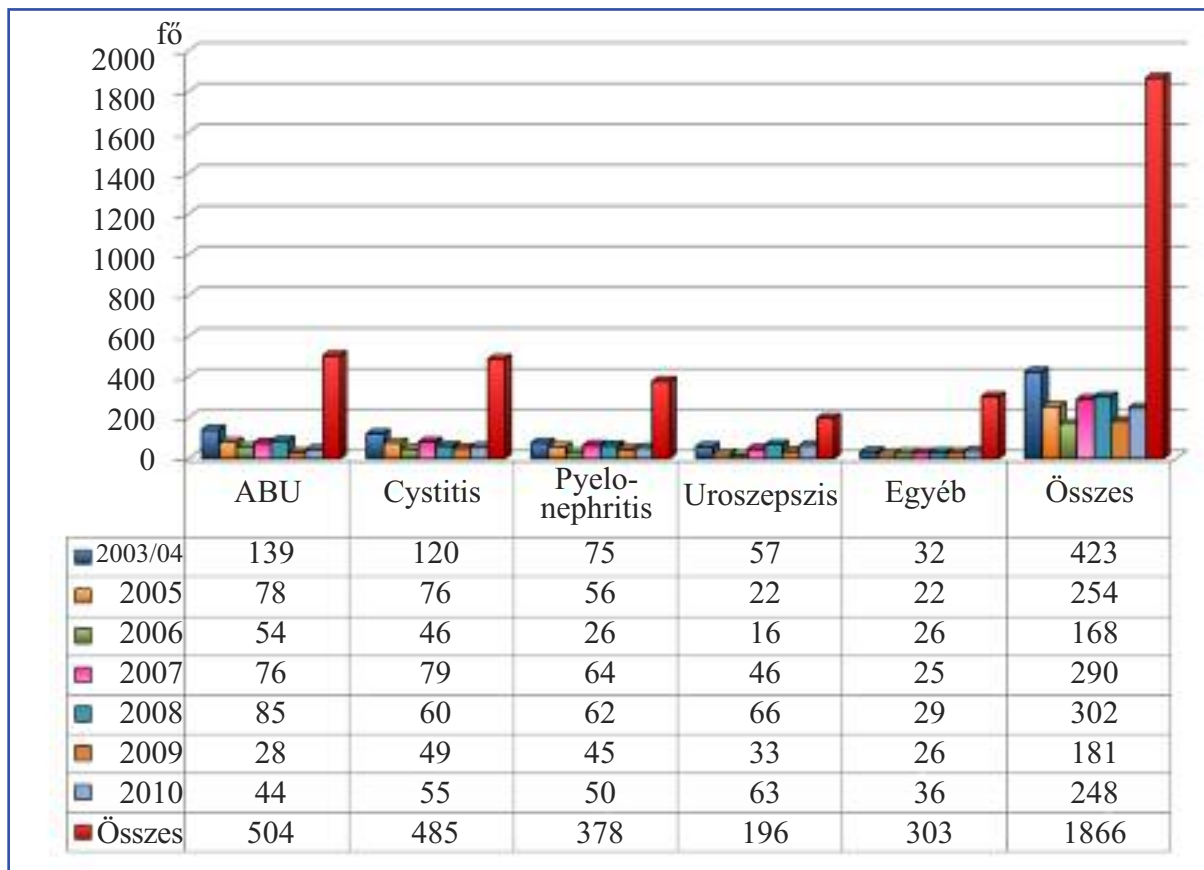
sabb arányt a területi kórházakban figyelhetjük meg (13%), majd az oktató kórházak (11,2%), az egyetemi klinikák (10,9%) és végül az egyéb típusú kórházak következtek (4%) (5.c táblázat).

5.c táblázat: Az EEÖHI gyakorisága különböző egészségügyi intézettypusok szerint 2005 és 2008 között (GPIU)

Az intézet típusa	HI-val rendelkező betegek száma	A vizsgálati napon hospitalizált betegek száma	HI-val rendelkező betegek/A vizsgálati napon hospitalizált betegek
Egyetemi klinika	488	4459	10,9%
Oktató kórház	296	2631	11,2%
Területi kórház	195	1490	13,0%
Egyéb kórház	30	721	4,0%
Összesen	1009	9301	

2003-2010 közötti időszak összesített eredményei (PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok)

A vizsgált 8 éves periódus alatt a 19756 beteg közül jelentett 1866 EEÖHI-t 75%-ban (1395/1866) vizelettenyésztés útján diagnosztizálták. A klinikai kép alapján, az előzőekhez hasonlóan 5 fős csoportba kerültek (ABU, cystitis, pyelonephritis, uroszepszis és egyéb infekciók beleértve az epididymitist és a prostatitist). Az eddigi felmérések alapján az EEÖHI előfordulása 3,5-9,0% között mozgott. Jelenleg hasonló, de mégis kicsit emelkedettebb arányt, 9,4%-ot észleltünk. A régiókat figyelembe véve, Európa nyújtotta a legtöbb adatot (70,5%), de a legtöbb centrummal is rendelkezett, majd Ázsia követte. Az ABU volt a legnagyobb alcsoport (504 páciens, 27,0 %), ezt követte a cystitis (485 páciens, 26,0 %). A 16. ábra mutatja a EEÖHI-k eloszlását vizsgálati év szerint. Az ABU aránya az évek során jelentősen csökkent ($p < 0.05$). Cystitis és pyelonephritis esetében szintén statisztikailag szignifikáns variációk mutatkoztak ($p < 0.05$). Az uroszepszis aránya 2010-ig nőtt, csúcspontja ekkor elérte a 25,4 %-ot, 63 páciens (16. ábra). Az egyéb körbe tartozó infekciók aránya is szignifikánsan magasabbnak bizonyult 2006-ban, 2009-ben és 2010-ben ($p < 0.05$). Mortalitásról nem számoltak be. Az ABU aránya Észak-Európában volt a legmagasabb (309 páciens, EEÖHI-k 31,0%-a) ($p < 0.05$), míg a cystitis aránya Észak-Európán (268 páciens, 27,0%) kívül Ázsiában is magasabb volt (135 páciens, 29,0%), mint az egyéb régiókban ($p < 0,05$). A földrajzi régiók közt az ún. „egyéb EEÖHI”-k kategóriájában nem igazoltunk szignifikáns különbséget ($p < 0.05$). Az uroszepszis aránya alacsonyabb volt Észak-Európában és Ázsiában a többi régióhoz viszonyítva ($p > 0.05$). Az eltérésekért felelős tényezőket nem sikerült azonosítanunk.



16. ábra: EEÖHI megoszlása 2003-2010 között

6. táblázat: A kórokozók megoszlása az egyes régiók és országok szerint 486 nosocomialis HI-s beteg esetén (83 beteg esetén 2 kórokozó volt jelen) (PEP és PEAP vizsgálatok)

Kórokozó	Németo. N (%)	Magyaro. N (%)	Oroszo. N (%)	Töröko. N (%)	Európa ^a N (%)	Ázsia N (%)	Összesen N (%)
<i>E.coli</i>	20 (27)	49 (30)	35 (36)	22 (49)	25 (21)	24 (35)	175 (31)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (7)	24 (15)	17 (17)	5 (11)	15 (12)	9 (13)	75 (13)
<i>Enterococcus spp.</i>	8 (11)	20 (12)	3 (3)	4 (9)	18 (15)	6 (9)	59 (10)
<i>Klebsiella spp.</i>	7 (10)	10 (6)	12 (12)	7 (16)	12 (10)	8 (12)	56 (10)
<i>Enterobacter spp.</i>	8 (11)	12 (7)	3 (3)	1 (2)	4 (3)	5 (7)	33 (6)
<i>Proteus spp.</i>	3 (4)	9 (6)	20 (20)	1 (2)	1 (1)	1 (1)	35 (6)
CNS ^b	6 (8)	13 (8)	0 (0)	2 (4)	5 (4)	1 (1)	27 (5)
<i>Candida spp.</i>	4 (5)	6 (4)	0 (0)	0 (0)	8 (7)	4 (6)	22 (4)
Egyéb	12 (16)	20 (12)	8 (8)	3 (7)	33 (27)	11 (16)	87 (15)
Összesen (N)	73	163	98	45	121	69	569

^a egyéb európai országok

^b koaguláz negatív staphylococcusok

A kórokozók típusai

A PEP és PEAP vizsgálatok során az EEÖHI-k leggyakoribb kórokozója az *E.coli* (21-49%) volt, majd sorrendben a *P. aeruginosa* (7-17%), az *Enterococcus spp.* (3-15%), a *Klebsiella spp.* (6-16%), az *Enterobacter spp.* (2-11%) és a *Proteus* (1-20%) törzsek következtek. *Candida spp.* (0-7%) és koaguláz negatív staphylococcusok (*CNS*) (0-8%) csak a kevert kultúrákban fordultak elő. A kórokozók relatív eloszlását a 6. táblázat tartalmazza. A magyarországi eredmények az európai adatokhoz hasonlóak: *E coli* (30%), *P. aeruginosa* (15%), *Enterococcus spp.* (12%), *CNS*-ok (8%), *Enterobacter spp.* (7%), *Klebsiella* és *Proteus* törzsek (6-6%), *Candida spp.* (4%) és egyéb kórokozók (12%).

7.a táblázat: Az uropatogének spektruma kontinensek szerint 2005 és 2008 között (GPIU)

	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>S. aureus</i>	Egyéb	Összesen
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Európa	39,4 (223)	9,0 (51)	11,6 (66)	9,3 (53)	6,2 (35)	6,5 (37)	3,7 (21)	14,0 (79)	565
Ázsia	36,1 (57)	18,9 (30)	9,4 (15)	11,3 (18)	3,8 (6)	3,2 (5)	4,4 (7)	13,0 (20)	158
Afrika	56,25 (9)	25,0 (4)	0	0	0	6,3 (1)	0	12,5 (2)	16
Dél-Amerika	50,0 (7)	35,7 (5)	0	7,1 (1)	7,1 (1)	0	0	0	14

7.b táblázat: A patogének gyakorisága az egészségügyi intézet típusa szerint 2005 és 2008 között (GPIU)

	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>S. aureus</i>	Egyéb	Összesen
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Egyetemi klinika	40,0 (141)	13,0 (46)	11,4 (40)	9,0 (32)	6,3 (22)	4,5 (16)	3,0 (11)	12,5 (44)	352
Oktató kórház	41,0 (93)	10,6 (24)	10,1 (23)	10,1 (23)	4,4 (10)	4,9 (11)	3,5 (8)	15,4 (35)	227
Területi kórház	41,4 (61)	11,3 (17)	9,3 (14)	9,3 (14)	6,0 (9)	8,6 (13)	4,6 (7)	10,6 (16)	151
Egyéb kórház	36,7 (11)	6,7 (2)	13,3 (4)	6,7 (2)	3,3 (1)	10,0 (3)	6,7 (2)	16,7 (5)	30

A GPIU vizsgálatban a HI-val diagnosztizált betegekből izolált kórokozók listáját a 7.a-d táblázatok tartalmazzák a kontinensek (7.a táblázat), az intézettípusok (7.b táblázat), a beavatkozási módok (7.c táblázat) és a kontaminációs státusz (7.d táblázat) szerint lebontva. A PEP és a PEAP vizsgálatához hasonlóan a GPIU vizsgálat során is az *E.coli* mutatkozott a leggyakoribb kórokozónak minden országban (40,3%), megelőzve a *Klebsiella spp.*-et (12%) és a *P. aeruginosa*-t (9,3%). Az *E.coli* gyakoriságában nem észleltünk szignifikáns különbséget Európa és Ázsia között (39,4% vs. 36,0%; $p = 0.9$). A *Klebsiella spp.* vonatkozásában Ázsia dominált kétszeres gyakorisággal (Ázsia vs. Európa: 18,9% vs. 9,0%), azonban ez a különbség sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p = 0.48$).

7.c táblázat: A patogének gyakorisága a beavatkozás típusa szerint 2005 és 2008 között (GPIU)

	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>S. aureus</i>	Egyéb	Összesen
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Nyílt műtét	36,9 (48)	10,7 (14)	16,1 (21)	5,3 (7)	2,3 (3)	8,4 (11)	3,0 (4)	16,9 (22)	130
Endoszkópos műtét	34,7 (80)	10,8 (25)	10,4 (24)	15,6 (36)	2,1 (5)	5,2 (12)	6,0 (14)	14,7 (34)	230
TRUS Bx	65,2 (15)	4,3 (1)	8,6 (2)	4,3 (1)	4,3 (1)	4,3 (1)	0	8,6 (2)	23
Laparoszkópos műtét	66,6 (8)	0	33,3 (4)	0	0	0	0	0	12

7.d táblázat: A patogének gyakorisága a kontamináció típusa szerint 2005-2008 között (GPIU)

	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>S. aureus</i>	Egyéb	Összesen
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Tiszta	44,0 (130)	11,8 (35)	9,1 (27)	9,4 (28)	4,0 (12)	7,7 (23)	2,7 (8)	11,1 (33)	296
Tiszta-kontaminált	30,8 (75)	15,2 (37)	11,9 (29)	8,6 (21)	0	5,3 (13)	5,3 (13)	22,6 (55)	243
Kontaminált	40,1 (47)	9,4 (11)	12,8 (15)	11,9 (14)	2,5 (3)	4,2 (5)	3,4 (4)	15,3 (18)	117
Szennyezett	45,7 (32)	7,1 (5)	11,4 (8)	7,1 (5)	0	4,2 (3)	1,4 (1)	22,8 (16)	70

2003-2010 közötti időszak adatainak összesítése a kórokozók és a rezisztencia tekintetében

1371 EEÖHI-s beteg vizeletéből leggyakrabban *E.coli* tenyésztett ki (544/1,866 páciens, összesen 39,7 %), majd az enterococcusok (158 páciens, 11,5 %), a *Klebsiella* spp. (153 páciens, 11,1 %) és *Pseudomonas* spp. következett (148 páciens, 10,8 %) (8. táblázat)

8. táblázat: A kórokozók eloszlása a klinikai diagnózis függvényében 2003-2010 közötti periódus összesített adatai alapján

	ASB	Cystitis	Pyelo-nephritis	Uro-szep-szis	Egyéb	Összesen
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>E.coli</i>	120 (33)	158 (43)	122 (43)	95 (40)	49 (43)	544 (40)
<i>Enterococcus</i> spp.	56 (15)	36 (10)	27 (10)	27 (12)	12 (11)	158 (11)
<i>Klebsiella</i> spp.	29 (8)	48 (13)	38 (14)	31 (13)	7 (6)	153 (11)
<i>P. aeruginosa</i>	44 (12)	35 (9)	26 (9)	28 (12)	15 (13)	148 (11)
<i>Proteus</i> spp.	24 (7)	22 (6)	20 (7)	10 (4)	3 (3)	79 (6)
<i>Enterobacter</i> spp.	27 (7)	22 (6)	8 (3)	10 (4)	7 (6)	74 (5)
<i>S. aureus</i>	11 (3)	12 (3)	5 (2)	10 (4)	5 (4)	43 (3)
CoNS	19 (5)	5 (1)	4 (1)	5 (2)	6 (5)	39 (3)
Egyéb patogének	36 (10)	33 (9)	31 (11)	23 (9)	10 (9)	133 (10)
Összesen	366 (100)	371 (100)	281 (100)	239 (100)	114 (100)	1371 (100)

Az EEÖHI-s epizódok és a rizikófaktorok összefüggései (PEP és PEAP vizsgálatok)

A PEP és PEAP vizsgálatok során elemeztük az EEÖHI-s epizódok jellemzői és a fennálló rizikófaktorok közötti összefüggéseket. A rizikófaktorok gyakoriságának meghatározásakor mind a 727 EEÖHI-val diagnosztizált beteg adatait figyelembe vettük, azonban az odds ratio számításánál csak annak a 486 betegnek az adatait használtuk, akiknél a kórokozót mikrobiológiai vizsgálatok segítségével is kimutatták. Az eredmények feldolgozása során az alábbi rizikófaktorokat lehetett kapcsolatba hozni a specifikus patogének jelenlétével:

- húgyúti fertőzés a megelőző 12 hónapban
- húgyúti obstrukció
- húgyúti kő
- antibiotikum-kezelés a megelőző 3 hónapban
- kórházi kezelés a megelőző 6 hónapban
- húgyúti katéterek jelenléte

HI a megelőző 12 hónapban

Összesen 312 beteg (44%) esetében szerepelt a kórtörténetben megelőző HI. Azoknál a betegeknél, akiknél az anamnézisben a húgyúti infekció 12 hónapon belül történt, szignifikánsan nagyobb volt az esély *Klebsiella spp.* okozta fertőzésekre ($p = 0.03$, OR = 1.9 {1.1–3.5}).

Húgyúti obstrukció

A vizsgálok kiértékelése alapján a megfigyelési időszak alatt összesen 353 (49%) betegnél szerepelt szignifikáns húgyúti obstrukció. Az ilyen eseteknél *Proteus* törzsek előfordulására az esély szignifikánsan kisebb volt ($p = 0.01$, OR = 0.39 {0.19–0.82}).

Húgyúti kő

Húgyúti kövesség összesen 143 esetben (20%) fordult elő. Ebben a csoportban nem észleltünk szignifikáns eltérést a kórokozók előfordulásában, viszont némi tendencia mutatkozott a *Pseudomonas* törzsek jelenlétére ($p = 0.02$, OR = 2.4 {1.1–5.5}).

Antibiotikum-kezelés a megelőző 3 hónapban

307 betegnél (43%) szerepelt a vizsgálatot megelőzően valamilyen antibiotikum-kezelés. Ebben az esetben nagyobb esélyt észleltünk *Candida* ($p = 0.05$, OR = 2.6 {1.0–6.4}) vagy *Klebsiella* ($p = 0.04$, OR = 1.8 {1.0–3.3}) törzsek megjelenésére, míg kisebbet az *E.coli* okozta fertőzésekre ($p = 0.05$, OR = 0.67 {0.46–0.98}).

Kórházi kezelés a megelőző 6 hónapban

323 beteg (45%) kórtörténetében szerepelt valamilyen kórházi kezelés a vizsgálati periódus előtti 6 hónapban. Ezenkívül a betegeknél szignifikánsan gyakrabban észleltük *Klebsiella spp.* ($p = 0.004$, OR = 2.5 {1.4–4.5}) vagy *Pseudomonas* törzsek ($p = 0.02$, OR = 1.8 {1.1–3.0}), míg ritkábban *E.coli* törzsek ($p = 0.04$, OR = 0.66 {0.46–0.97}) jelenlétét.

Húgyúti katéter

A vizsgálat napján a 727 betegből 537 (74%) viselt valamilyen húgyúti katétert. Az átlagos katéterviselési idő húgycsőkatéter esetén 6; suprapubicus katéter esetén 9,5; uréterkatéter esetén 11; míg nephrostomiás katéter esetén 13 nap volt. Bármilyen húgyúti katéter jelenléte szignifikánsan növelte a *Pseudomonas* törzsek előfordulását ($p = 0.02$, OR = 2.7 {1.2–6.0}). Mindezek mellett a suprapubicus katéterek esetén *Proteus spp.* ($p = 0.05$, OR = 2.4 {1.0–5.5}), uréter-sztenteknél pedig *Candida* törzsek ($p = 0.03$, OR = 3.2 {1.2–8.7}) dominanciáját észleltük.

A katéter jelenléte, illetve fennlétének időtartama alapján 3 csoportot hoztunk létre:

1. katétermentes
2. katéterviselés < 5 nap
3. katéterviselés $\geq$ 6 nap

Szignifikáns lineáris összefüggést találtunk a katéterviselés időtartama és a *Candida spp.* ($p = 0.05$), *Enterococcus spp.* ($p = 0.04$), illetve *Proteus* ($p = 0.02$) törzsek gyakoribb, míg az *E.coli* ($p = 0.02$), illetve *Enterobacter spp.* ($p = 0.02$) ritkább előfordulása között.

Többszörös rizikófaktorok

A rizikófaktorok összesített elemzésénél 65 betegnél nem találtunk egyetlen rizikófaktorot sem, míg 119 esetben 1; 146 beteg esetén 2; 121-nél 3 és 260-nál pedig 3-nál több fordult elő. A többszörös rizikófaktorok jelenlétének (>3) szignifikánsan nagyobb számban szerepelt *Candida spp.* ($p = 0.02$, OR = 2.8 {1.2–6.8}), *Klebsiella spp.* ($p = 0.008$, OR = 2.2 {1.2–3.8}) és *P. aeruginosa* ($p = 0.01$, OR = 2.0 {1.2–3.2}) kórokozóként, mint három vagy annál kevesebb rizikófaktor esetén.

Az urológiai beavatkozások és a kontamináció foka közötti összefüggés

Sebészi beavatkozást követő EEÖHI-t 588 (81%) alkalommal jelentettek. Ebben a csoportban összesen 27 esetben szerepelt egynél több beavatkozás, leggyakrabban endoszkópos (38%), de nyílt műtét is történt 30%-ban. A vizsgálók a beavatkozások 43%-át sorolták tisztának, míg 28%-át kontaminálnak vagy fertőzöttnek. A sebészeti beavatkozás típusa, a kontamináció szintje és a baktériumtörzsek megoszlása között nem észleltünk szignifikáns összefüggést.

Rizikófaktorok és kórokozók logisztikai regressziós analízise

Logisztikai regressziós analízis segítségével állapítottuk meg a legfontosabb rizikófaktorokat az egyes kórokozók vonatkozásában. Az analízis során az egyes rizikófaktorokat, a beavatkozások szennyezettségi fokát, a kort és a nemet vettük figyelembe.

Az *E.coli* vonatkozásában a katéter fenntartásának ideje volt az egyetlen kimutatható szignifikáns rizikófaktor (katétermentes; ≤ 5 nap; > 5 nap) ($p = 0.17$, OR = 0.72 {0.54–0.94}). Az *E.coli* gyakorisága a katéterviselési időnek megfelelően fokozatosan csökkent. A csökkenés mértéke összehasonlítva a katétermentes esetekkel, mindkét csoport esetén OR 0.72 volt.

Candida spp. esetén a laparoszkópos beavatkozások ($p = 0.010$, OR = 9.5 {1.7–53.1}) és a többszörös rizikófaktorok jelenléte ($p = 0.011$, OR = 1.5 {1.1–2.1}/rizikó faktor) vonatkozásában mutattunk ki összefüggést. *Enterobacter spp.* esetén az egyetlen szignifikáns prediktor szintén a katéterviselési idő ($p = 0.027$, OR = 0.58 {0.36–0.94}/katéterviselés szintje) volt, és megjelenésük OR 0.58-dal csökken a katéter viselési idő növekedése során a katétermentes csoporthoz képest. Az enterococcusok megjelenését egyedül az endoszkópos beavatkozások növelték ($p = 0.034$, OR = 0.51 {0.27–0.954}), míg a *Klebsiella* törzsek esetében az egyetlen rizikófaktor a 6 hónapon belüli kórházi kezelés bizonyult ($p = 0.011$, OR = 2.2 {1.2–4.1}).

A *Proteus* törzseket elemezve több rizikófaktorot is észleltünk, amelyek a következők:

- 6 hónapon belüli kórházi kezelés ($p = 0.012$, OR = 3.6 {1.3–9.8})
- suprapubicus katéter ($p = 0.019$, OR = 2.9 {1.2–7.1})

- az uréterstent vagy a nephrostomiás katéter jelenléte ($p = 0.038$, OR = 5.9 {1.1–31.3})
- rizikófaktorok számbeli növekedése ($p < 0.001$, OR = 0.52 {0.36–0.74})

A *Proteus spp.*-hez hasonlóan *Pseudomonas* törzseknél is a különböző urológiai katéterek ($p = 0.032$, OR = 4.9 {1.1–20.6}), illetve a nagyobb számú rizikófaktorok ($p = 0.010$, OR = 1.3 {1.1–1.5}) jelentették a provokációt.

Az EEÖHI klinikai megjelenésének összefüggései

A 727 EEÖHI-nak jelentett betegből 686 alkalommal (94%) adták meg a vizsgálók a fertőzés klinikai formáját, azonban ebből csak 486 esetben történt vizelettenyésztés. A leggyakoribb a tünetmentes bakteriuria volt 29%-ban, ezt követték a cystitis (26%), a pyelonephritis (21%), az uroszepszis (12%) és végül az egyéb klinikai formák (12%). Uroszepszis kialakulása során szignifikánsan gyakrabban fordult elő *Candida spp.* (13%) a többi kórokozóhoz képest (2–5%) ($p = 0.05$). A kórokozók klinikai kórképek szerinti eloszlását a 9. táblázat ábrázolja.

9. táblázat: A leggyakoribb kórokozók megoszlása a klinikai diagnózis függvényében 486 EEÖHI-val diagnosztizált beteg esetén (83 beteg esetén 2 kórokozó volt jelen) (PEP és PEAP vizsgálatok)

EEÖHI típusa	<i>E. coli</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Candida spp.</i>
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Aszimptomatikus bakteriuria (N= 157)	56 (36)	26 (17)	22 (14)	11 (7)	15 (10)	6 (4)	7 (5)
Cystitis (N= 127)	49 (39)	15 (12)	15 (12)	12 (9)	8 (6)	12 (9)	3 (2)
Pyelonephritis (N= 97)	35 (37)	16 (17)	9 (9)	17 (18)	7 (7)	7 (7)	3 (3)
Uroszepszis (N= 61)	19 (31)	14 (23)	10 (16)	9 (15)	2 (3)	2 (3)	8 (13)
Egyéb (N= 39)	12 (31)	4 (10)	1 (3)	5 (13)	3 (8)	4 (10)	1 (3)
Ismeretlen (N= 5)	2 (40)	0 (0)	2 (40)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
Összesen (N= 486)	173 (36)	75 (15)	59 (12)	55 (11)	35 (7)	32 (18)	22 (5)

Régiók és országok összehasonlítása

Az összes klinikai megjelenési formát alapul véve Európában az *E.coli* 21%-ban állt az EEÖHI-k háttérében. A kórokozók regionális eloszlásában a legnagyobb különbséget a *Proteus* törzsek esetén tapasztaltuk, amely Oroszországban az esetek 20%-ában fordult elő, míg más ré-

giókban ez az arány csak 1-6% között változott ($p < 0.001$). Ezzel szemben az *Enterococcus spp.* Oroszországban szerepelt a legkisebb arányban (3%), míg más területeken jelenléte 9 és 15% között változott ($p = 0.032$). Európai viszonylatban EEÖHI-k patogénjeként a *Candida spp.* 7%-ban igazolódott, míg Oroszországban és Törökországban nem fordult elő ($p = 0.009$).

A logisztikai regressziós analízis során a földrajzi régióknak szignifikáns kihatása volt az *Enterococcus* és *Proteus* törzsek megjelenésére. A második kórokozó tekintetében szintén szignifikáns eltérés alakult ki az egyes földrajzi régiók között, hiszen míg arányuk Európában 24%, Németországban 22% volt, addig Törökországban csak 10%-ban jelent meg.

A vizelet mikrobiológiai eredményeit elemezve a $\geq 10^5$ /ml-es csíraszám 84% (Magyarország) és 70% (Oroszország) között változott. Ugyanez az arány 10^4 /ml csíraszám esetén 10% (Magyarország) és 20% (Törökország) között alakult. 10^3 /ml csíraszámot az esetek 11%-ában Oroszországban, 8%-ában Törökországban és 7%-ában Ázsiában jelentettek.

Antibiotikum-érzékenység

A PEP és PEAP vizsgálatok keretein belül 486 mikrobiológiailag igazolt infekcióból 451 alkalommal határozták meg az antibiotikum-érzékenységet. A különböző törzseknek a leggyakrabban használt antibiotikumokkal szembeni érzékenységét (*Candida* és más gombás törzsek kivételével) az 10. táblázat szemlélteti. A baktériumok antibiotikumokkal szembeni összesített rezisztenciája 79% (TMP/SMX-rezisztencia Törökországban) és 17% között változott (bétalaktám/béta-laktamáz gátló rezisztencia Németországban). Általánosságban elmondhatjuk, hogy magasabb rezisztenciaarányokat észleltünk az ún. „egyéb európai országokban”, Ázsiában és Törökországban, mint pl. Németországban, Magyarországon vagy Oroszországban, kiváltképp ampicillin/amoxicillin és TMP/SMX vonatkozásában.

A leggyakrabban használt antibiotikumokra nézve Ázsiában és Oroszországban gyakrabban jelentettek átmeneti (intermedier) rezisztenciákat, mint más országok és területek esetén. Ennek hátterében az egyes mikrobiológiai laborok gyakorlatának különbözősége állhat.

Az érzékenységi adatok alapján a leghatékonyabb antibiotikumnak az imipenem bizonyult. Oroszországban az összes kórokozó 98%-a, Törökországban 92%-a, Magyarországon 91%-a, Németországban 89%-a, Ázsiában 84%-a, míg Európában 83%-a volt érzékeny.

A kórokozók béta-laktám/béta-laktamáz gátlóval (BLG) kapcsolatos érzékenysége tekintetében Magyarország állt az első helyen 61%-kal, és ha a többi antibiotikum-csoportot is figyelembe vettük, akkor is csak Németország előzött meg bennünket.

Antibiotikum-érzékenység az egyes kórokozók esetén (PEP és PEAP vizsgálatok)

A leggyakrabban használt antibiotikumokkal szemben az *E.coli*, *Klebsiella* és *Proteus* törzsek rezisztenciaaránya 45% alatt mozgott, míg *Enterococcus* és *Pseudomonas* törzsek esetén ez az arány 70% fölött volt, kivételt képez az *Enterococcus spp.* ampicillinnel szembeni 25%-os rezisztenciája.

10. táblázat: Az *E.coli* és a teljes baktériumspektrum leggyakrabban használt antibiotikumokkal szembeni érzékenysége (PEP és PEAP vizsgálatok)

Ország/régió	N	E.coli			N	Teljes baktérium spektrum		
		S (%)	I (%)	R (%)		S (%)	I (%)	R (%)
A. Béta-laktám/BLG								
Németo.	11	6 (55)	5 (45)	0 (0)	35	21 (60)	8 (23)	6 (17)
Magyaro.	35	24 (69)	2 (6)	9 (26)	97	59 (61)	4 (4)	34 (35)
Oroszo.	35	16 (46)	13 (37)	6 (17)	77	30 (39)	28 (36)	19 (25)
Töröko.	11	2 (18)	1 (9)	8 (73)	25	4 (16)	3 (12)	18 (72)
Európa ^a	11	8 (73)	1 (9)	2 (18)	44	19 (43)	2 (5)	23 (52)
Ázsia	23	11 (48)	3 (13)	9 (39)	49	17 (35)	6 (12)	26 (53)
Összesen	126	67 (53)	25 (20)	34 (27)	327	150 (46)	51 (16)	126 (39)
B. Cefuroxim érzékenység (vagy II. generációs cefalosporin)								
Németo.	17	16 (94)	0 (0)	1 (6)	47	33 (70)	2 (4)	12 (26)
Magyaro.	37	31 (84)	2 (5)	4 (11)	98	59 (60)	3 (3)	36 (37)
Oroszo.	29	14 (48)	9 (31)	6 (21)	59	24 (41)	21 (36)	14 (24)
Törökország	17	8 (47)	0 (0)	9 (53)	25	9 (36)	1 (4)	15 (60)
Európa ^a	19	14 (74)	2 (11)	3 (16)	45	22 (49)	5 (11)	18 (40)
Ázsia	11	4 (36)	4 (36)	3 (27)	28	7 (25)	7 (25)	14 (50)
Összesen	130	87 (67)	17 (13)	26 (20)	302	154 (51)	39 (13)	109 (36)
C. Cefotaxim/ceftriaxon érzékenység (vagy III. generációs cefalosporin)								
Németo.	10	10 (100)	0 (0)	0 (0)	36	28 (78)	1 (3)	7 (19)
Magyaro.	33	29 (88)	2 (6)	2 (6)	86	54 (63)	6 (7)	26 (30)
Oroszo.	33	26 (79)	5 (15)	2 (6)	76	46 (61)	10 (13)	20 (26)
Töröko.	13	6 (46)	0 (0)	7 (54)	29	9 (31)	0 (0)	20 (69)
Európa ^a	14	11 (79)	1 (7)	2 (14)	48	22 (46)	3 (6)	23 (48)
Ázsia	18	11 (61)	2 (11)	5 (28)	46	24 (52)	6 (13)	16 (35)
Összesen	121	93 (77)	10 (8)	18 (15)	321	183 (57)	26 (8)	112 (35)
D. Ciprofloxacin érzékenység								
Németo.	14	12 (86)	0 (0)	2 (14)	50	34 (68)	2 (4)	14 (28)
Magyaro.	42	29 (69)	2 (5)	11 (26)	120	78 (65)	6 (5)	36 (30)
Oroszo.	34	24 (71)	6 (18)	4 (12)	93	40 (43)	18 (19)	35 (38)
Töröko.	16	2 (13)	1 (6)	13 (81)	35	8 (23)	2 (6)	25 (71)
Európa ^a	20	14 (70)	0 (0)	6 (30)	70	32 (46)	4 (6)	34 (49)
Ázsia	21	6 (29)	3 (14)	12 (57)	49	12 (24)	7 (14)	30 (61)
Összesen	147	87 (59)	12 (8)	48 (33)	417	204 (49)	39 (9)	174 (42)
E. Trimethoprim/sulfamethoxazol érzékenység								
Németo.	19	13 (68)	2 (11)	4 (21)	58	42 (72)	3 (5)	13 (22)
Magyaro.	35	28 (80)	1 (3)	6 (17)	82	48 (59)	3 (4)	31 (38)
Oroszo.	29	8 (28)	13 (45)	8 (28)	55	11 (20)	22 (40)	22 (40)
Töröko.	13	3 (23)	0 (0)	10 (77)	29	4 (14)	2 (7)	23 (79)
Európa ^a	20	10 (50)	1 (5)	9 (45)	77	27 (35)	5 (6)	45 (58)
Ázsia	16	2 (13)	0 (0)	14 (88)	39	9 (23)	2 (5)	28 (72)
Összesen	132	64 (48)	17 (13)	51 (39)	340	141 (41)	37 (11)	162 (48)

^a egyéb európai országok, N: összes törzs, S: érzékeny, I: mérsékelten, R: rezisztens

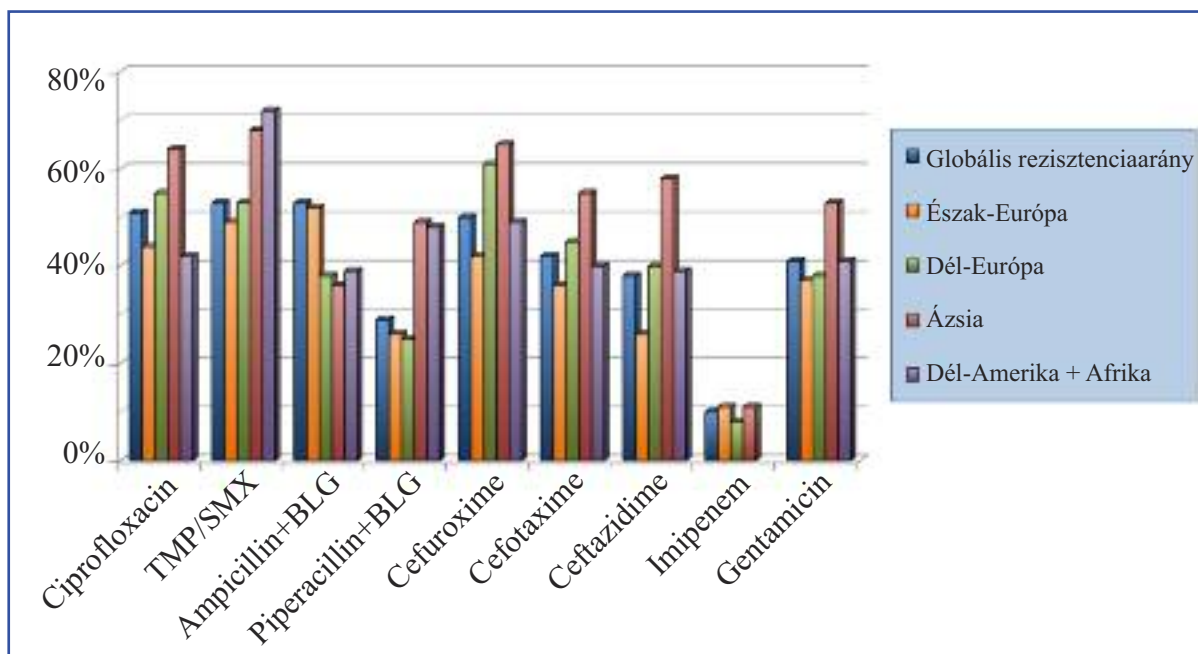
Az egyes patogének régiók és országok közötti összehasonlításánál, az *E.coli* vonatkozásában lényegesen magasabb mintaszám állt rendelkezésre, mint az egyéb kórokozóknál (121-147 vs. 14-51 vizelettenyésztés), így érdemi összehasonlítást csak ennél a törzsnél lehetett végezni. A mintaszámok tekintetében még ebben a csoportban is jelentős különbségek mutatkoztak. Törökországban pl. összesen 13 minta érzékenységi vizsgálatát TMP/SMX-lal szemben. Ettől eltekintve az egyes országok és régiók közti különbség erősen szignifikánsnak bizonyult ($p < 0.001$). A legtöbb vizsgált antibiotikum esetén a rezisztencia nyugatról keletre haladva növekedett. Az *E.coli* Németországban volt a legfogékonyabb cefuroximmal szemben (rezisztencia 6%), míg legellenállóbbnak Ázsiában bizonyult TMP/SMX-lal szemben (rezisztencia 88%). Összesítve az elemzéseket a leggyakrabban alkalmazott antibiotikumok esetén a legmagasabb rezisztenciaarányt Ázsiában és Törökországban figyeltük meg.

Magyarország tekintetében az *E.coli* érzékenysége általánosságban az európai adatokhoz hasonló, III. és II. generációs cefalosporinok esetén 88%, illetve 84%, TMP/SMX vonatkozásában 80%, míg béta-laktám/BLG és ciprofloxacin tekintetében 69%. Figyelemfelkeltő, hogy hazánkban az *E.coli* törzsek az európai átlaghoz képest fogékonyabbak a második és harmadik generációs cefalosporinokra, és TMP/SMX iránti érzékenyséjük sem olyan rossz.

EEÖHI kórokozói és antibiotikum-érzékenyséjük alakulása 2003-2010 folyamán, a régiók függvényében (PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok)

A kórokozók globális és regionális rezisztenciaarányai a 17. ábrán láthatók.

Az *E.coli* rezisztenciaaránya aminopenicillin + BLG-val szemben a legmagasabb (70%) 2006-ban volt. Az ezt követő évek során ez az arány 40-56% között mozgott, statisztikai szignifikancia nélkül ($p > 0,05$) (11.a táblázat). Hasonló csúcsot más kórokozók esetén nem észleltünk.



17. ábra: Az összes kórokozó globális és regionális rezisztenciaaránya

A legalacsonyabb rezisztenciaarányt *Enterococcus spp.* esetén láttuk (11.b táblázat). *E.coli* esetén szignifikáns különbségek figyelhetők meg az egyes földrajzi területeknek megfelelően

11.a táblázat: Aminopenicillin + béta-laktamáz gátló rezisztenciaaránya N/összes (%)

Év	2003/4	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Összesen	p
<i>E.coli</i>	36/65 (55)	29/62 (46)	21/30 (70)	23/55 (41)	24/60 (40)	22/40 (55)	23/41 (56)	178/353 (50)	NS
<i>Klebsiella spp.</i>	10/15 (67)	14/17 (82)	4/5 (80)	6/12 (50)	13/19 (68)	4/7 (57)	6/14 (43)	57/89 (64)	NS
<i>Proteus spp.</i>	9/14 (64)	2/9 (22)	0/1 (0)	5/13 (38)	4/7 (57)	1/4 (25)	3/9 (33)	24/57 (42)	NS
<i>Enterobacter spp.</i>	6/12 (50)	1/1 (100)	3/4 (75)	9/11 (81)	5/9 (55)	5/7 (71)	0/2 (0)	29/46 (63)	NS
<i>Enterococcus spp.</i>	5/17 (29)	2/13 (15)	2/11 (18)	3/17 (17)	1/5 (20)	0/6 (0)	5/9 (55)	5/9 (55)	NS
CNS	3/8 (37)	3/6 (50)	2/4 (50)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	2/2 (100)	16/28 (52)	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	3/5 (60)	3/8 (37,5)	1/4 (25)	4/4 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)	0/2 (0)	16/28 (57)	<0,05

multiple logistic regression analysis

CNS - koaguláz negatív staphylococcus, NS - nem szignifikáns ($p>0,05$)

11.b táblázat: Aminopenicillin + béta-laktamáz gátló rezisztenciaaránya a különböző régiókban N/összes (%)

Régiók	Észak-Európa	Dél-Európa	Ázsia	Dél Amérika és Afrika	Összes	p
<i>E.coli</i>	72/173 (42)	55/93 (59)	42/70 (60)	9/17 (53)	178/353 (50)	<0,05
<i>Klebsiella spp.</i>	18/35 (51)	13/17 (76)	17/22 (77)	9/15 (60)	57/89 (64)	NS
<i>Proteus spp.</i>	14/32 (44)	2/8 (25)	7/13 (53)	1/4 (25)	24/57 (42)	NS
<i>Enterobacter spp.</i>	23/34 (68)	0/2 (0)	4/8 (50)	2/2 (100)	29/46 (63)	<0,05
<i>Enterococcus spp.</i>	13/63 (21)	2/4 (50)	3/11 (27)	0	18/78 (23)	NS
CNS	9/19 (47)	3/3 (100)	0/1 (0)	0	12/23 (52)	NS
<i>S. aureus</i>	8/18 (44)	2/2 (100)	6/8 (75)	0	16/28 (57)	NS

multiple logistic regression analysis

CNS - koaguláz negatív staphylococcus, NS - nem szignifikáns ($p>0,05$)

($p < 0.005$), így pl. a legalacsonyabb érték Észak-Európában volt (42%), míg a többi régióban 50% felett alakult.

Piperacillin + Tazobactammal szemben az *E.coli* rezisztenciaaránya 30-40% közötti volt az évek folyamán, kivételt képezett a 2007 és 2008-as év, amikor szignifikáns csökkenést tapasztaltunk (12,8% és 16,3%) ($p < 0,005$). Minden egyéb patogén esetében nem észleltünk szignifikáns mozgást. Az antibiotikumokra legkevésbé érzékeny *E.coli*-t Afrikában és Dél-Amerikában igazoltak (71,4%), őket követte Ázsia (33,3%), Dél-Európa (23,5%), és a sort Észak-Európa zárta (21,8% $p < 0,005$). (12. a és b táblázat)

12.a táblázat: Piperacillin/tazobactam rezisztenciaaránya N/összes (%)

Év	2003/4	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Összes	p
<i>E.coli</i>	15/47 (31)	9/38 (33)	7/18 (38)	5/39 (12)	8/49 (16)	10/36 (37)	11/27 (40)	65/254 (25)	<0.05
<i>Klebsiella spp.</i>	4/11 (36)	5/12 (41)	2/5 (40)	2/5 (40)	5/12 (41)	4/7 (57)	4/12 (33)	26/24 (40)	NS
<i>Proteus spp.</i>	5/7 (71)	1/6 (16)	0/1 (0)	0/9 (0)	0/5 (0)	0/2 (0)	0/8 (0)	6/38 (15)	<0.05
<i>Enterobacter spp.</i>	3/9 (33)	0	2/3 (66)	2/6 (33)	2/4 (50)	3/7 (42)	0/1 (0)	12/30 (40)	NS
<i>P. aeruginosa</i>	6/15 (40)	2/12 (16)	2/6 (33)	2/10 (20)	6/17 (35)	3/11 (37)	3/16 (18)	24/87 (27)	NS
<i>Enterococcus spp.</i>	1/10 (10)	1/6 (16)	1/4 (25)	1/6 (16)	0/3 (0)	2/5 (40)	3/5 (60)	9/39 (23)	NS
CNS	2/6 (33)	2/5 (40)	0/1 (0)	1/1 (50)	0/1 (0)	0	0	5/15 (33)	NS
<i>S. aureus</i>	1/2 (50)	1/5 (20)	0/1 (0)	2/2 (100)	2/3 (66)	1/1 (100)	0/1 (0)	7/15 (46)	NS
Egyéb patogének	3/8 (37)	4/12 (33)	3/8 (37)	1/4 (25)	3/7 (43)	1/2 (50)	6/8 (75)	21/49 (43)	NS
Összes	40/115 (34)	25/96 (26)	17/47 (36)	16/83 (19)	26/101 (25)	24/71 (33)	27/78 (34)	175/591 (29)	<0.05

multiple logistic regression analysis

CNS - koaguláz negatív staphylococcus, NS - nem szignifikáns ($p > 0.05$)

Enterococcus spp. esetén is a legkedvezőbb adatokat Észak-Európából kaptuk (15%-os), viszont Dél-Európában ez az arány már 50%-os, míg Ázsiában 75%-os ($p < 0,005$) volt. A *P. aeruginosa* törzseknél a sorrend a rezisztencia függvényében a következőképpen alakult: Dél-Európa (16%), Észak-Európa (23%), amelyek szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutattak ($p < 0.005$) Ázsiához képest (61%). Egyéb kórokozók nem mutattak szignifikáns különbséget az egyes régiók között. (12.b táblázat)

12.b táblázat: Piperacillin/tazobactam rezisztenciaaránya a különböző régiókban

N/összes (%)

Régiók	Észak-Európa	Dél-Európa	Ázsia	Dél Amerika és Afrika	Összes	P
<i>E.coli</i>	27/124 (21)	19/81 (23)	14/42 (33)	5/7 (71)	65/254 (25)	<0.05
<i>Klebsiella spp.</i>	9/28 (32)	5/14 (35)	8/14 (57)	4/8 (50)	26/64 (40)	NS
<i>Proteus spp.</i>	6/30 (20)	0/5 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	6/38 (15)	NS
<i>Enterobacter spp.</i>	10/24 (41)	0/3 (0)	2/2 (100)	0/1 (0)	12/30 (40)	NS
<i>P. aeruginosa</i>	13/55 (23)	3/18 (16)	8/13 (61)	0/1 (0)	24/87 (27)	<0.05
<i>Enterococcus spp.</i>	5/33 (15)	1/2 (50)	3/4 (75)	-	9/39 (23)	<0.05
CNS	4/12 (33)	1/3 (33)	-	-	5/15 (33)	NS
<i>S. aureus</i>	3/10 (30)	-	4/5 (80)	-	7/15 (46)	NS
Egyéb patogének	11/26 (42)	5/13 (39)	5/9 (56)	-	21/49 (43)	<0.05
Összes	88/342 (25)	34/139 (24)	44/91 (48)	9/19 (47)	175/591 (29)	<0.05

multiple logistic regression analysis

CNS - koaguláz negatív staphylococcus, NS - nem szignifikáns (p>0.05)

Trimethoprim + sulfomethoxazol esetén *E.coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* és koaguláz negatív staphylococcusok rezisztenciája lényeges fluktuáció nélkül a következőképpen alakult: 48%, 96%, 63% és 55%. *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *Proteus spp.*, és *Enterobacter spp.*, esetén 62%, 26%, 56%, és 53% volt (13. táblázat). A gyógyszerrel kapcsolatos legmagasabb rezisztenciaviszony Afrikában és Dél-Amerikában volt (78%), majd Ázsia, Dél-Európa és Észak-Európa következett (55%, 52%, 40%). A többi kórokozó tekintetében itt sem észleltünk régióknak megfelelő eltérést.

A kinolonok közül a ciprofloxacinnal szembeni érzékenység *Enterococcus spp.* tekintetében, sajnálatos módon, a régi adatokhoz képest lényegesen rosszabb volt (45%, 57%, 52%) és ezek az évek során sem változtak szignifikánsan (p>0.005). A legrosszabb adatok *Pseudomonas spp.* esetében Ázsiából érkeztek (p<0.005). A csúcs 2005 és 2008-ban volt 82%, illetve 78%-kal, míg a *Proteus spp.* 2005-ben 87% volt. Földrajzi eltérést még az *E.coli* és a *Klebsiella spp.* esetén találtunk, ahol is a legrosszabb eredmények Dél-Európából származtak (53%, 75% p<0.005). (14.a és b táblázat)

13. táblázat: *Thrimetoprim/sulfamethoxazol rezisztenciaaránya* *N/összes (%)*

Év	2003/4	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Összes	p
<i>E.coli</i>	21/53 (39)	35/68 (51)	12/24 (50)	33/62 (53)	28/66 (42)	20/41 (48)	22/41 (53)	171/355 (48)	NS
<i>Klebsiella spp.</i>	6/11 (54)	13/17 (76)	1/4 (25)	4/10 (40)	14/21 (66)	6/11 (54)	13/17 (76)	57/91 (62)	NS
<i>Proteus spp.</i>	5/5 (100)	5/10 (50)	0/1 (0)	5/9 (35)	4/7 (57)	4/4 (100)	6/11 (54)	29/52 (55)	<0.05
<i>Enterobacter spp.</i>	8/13 (61)	0/1 (0)	1/3 (33)	3/10 (30)	6/6 (100)	2/7 (28,6)	1/1 (100)	21/40 (52)	<0.05
<i>P. aeruginosa</i>	9/9 (100)	9/10 (90)	5/5 (100)	5/6 (83)	13/13 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	51/53 (96)	NS
<i>Enterococcus spp.</i>	2/15 (13)	4/10 (40)	8/8 (100)	8/13 (61)	5/6 (83)	5/5 (100)	11/12 (91)	43/69 (62)	NS
CNS	2/9 (22)	4/6 (66)	5/6 (83)	2/4 (50)	0/1 (0)	1/1 (100)	2/2 (100)	16/29 (55)	NS
<i>S. aureus</i>	0/3 (0)	2/6 (33)	2/4 (50)	1/5 (20)	0/2 (0)	0/1 (0)	1/2 (50)	6/23 (26)	<0.05

multiple logistic regression analysis

CNS - koaguláz negatív staphylococcus, NS - nem szignifikáns (p>0.05)

14.a táblázat: *Ciprofloxacin rezisztenciaaránya* *N/összes (%)*

Év	2003/4	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Összes	p
<i>E.coli</i>	39/80 (48)	31/70 (43)	24/42 (57)	29/75 (38)	34/85 (40)	31/61 (50)	26/56 (46)	214/470 (45)	NS
<i>Klebsiella spp.</i>	8/12 (40)	15/20 (75)	4/11 (36)	9/15 (60)	15/28 (53)	8/12 (66)	13/20 (65)	72/126 (57)	NS
<i>Proteus spp.</i>	6/8 (42)	7/8 (87)	0/4 (0)	3/16 (18)	0/8 (0)	0/3 (0)	3/10 (30)	19/63 (30)	<0.05
<i>Enterobacter spp.</i>	6/17 (35)	0/1 (0)	3/6 (50)	5/15 (33)	9/15 (60)	3/8 (37)	1/3 (33)	27/64 (42)	NS
<i>P. aeruginosa</i>	27/37 (73)	14/17 (82)	3/7 (42)	6/9 (66)	18/23 (78)	5/13 (38)	7/19 (36)	80/125 (64)	<0.05
<i>Enterococcus spp.</i>	11/18 (61)	17/21 (80)	9/13 (69)	9/19 (47)	8/10 (80)	6/7 (85)	15/20 (75)	75/108 (69)	NS
CNS	3/7 (42)	3/6 (50)	3/4 (75)	2/3 (66)	0/1 (0)	1/1 (100)	2/3 (66)	15/25 (60)	NS
<i>S. aureus</i>	1/3 (33)	2/8 (25)	3/5 (60)	5/5 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	13/24 (54)	NS
Egyéb patogének	10/15 (67)	12/16 (67)	5/11 (46)	4/7 (57)	6/16 (38)	4/6 (67)	5/10 (50)	46/83 (55)	NS
Összes	111/211 (52)	101/170 (59)	54/102 (52)	72/164 (43)	92/187 (49)	59/112 (52)	72/142 (50)	561/1088 (51)	

multiple logistic regression analysis

CNS - koaguláz negatív staphylococcus, NS - nem szignifikáns (p>0.05)

14.b táblázat: A ciprofloxacin rezisztenciaaránya a különböző régiókban N/összes (%)

Régiók	Észak-Európa	Dél-Európa	Ázsia	Dél Amerika és Afrika	Összes	p
<i>E.coli</i>	75/214 (35)	63/118 (53)	66/115 (57)	10/23 (44)	214/470 (45)	<0.05
<i>Klebsiella spp.</i>	21/51 (41)	15/20 (75)	29/40 (73)	7/15 (47)	72/126 (57)	<0.05
<i>Proteus spp.</i>	10/38 (26)	2/8 (25)	6/13 (46)	1/4 (25)	19/63 (30)	NS
<i>Enterobacter spp.</i>	21/48 (44)	1/3 (33)	4/12 (33)	1/2 (50)	27/64 (42)	NS
<i>P. aeruginosa</i>	36/69 (52)	15/25 (60)	28/29 (97)	1/2 (50)	80/125 (64)	<0.05
<i>Enterococcus spp.</i>	45/65 (69)	7/11 (64)	23/31 (74)	0/1 (0)	75/108 (69)	NS
CNS	13/19 (68)	2/4 (50)	0/2 (0)	-	15/25 (60)	<0.05
<i>S. aureus</i>	7/17 (41)	1/2 (50)	5/5 (100)	-	13/24 (54)	<0.05
Egyéb patogének	23/42 (55)	9/17 (53)	13/21 (62)	1/3 (33)	46/83 (55)	NS
Összes	251/562 (44)	115/208 (55)	174/268 (64)	21/50 (42)	561/1088 (51)	<0.05

multiple logistic regression analysis

CNS - koaguláz negatív staphylococcus, NS - nem szignifikáns (p>0.05)

Cefotaxime esetén a legkedvezőbb eredményeket Észak-Európában (15%) láttuk, amelynél magasabb értékek származtak Dél-Amerikából, Afrikából (20%), Dél-Európából (39%) és Ázsiából (44%). Ugyanez a mutató *Klebsiella spp.* vonatkozásában Észak-Európában 34% volt, míg lényegesen magasabb értékeket ért el Dél-Európában, Afrikában, Dél-Amerikában, illetve Ázsiában 34%, 61%, 63%, 75%. *Proteus spp.* esetén Dél-Európában volt a legkedvezőbb 17,5%-kal, majd Észak-Európa 12,5%-kal és a legrosszabb adatok Ázsiából érkeztek (67%).

Ceftazidime vonatkozásában jelentős változékonyságot észleltünk a rezisztencia kialakulásában az évek során: *E.coli* (19%-53%, átlag: 29%), *Proteus spp.* (14-75%, átlag: 48%), és *Enterobacter spp.* (55-86%, átlag: 48%). A földrajzi régiók szerint a következőképpen alakult: *E.coli* esetén átlagosan Észak-Európában 14%, Dél-Európában 37%, Ázsiában 51%, Afrikában és Dél-Amerikában 31% volt. *Klebsiella spp.* vonatkozásában Észak-Európában ugyanez az arány 27%-nak, Dél-Európában 64%-nak, Ázsiában 72%-nak, Afrikában és Dél-Amerikában 45%-nak bizonyult. *Proteus spp.* tekintetében pedig az antibiotikumokkal szembeni ellenállás Észak-Európában 14%, Dél-Európában 16%, Ázsiában pedig 73% volt.

Imipenem esetén kimondottan jó eredményeket tapasztaltunk: *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* törzseknél alig észleltünk rezisztenciát, átlagosan 2-3% között mozgott. *Pseudomonas spp.*-nél viszont az arány már lényegesen magasabb volt, 14-38%, átlagosan 20%. A vizsgált törzsek közül egyedül az *Enterococcus spp.*-nél észleltünk lényeges régiók szerinti eltérést, ahol a rendelkezésre álló adatok alapján Észak-Európában az arány 18%, míg Ázsiában 46% volt.

A régebben nagyon népszerű gentamicinnél a rezisztencia az évek múltával sem változott lényegesen (*E.coli* 40%, *Klebsiella spp.* 40%, *Proteus spp.* 20%, *Enterobacter spp.* 48%, *Pseudomonas spp.* 54%). Területi viszonyok alapján *E.coli* tekintetében Észak-Európában találtuk a legalacsonyabb, 18% és Ázsiában a legmagasabb 48% arányt. Szignifikáns különbséget észleltünk az egyes területek között *Proteus spp.* törzseknél is, miszerint az arány Dél-Európában 13%, Észak-Európában 21%, Dél-Amerikában és Afrikában 40%, míg Ázsiában elrémisztően magas, 75% volt.

Összességében elmondható, hogy a nosocomiális HI-ért felelős kórokozók spektruma a 8 éves vizsgálati idő alatt sem változott lényegesen (15.a táblázat). A négy leggyakoribb kórokozó (*E.coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, és *P. aeruginosa*) felelős az EEÖHI 70%-ért. A leggyakoribb patogén régióktól függetlenül az *E.coli* volt. A második helyet Észak-Európában az *Enterococcus spp.*, Dél-Európában a *P. aeruginosa*, míg Ázsiában, Dél-Amerikában és Afrikában a *Klebsiella spp.* foglalta el (15.b táblázat).

15.a táblázat: Uropatogének spektruma kórházi urológiai betegek körében éves bontásban (%)

Év	2003/4	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Összes
<i>E.coli</i>	33,1	39,1	38,3	42,9	39,7	46,2	37,2	39,0
<i>Klebsiella spp.</i>	7,9	10,7	9,4	9,9	15,7	11,0	12,2	11,0
<i>Proteus spp.</i>	6,5	6,5	3,1	8,0	3,9	3,4	6,4	5,7
<i>Enterobacter spp.</i>	7,6	0,5	5,5	8,5	6,6	6,2	1,6	5,3
<i>Citrobacter spp.</i>	2,2	1,9	2,3	0,5	2,6	1,4	1,1	1,7
<i>P. aeruginosa</i>	14,7	10,2	8,6	5,2	12,2	9,0	11,7	10,8
<i>Enterococcus spp.</i>	12,2	12,6	12,5	10,4	7,4	9,0	15,4	11,5
CNS	4,7	3,3	6,3	2,4	0,4	1,4	1,6	2,8
<i>S. aureus</i>	2,5	4,2	4,7	3,3	2,6	2,1	2,7	3,1
Egyéb patogének*	8,6	11,0	9,3	8,9	8,9	10,3	10,1	9,7
Összes	278	215	128	212	229	145	188	1395

CNS - koaguláz negatív staphylococcus

*Az egyéb patogének az összesnek kevesebb mint 2 százaléka

15.b táblázat: Uropatogének spektruma kórházi urológiai betegek körében a különböző régiókban (%)

Régiók	Észak-Európa	Dél-Európa	Ázsia	Dél Amerika és Afrika	Összes
<i>E.coli</i>	35,6	54,7	37,9	40,9	39,0
<i>Klebsiella spp.</i>	8,2	9,4	15,5	28,8	11,0
<i>Proteus spp.</i>	6,6	4,3	4,5	7,6	5,7
<i>Enterobacter spp.</i>	7,7	1,3	3,6	3,0	5,3
<i>Citrobacter spp.</i>	1,7	2,1	1,5	1,5	1,7
<i>P. aeruginosa</i>	10,8	11,5	11,5	4,5	10,8
<i>Enterococcus spp.</i>	14,0	5,6	11,5	4,5	11,5
CNS	4,3	1,7	0,9	0	2,8
<i>S. aureus</i>	3,8	1,7	3,3	0	3,1
Egyéb patogének*	8,9	9,8	11,2	10,6	9,7
Összes (n)	741	234	330	66	1395

CNS - koaguláz negatív staphylococcus

*Az egyéb patogének az összesnek kevesebb mint 2 százaléka

Az ECOSENS vizsgálat, amely a nem-komplikált HI kórokozó spektrumát és antibiotikum-érzékenységét vizsgálta 8 éves időtartam alatt, elsők között hívta fel a figyelmet arra, hogy az évek múlásával szignifikánsan emelkedik az *E.coli* kinolon és trimethoprimmal szembeni rezisztenciaaránya. [Kahlmeter és mtsai, 2012]. Hasonló eredményekre jutott egy svájci 10 éves vizsgálat is [Bonkat és mtsai, 2013].

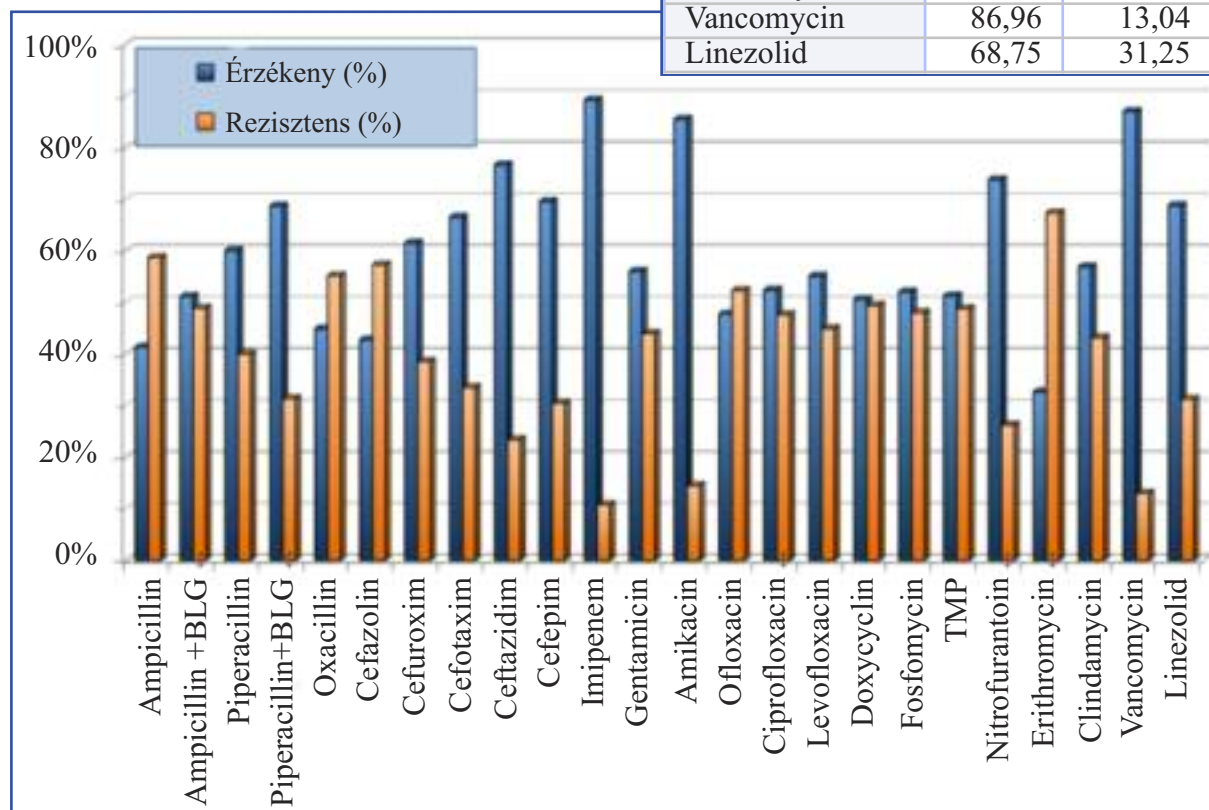
A GPIU vizsgálat 8 éve alatt mi is tapasztaltunk jelentősebb rezisztenciaarány változást, de összességében ez nem utalt a vadabb törzsek előretörésére. Mindezek mellett viszont kifejezetten aggasztónak tűnik az a tény, hogy az imipenem az egyetlen antibiotikum, amellyel szemben az összesített rezisztenciaarány 10% alatti. Az imipenem mellett a piperacillin/tazobactammal (29%), gentamicinnel (42%), ciprofloxacinnal (51%) szemben észlelt rezisztencia komoly problémát jelent a megfelelő empirikus kezelés kiválasztásakor. Így már érthető, miért alapvető fontosságú a tenyésztés levétele, hisz ennek birtokában válthatunk csak szűkebb spektrumú antibiotikum-kezelésre.

Az összesített rezisztenciaarányok régióként eltérést mutattak (17. ábra). A legalacsonyabb értékek Észak-Európában, míg a legmagasabbak, általában Ázsiában mutatkoztak. Figyelemfelkeltő az *E.coli* vonatkozásában észlelt eltérés Észak-Európa (35%) és Dél-Európa (54%) között (15.b táblázat). Vizsgálatunk ideje alatt szignifikánsan magasabb rezisztenciaarányt igazoltunk ciprofloxacinnal, gentamicinnel, és cefuroximel vonatkozásában Dél-Európában, mint Észak-Európában, amely eltérések az idő folyamán nem változtak. A fentiek egyik lehetséges magyarázata a régiókénti eltérő antibiotikum felhasználási szokások. A dél-európai, ázsiai országokban sokkal lazább az antibiotikum-politika, sokkal szabadabban juthatnak a betegek az indoklatlanul erősebb antibiotikumokhoz.

A harmadik-generációs cephalosporinokkal szembeni rezisztencia növekedéshez nagyban hozzájárul a plazmid által kódolt, kiterjedt spektrumú béta laktamázoknak (ESBL) az elterjedése, amelynek szelekciós nyomásához (legfőképpen *E. coli* és *K. pneumoniae* vonatkozásában) szintén hozzájárul a helytelen antibiotikum-politika (fluorokinolonok túlzott használata), illetve a nem megfelelő kórházi higiénia is. A nagymértékű fluorokinolon használatnak köszönhetően az ázsiai országokban, ahol ezt a gyógyszert profilaxis céljából is leginkább használják, a *P. aeruginosa*-val szembeni ciprofloxacin rezisztenciaarány eléri a 97%-ot. Adataink akár indikátorként is használhatók, egyes régiók megfelelő antibiotikum-politikájának ellenőrzésére. A magyarországi, egyes antibiotikumokkal szembeni összesített rezisztenciaarányt a 16. táblázat és a 18. ábra szemlélteti.

16. táblázat: Az összes kórokozó antibiotikum-érzékenységeinek megoszlása

Antibiotikumok	Érzékeny (%)	Rezisztens (%)
Ampicillin	41,33	58,67
Ampicillin+BLG	51,12	48,88
Piperacillin	60,00	40,00
Piperacillin+BLG	68,64	31,36
Oxacillin	44,87	55,13
Cefazolin	42,75	57,25
Cefuroxim	61,46	38,54
Cefotaxim	66,49	33,51
Ceftazidim	76,60	23,40
Cefepim	69,50	30,50
Imipenem	89,17	10,83
Gentamicin	56,02	43,98
Amikacin	85,47	14,53
Ofloxacin	47,72	52,28
Ciprofloxacin	52,38	47,62
Levofloxacin	55,06	44,94
Doxycyclin	50,57	49,43
Fosfomicin	52,00	48,00
TMP	51,25	48,75
Nitrofurantoin	73,76	26,24
Erythromycin	32,69	67,31
Clindamycin	56,86	43,14
Vancomycin	86,96	13,04
Linezolid	68,75	31,25



18. ábra: Az összes kórokozó antibiotikum érzékenységeinek megoszlása

Antibiotikum-használat

A vizsgálat napján alkalmazott antibiotikumok (PEP és PEAP vizsgálatok)

A PEP és PEAP vizsgálatok során a vizsgálati napon az osztályokon fekvő 4706 beteg közül 2617 kapott antibiotikumot (56%). Ez az arány Törökországban 70%, Ázsiában 66%, Oroszországban 59%, az ún. „egyéb európai országokban” 55%, Magyarországon 49% és Németországban 47%. A törökországi antibiotikum-felhasználás szignifikánsan különbözött a németországi, illetve a magyarországi adatoktól ($p < 0.001$).

Az antibiotikumok adásának indikációjául 26%-ban mikrobiológiailag igazolt húgyúti infekció, 21%-ban mikrobiológiailag nem alátámasztott gyanú, 7%-ban pedig egyéb infekció szerepelt, míg a betegek 46%-a profilaxis céljából kapta. Oroszországban a betegek 53%-ánál indítottak csak klinikai gyanú alapján antibiotikum-kezelést, míg ugyanez az arány Németországban 13%, Törökországban pedig 11% volt. Profilaxis céljából Ázsiában a betegek 59%-a, Törökországban 58%-a, míg Oroszországban 19%-a kapott antibiotikumot. Az adatokat a 17. táblázat szemlélteti.

17. táblázat: Az antibiotikum-használat indikációja a kórházban fekvő betegek százalékában a vizsgálat napján, régióként (PEP és PEAP vizsgálatok)

Indikáció	Régió (N)						
	Német-ország (496)	Magyar-ország (354)	Orosz-ország (276)	Török-ország (301)	Európa ^a (1044)	Ázsia (146)	Összesen (2617)
Bizonyított HI	27	32	26	26	26	17	26
HI gyanúja	13	25	53	11	18	17	21
Egyéb infekció	9	3	2	6	8	7	7
Profilaxis	51	39	19	58	48	59	46

^a egyéb európai országok, HI: húgyúti infekció

A 673 betegből 367 (55%) szedett antibiotikumot a mintavétel leadásának idején. Ez az arány Ázsiában 64%, Oroszországban és Magyarországon 57%, Törökországban 55%, az ún. egyéb európai országokban 54%, végül Németországban 37% ($p = 0.01$) volt. Ennek ellenére a 367-ből 282 (77%) esetben tenyésztett ki a mikrobiológiai vizsgálat során egy vagy két kórokozó. A magyarországi adatok e tekintetben is megfeleltek az európai átlagnak.

A GPIU vizsgálat során a betegek 55,2%-a kapott antibiotikumot ($n=5139$), 27%-uk profilaxisként, 14,9% mikrobiológiailag igazolt HI, 10%-uk HI gyanúja és 3,2 %-uk egyéb típusú fertőzés miatt.

Az EEÖHI-s epizód és antibiotikum-kezelése (PEP és PEAP vizsgálatok)

Aktuálisan zajló EEÖHI miatt 727 betegből 681 részesült (94%) valamilyen antibiotikum-kezelésben. A választott antibiotikum tekintetében a legnépszerűbbnek a fluorokinolonok bizo-

nyultak (az esetek 35%-ában), őket követték a cefalosporinok 27%-kal. Első generációs cefalosporint 4%-ban, második és harmadik generációs készítményt 12%, illetve 14%-ban használtak. A betegek 16%-a kapott penicillinszármazékot (ebből a béta-laktám/béta-laktamáz gátló volt a leggyakoribb), 15%-a aminoglikozidot, 8%-a TMP/SMX-t és kevesebb, mint 1%-a csak trimethoprimet. Lényegesen kisebb arányban kezelték az EEÖHI-t imipenemmel (6%), vancomycinnel (2%), valamilyen gombaellenes szerrel (2%) vagy tetracyclinnel (2%).

Kombinált antibiotikum-kezeléshez leggyakrabban Oroszországban fordultak, de itt szerepelt a legmagasabb arányban az aminoglikozid- (26%), illetve a fluorokinolon-kezelés (42%) is. A cefalosporinok Ázsiában voltak a legnépszerűbbek (53%). Németországban aminoglikozid terápia csak 5%-ban fordult elő. Az esetek 31%-ában alkalmaztak penicillinszármazékot igazolt *Enterococcus spp.*, míg 28%-ban fluorokinolonokat *P. aeruginosa* infekció kezelésére. Az antibiotikum-használat adatait a 18. táblázat tartalmazza.

18. táblázat: A zajló EEÖHI kezelésére használt antibiotikumok százalékos eloszlása* (PEP és PEAP vizsgálatok)

	Régió (N)						
	Németo. (81)	Magyaro. (200)	Oroszo. (123)	Töröko. (78)	Európa ^a (112)	Ázsia (87)	Összes (681)*
Penicillinek	22	15	22	5	23	9	16
Cefalosporinok	20	20	36	32	12	53	27
Aminoglikozidok	5	12	26	12	13	17	15
Fluorokinolonok	33	40	42	32	29	29	35
Trimethoprim/ sulfamethoxazol	17	12	2	6	10	3	9

^a egyéb európai országok,

* 681 antibiotikum-kezelésben részesült beteg adatai alapján.

A számok százalékokat jeleznek az adott ország/régió összes betegéhez képest, a betegek egy része több antibiotikumot kapott

A 681 kezelt betegből 660 esetben jelentették az antibiotikum-kezelés módját is (19. táblázat). Ezek alapján a betegek 53%-a orális, 38%-a parenterális és 9%-a kombinált kezelést kapott. Németország (77%) és Magyarország (73%) esetén szignifikánsan ($p < 0.001$) magasabb arányban alkalmaztak orális profilaxist az egyéb régiókhoz viszonyítva (26-52%). Az egyes országok közötti szignifikáns eltérést ($p < 0.001$) a 19. táblázat tartalmazza.

Magyarországon az EEÖHI-s kezelések tekintetében a fluorokinolonok domináltak (40%-ban), őket követték a cefalosporinok (20%-ban), a penicillinszármazékok (15%-ban), az aminoglikozidok (12%-ban) és a TMP/SMX (12%-ban). Az európai átlaghoz viszonyítva hazánkban az EEÖHI kezelésére több fluorokinolont és cefalosporint, viszont kevesebb penicillint alkalmaztak.

19. táblázat: Az antibiotikum-bevitel módjának százalékos eloszlása az összes EEÖHI miatt kezelt beteg esetén az egyes országok és régiók szerint

	Régió (N)						
	Németo. (79)	Magyaro. (196)	Oroszo. (118)	Töröko. (76)	Európa ^a (109)	Ázsia (82)	Összes (660)
Orális	77	73	26	41	52	35	53
Parenterális	15	22	57	57	41	48	38
Mindkettő	8	5	17	3	6	17	9

^a egyéb európai országok

EEÖHI antibiotikum-kezelése 2003-2010 összesített eredményei alapján (PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok)

Az 1866 EEÖHI-ban szenvedő páciens közül 1702 (91,2 %) részesült a vizsgálati napon valamilyen antibiotikum-kezelésben. Ez az arány nem mutatott lényeges eltérést a rövidebb időszak feldolgozásához képest (94%). A 8 éves összesített eredmény során az antibiotikum parenterális úton történő adása dominált (880 páciens, 47,2 %) a tablettás kezeléshez képest (754 páciens 40,4 %). Ennek hátterében az állhat, hogy a növekvő rezisztencia miatt ma már egyre kevesebb olyan antibiotikum áll rendelkezésünkre, amelyeket a rezisztenciaviszonyoknak megfelelően orálisan is adhatunk empirikus vagy célzott kezelés céljából. Aggasztó az a tény, hogy az ABU-ás betegek 35,3%-ában és a cystitises betegek 33,6%-ában parenterális antibiotikumokat választanak kezelés céljából. A 20. táblázat illusztrálja a 8 éves periódus különböző EEÖHI-s kórkepeihez hozzárendelt antibiotikumokat. 1866 páciensből 1354 (73,0%) egy, 333 (18,0%) kettő és 65 beteg (4,0%) három különböző típusú antibiotikum-kezelésben részesült. Antibiotikum-kezeléstől mentes összesen csak a betegek 87,0%-a (n=164) volt. Sajnálatos az a tény is, hogy a mintavétel előtt a betegek 53,2%-a már kezelés alatt állt és 19,3% kombinált kezelés volt. Az antibiotikumcsoportok vonatkozásában lényeges változás nem történt a hosszabb követés során. Fluorokinolonok domináltak 26,7%-kal, majd a cefalosporinok (23,3%) és a penicillinek következtek (13,8%). A kombinációkban a cefalosporinok (26%), a penicillinek (21%) és az aminoglikozidok (20%) domináltak.

Az eddigi felmérések alapján az EEÖHI előfordulása 3,5 - 9,0% között mozgott. Legnagyobb arányban a 8 éves összesített eredmények (összes EEÖHI 9,4%) alapján is az egyetemi kórházak jelentették (46,4%), megelőzve az oktató kórházakat (30,4%). Talán a vizsgálat egyik legfontosabb kimutatása, hogy EEÖHI előfordulásában az uroszepszis 2005-2009 között 8,7%-ról 25,4%-ra emelkedett. Ez a tendencia mindenképpen arra kell, hogy sarkalljon minket, hogy átgondoljuk az antibiotikum-politikánkat. Ezt sürgeti az a tény is, hogy a 8 éves eredmények alapján az ABU-ás betegek 86,5%-át (hazánkban 53,2%) kezelték valamilyen antibiotikummal, közülük 35,3%-ot (hazánkban 24,3%) parenterálisan. Az ilyen, sokszor indokolatlan kezelés

20. táblázat: EEÖHI-s betegeknél alkalmazott antibiotikumok

	ABU	Cystitis	Pyelo- nephritis	Uro- szepszis	Egyéb	Összes	%
Penicillinek	61	58	39	47	30	235	13,80
Cephalosporinok	96	88	105	69	39	397	23,32
Monobactámok	2	2	1	2	1	8	0,47
Carbapenemek	26	27	45	47	11	156	9,16
Aminoglycosidok	45	47	55	54	40	241	14,15
Fluorokinolonok	98	134	100	58	64	454	26,67
Trimethoprim	30	22	7	11	5	75	4,40
TMP-SMX	26	17	7	7	3	60	-
TMP	5	5	0	3	2	15	-
Vancomycin	3	7	10	13	2	35	2,05
Egyéb	18	20	8	16	12	74	
Gomba ellenes szerek	7	8	5	4	2	26	1,52
Összesen (100%)	387	413	375	321	206	1702	99,94

szelekciós nyomást eredményezhet a rezisztens törzsek kialakulására, ami különösen igaz a fluorokinolonok, cefalosporinok és a penicillinek vonatkozásában. Jól tükrözi az előzőekben említetteket a carbapemenek alkalmazásának folyamatos növekedése is (2003-2004 között az EEÖHI-s betegek 6%-át, 2003-2010 között 10,6%-át kezelték vele). Mindezek alapján érthető, hogy a csoportunk (ESIU) miért hangsúlyozza az új klasszifikációs rendszer (ORENUC) alkalmazását, ahol az ABU és a kolonizáció bizonyos körülmények között rizikófaktoroknak minősülnek és nem EEÖHI-nak.

Az antibiotikum-profilaxis felmérése a GPIU vizsgálat keretein belül

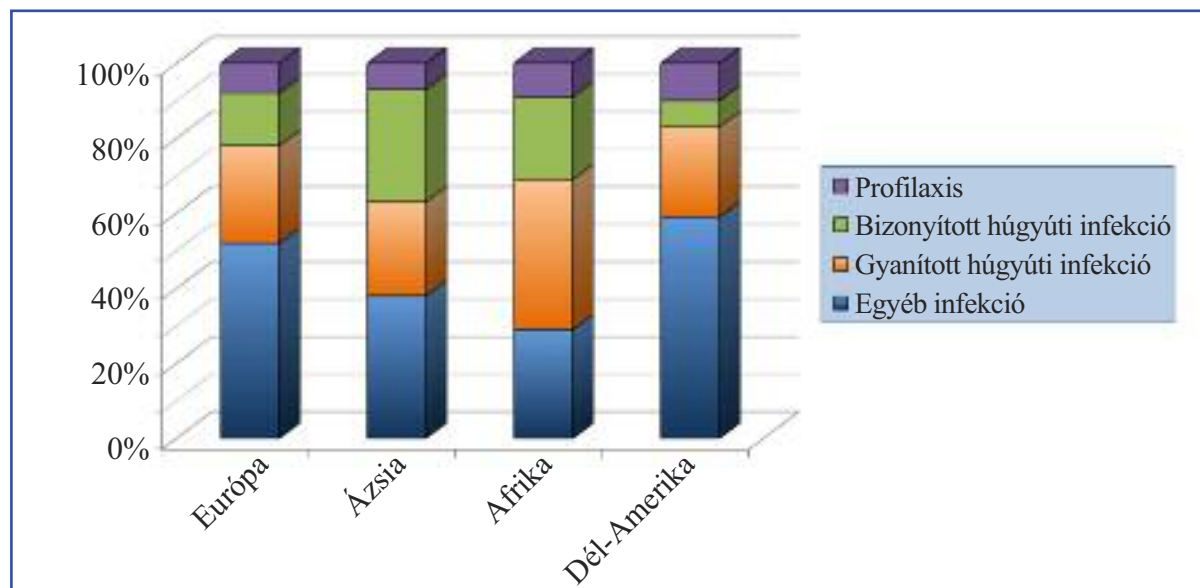
Urológiai beavatkozások és azok antibiotikum-profilaxisa a GPIU vizsgálatban

A vizsgált időszak alatt (2005-2010) 13723 beteg adatai álltak rendelkezésünkre, amely 4 kontinens, 60 országának 536 centrumából származott. A tanulmányban a legnagyobb beteganyaggal négy ország vett részt, Németország (n=2899 - 21,5%), Magyarország (n=2045 - 15,1%), Oroszország (n=1078- 8,0%), és Törökország (n=981 - 7,3%). Az összes (n=536) intézményt 4 csoportra osztottuk: 1. egyetemi kórház, (n=245 - 45,7%), 2. oktató kórház (n=150 - 28%), 3. területi kórház (n=114 - 21,3%), 4. egyéb kórházi intézmények (n=27 - 5,0 %). Az egyes intézmények átlagos ágyszáma 682 (14-2429), amelyből átlagosan 33,2 (2-240) urológiai fekvőbeteg ágy.

A vizsgált betegek 27,6%-a nő (n=3793), 72,4%-a (n=9930) férfi, n=300 (2,2%) 15 évnél fiatalabb, n=5826 (42,5%) 16-60 év közötti és n=7597 (55,2%) 60 éven felüli. 9752 beteg esett át valamilyen urológiai műtéten. Ezek közül 4002 alkalommal nyílt (41%), 1280 esetben laparoszkópos (13,1%), 3389 betegnél endoszkópos műtét (34,8%), míg 1081 (11,1%) esetben transzrektális prosztatabiopszia (TRUS Bx) történt. Húgyúti fertőzés nyílt műtétek esetén 10,4%-ban, laparoszkópos beavatkozásoknál 4,2%-ban, endoszkópos műtéteknél 5,9%-ban, míg TRUS Bx esetén 3,4%-ban fordult elő.

Profilaxis céljából alkalmazott antibiotikumok

Az 5 éves periódus vizsgálati napjain, összesen 8178 beteg (59,6%) állt antibiotikum-kezelés alatt, közülük 3898-an (47,7%) profilaxis céljából. A többiek részben bizonyított HI (n=2174 - 26,5%), részben feltételezett HI (n=1619 - 19,8 %) vagy egyéb infekció (n=487 - 6,0%) kezelése céljából szorultak antibiotikumokra (19. ábra). A mindennapi gyakorlatban az antibiotikum-profilaxis használata régióként változó, illetve különböző progresszivitású intézményeknél más és más, amit a 21.a és b táblázat foglal össze. Egyes esetekben észleltünk mind a régiók, mind az egyes típusú intézmények között statisztikai szignifikáns különbséget, amelyet a táblázatokban jelöltünk. Érdekes megfigyelés, hogy cisztoszkópia során összességében 46,4%-ban alkalmaznak antibiotikum-profilaxist, annak ellenére, hogy az EAU irányelv ennél



19. ábra: Antibiotikum-kezelés indikációja különböző régiókban

a beavatkozásnál nem javasolja. A magyarországi, illetve (41,8%) az európai centrumok (40,5%) sem kivételek. Hasonló a helyzet a diagnosztikus uréterorenoszkópia (URS), illetve az egyszerű URS-ás köeltávolítás esetén is (összesen: 77,0%, illetve 84,4%, Magyarország: 76,4%, illetve 83,4%, Európa: 73,5, illetve 82,1%). Kontaminált fertőzés esetén a régiók kö-

21.a táblázat: Rutin antibiotikum-profilaxis gyakorlata a világ különböző régióiban

Beavatkozások	Európa	Ázsia	Afrika	Latin-Amerika	Világ-szinten	P érték
Diagnosztikus eljárások						
<i>Cisztoszkópia</i>	153/378 (40,5)	62/93 (66,7)*	9/17 (52,9)	14/25 (56,0)	238/513 (46,4)	<0.05
<i>URS</i>	255/342 (73,5)	76/88 (86,4)	13/16 (81,3)*	20/22 (90,9)	364/473 (77,0)	<0.05
<i>Prostatabiopszia</i>	315/340 (92,6)	73/89 (82)	13/14 (92,9)	23/24 (95,8)	424/464 (90,8)	NS
Endoszkópos beavatkozások						
<i>URS egyszerű kőeltávolítás</i>	298/363 (82,1)	84/91 (92,3)	11/14 (78,6)	17/18 (94,4)	410/486 (84,4)	NS
<i>TURP</i>	275/356 (77,2)*	86/96 (92,7)	13/16 (81,3)	23/25 (92)	400/493 (81,1)	<0.05
<i>TUTUR</i>	275/356 (77,2)*	86/96 (92,7)	13/16 (81,3)	23/25 (92)	400/493 (81,1)	<0.05
<i>PCNL</i>	270/333 (81,1)	62/71 (87,3)	14/16 (87,5)	12/15 (80)	358/435 (82,3)	NS
Nyílt és laparoszkópos urológiai műtétek a kontamináció függvényében						
<i>Tiszta</i>	1235/218 2 (56,6)*	461/564 (81,7)	78/106 (73,6)	109/146 (74,7)	1883/299 8 (62,8)	<0.05
<i>Tiszta-kontaminált</i>	809/941 (86)	220/243 (90,5)	44/47 (93,6)*	57/63 (90,5)	1130/129 4 (87,3)	<0.05
<i>Kontaminált</i>	509/522 (97,5)	122/128 (95,3)	26/28 (92,9)	39/40 (97,5)	696/718 (96,9)	NS

URS - ureterorenoszkópia, NS - nem szignifikáns, TURP - transzurethrális prosztata rezekció, TUTUR - transzurethrális hólyagtumor rezekció, PCNL - percután nephrolitotomia

Az adatok az antibiotikum-profilaxist gyakorló központok arányát mutatja be, összehasonlítva az összközpontszámmal (százalékban).

*A regressziós elemzések során statisztikailag szignifikáns különbséget kaptunk.

zött nem észleltünk szignifikáns különbséget, idetartozott a prostatabiopszia is (összesen: 90,8%, Európa: 92,6%, Magyarország: 94,8%). A tiszta típusú műtéteknél a legkisebb arányban, 56,6%-ban az európai centrumok adtak rutinszerűen antibiotikum-profilaxist, ezen belül a magyarországi centrumokban ez az arány kicsit magasabb volt, 58,2%. Ez rámutat arra, hogy annak ellenére, hogy ismerjük káros következményeit, az esetek felénél többször adunk feleslegesen a betegnek antibiotikumot.

Legnagyobb arányban az ázsiai centrumok alkalmaznak nagyvonalú antibiotikum-profilaxist, 81,7%-ban.

2005-2010 között az egyetemi intézetekben 433 endoszkópos diagnosztikus beavatkozást végeztek (cisztoszkópia, diagnosztikus URS) és 19%-kal a ciprofloxacinnal bizonyult a leggyakoribb antibiotikum-profilaxisnak.

21.b táblázat: Rutin antibiotikum-profilaxis gyakorlata kórházi típusok szerint a beavatkozások függvényében

Beavatkozások	Egyetemi kórház	Oktató kórház	Területi kórház	Egyéb	Világ-szinten	P érték
Diagnosztikus eljárások						
<i>Cisztoszkópia</i>	129/237 (54,4)*	54/143 (37,8)	43/106 (40,6)	11/26 (42,3)	237/512 (46,3)	<0.05
<i>URS</i>	178/222 (80,2)	96/133 (72,2)	74/97 (76,3)	16/21 (76,2)	364/473 (77)	NS
<i>Prosztatabiopszia</i>	202/223 (90,6)	120/131 (91,6)	87/97 (89,7)	15/16 (93,8)	424/467 (90,8)	NS
Endoszkópos beavatkozások						
<i>URS egyszerű köeltávolítás</i>	208/227 (91,6)*	106/142 (74,6)	77/98 (78,6)	19/19 (100)	410/486 (84,4)	<0.05
<i>TURP</i>	190/225 (84,4)	108/145 (74,7)	83/103 (80,6)	19/20 (95)	400/493 (81,2)	NS
<i>TUTUR</i>	175/225 (77,7)*	97/145 (66,9)*	74/103 (71,8)	20/20 (100)	365/493 74,1	<0.05
<i>PCNL</i>	180/209 (86,1)*	102/129 (79,1)	61/81 (75,3)	15/16 (93,8)	358/435 (82,3)	<0.05
Nyílt és laparoszkópos urológiai műtétek a kontamináció függvényében						
<i>Tiszta</i>	1008/1430 (70,5)*	496/885 (56)	292/562 (52)	87/121 (71,9)	1883/2998 (62,8)	<0.05
<i>Tiszta-kontaminált</i>	581/629 (92,4)	302/372 (81,2)*	199/241 (82,6)*	48/52 (92,3)	1130/1294 (87,3)	<0.05
<i>Kontaminált</i>	356/368 (96,5)	202/210 (95,2)	111/113 (98,2)	27/27 (100)	696/718 (96,9)	NS

URS - ureterorenoszkópia, NS - nem szignifikáns, TURP - transzurethrális prosztata rezekció, TUTUR - transzurethrális hólyagtumor rezekció, PCNL - percután nephrolitotomia

Az adatok az antibiotikum-profilaxist gyakorló központok arányát mutatja be, összehasonlítva az összközpontszámmal (százalékban).

*A regressziós elemzések során statisztikailag szignifikáns különbséget kaptunk.

Az egyetemi intézetekhez hasonlóan az említett gyógyszert preferálták az oktató és területi kórházakban is (23%, 21%), míg más kórházakban a nitrofurantoin volt a legnépszerűbb (39%) (22.a táblázat). Endoszkópos beavatkozások során, mint pl. PCNL, URS köeltávolítás, TURP, TUTUR, szinte minden kórház típusban a kinolonok (ciprofloxacin) vezettek (egyetemi intézet 191/1175 - 16%, oktató 145/599 - 24%, területi 81/392 - 21%, egyéb 22/86 - 26%). A laparoszkópos és nyílt műtéteket egy csoportba soroltuk és csak a kontamináció foka szerint kategorizáltuk. Ennek ellenére nem tapasztaltunk különbséget. Az egyéb kategóriát kivéve, ahol a ceftazidim volt a leggyakoribb, minden intézmény típusnál, a profilaxis során, a cefotaxim dominált (egyetemi kórház 638/3232 - 20%, oktató intézet 356/1516 - 23%, területi kórház 197/928 - 21%). A szennyezett kategóriába tartozó transzrektális prosztatabiopszia esetén is tovább erősödött a ciprofloxacin dominancia (egyetemi kórház 110/304 - 36%, oktató kórház 55/173 -

22.a táblázat: Profilaxisként leggyakrabban használt antibiotikumok az intézettípusok szerint

Beavatkozás	Egyetemi kl.	Oktató kh.	Területi kh.	„Egyéb” kh.
Endoszkópos diagnosztika	Ciprofloxacin (19%)	Ciprofloxacin (23%)	Ciprofloxacin (21%)	Nitrofurantoin (39%)
Endoszkópos műtét	Ciprofloxacin (16%)	Ciprofloxacin (24%)	Ciprofloxacin (21%)	Ciprofloxacin (26%)
Prostata-biopszia	Ciprofloxacin (36%)	Ciprofloxacin (32%)	Ciprofloxacin (42%)	Ciprofloxacin (32%)
Laparoszkópos vagy nyílt műtét	Cefotaxime (20%)	Cefotaxime (23%)	Cefotaxime (21%)	Ceftazidim (29%)

23%, területi kórház 55/118 - 42%, egyéb kategória 8/25 - 32%). A prosztatabiopszia antibiotikum-profilaxisával és a velük járó szövödményekkel még a későbbiekben egy külön vizsgálat során részletesebben foglalkozunk. (22.a táblázat)

Földrajzi régiók szerinti bontásban (22.b táblázat) endoszkópos diagnosztikus beavatkozásoknál minden régióban a ciprofloxacin vezetett (Európa 107/539 - 20%, Ázsia 45/257 - 18%, Afrika 8/36 - 22%, Dél-Amerika 9/48 - 19%). Endoszkópos műtétek során viszont ilyen fajta egységet nem tapasztaltunk. Európában a ciprofloxacin megőrizte a vezető szerepét (315/1531 - 21%), Ázsiában viszont már a cefotaxime (120/559 - 21%), míg Afrikában és Dél-Amerikában a II. generációs cefalosporinok győzedelmeskedtek (22/72 - 31% és 27/95 - 28%). Laparoszkó-

22.b táblázat: Profilaxisként leggyakrabban használt antibiotikumok a kontinensek szerint

Beavatkozás	Európa	Ázsia	Afrika	Dél-Amerika
Endoszkópos diagnosztika	Ciprofloxacin (20%)	Ciprofloxacin (18%)	Ciprofloxacin (22%)	Ciprofloxacin (19%)
Endoszkópos műtét	Ciprofloxacin (21%)	Cefotaxim (21%)	II. generációs cefalosporinok (31%)	II. generációs cefalosporinok (28%)
Prostata-biopszia	Ciprofloxacin (38%)	Ciprofloxacin (30%)	Ciprofloxacin (25%)	Ciprofloxacin (38%)
Laparoszkópos vagy nyílt műtét	Cefotaxim (21%)	Cefotaxim (22%)	II. generációs cefalosporinok (26%)	II. generációs cefalosporinok (30%)

pos, illetve nyílt műtéteknél szinte egyetlen régióban sem került a ciprofloxacín a vezető helyre, hanem Európában és Ázsiában a cefotaxime (809/3851 - 21% és 324/1490 - 22%), míg Afrikában és Dél-Amerikában pedig a II. generációs cefalosporinok nyertek a legtöbbször (58/221 - 26% és 78/257 - 30%).

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a megelőzőképpen alkalmazott antibiotikumok közül a legnépszerűbbnek a ciprofloxacín, a II. generációs cefalosporinok, a cefotaxime, a nitrofurantoin és a trimetoprim-sulfametoxazol bizonyult. A ciprofloxacint többnyire endoszkópos műtéteknél és TRUS biopsziánál alkalmazták, de olykor nyílt és laparoszkópos műtéteknél is megjelentek.

Az EEÖHI-s epizódok és a profilaxisra használt antibiotikumok közötti összefüggés

Felmérésünk során a fekvőbetegek 59,5%-a (8178 fő a 13723 közül) kapott antibiotikumot a vizsgálati napokon és ezek közül csaknem 50%-a profilaxisként, 25%-a a feltételezett HI, míg 25%-a igazolt kórokozó által okozott infekció kezelésekként. Mindezek azt tükrözik, hogy az urológiai osztályokon az antibiotikum-kezelés 75%-a empirikusan történik. Az összes beavatkozást alapul véve antibiotikum-profilaxist rutinszerűen Ázsiában 86,76%-ban, Dél-Amerikában 86,38%-ban, Afrikában 81,5%-ban és Európában 76,43%-ban alkalmaztak. Ugyanebben az időszakban a profilaxist gyakrabban alkalmazó területeken az infekciós betegek aránya is magasabb volt. Nyitott műtéteknél a II. generációs cefalosporinok élveztek előnyt Európában, Afrikában és Dél-Amerikában, míg Ázsiában a cefotaximet preferálták. Endoszkópos műtétek vonatkozásában az első választandó antibiotikum Európában a ciprofloxacín, Ázsiában a cefotaxime, Afrikában és Dél-Amerikában pedig a II. generációs cefalosporinok voltak. TRUS biopszia esetén egységesen a kinolonok, ezen belül is a ciprofloxacín győzedelmeskedett. A laparoszkópos műtéteknél ellenben változtak a preferenciák, így Európában és Dél-Amerikában a II. generációs cefalosporinok, Ázsiában a cefotaxim és Afrikában az amoxicillin+beta-laktámáz gátló mutatkozott az első választandó antibiotikumnak.

Az *E.coli* volt a leggyakoribb EEÖI-val összefüggésbe hozható kórokozó (452 esetben az 1117 betegből - 40,9%), ezt követték az *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* fajok, illetve egyéb kórokozók. A legtöbb antibiotikum vonatkozásában is magasabb rezisztenciaarányt észleltünk azokban az országokban, ahol a profilaxis népszerűbb volt ($p < 0.05$). Az összes kórokozót vizsgálva (2005-2008 adatok alapján) a béta-laktám/BLG-val (33,3 - 75%), ciprofloxacinnal (31,3 - 81,8%), cefuroximmal (12,5 - 66,7%), cefotaximmal (9,1 - 57,9%) szembeni rezisztenciaarány szignifikánsan magasabb volt ($p < 0.05$) ott, ahol az antibiotikum-profilaxis nagyarányú volt, összehasonlítva az antibiotikum-profilaxist mérsékeltebben alkalmazó országokkal (béta-laktám/BLG: 29,6 - 36,5%, ciprofloxacín: 18,2 - 43,4%, cefuroxim: 24,2 - 61,5%, cefotaxim: 16,5 - 40%). Az antibiotikum-profilaxist leggyakrabban és legritkábban alkalmazó országok részletesebb listáját a 27. táblázat tartalmazza.

A prosztatabiopsziát követő infekciós szövődmények felmérésének eredményei a 2010-11-es GPIU vizsgálat részeként

A felmérésben összesen 84 centrum vett részt, amelyből a legnagyobb számban Európa 67, míg Ázsia 11, Dél-Amerika 4 és Afrika 2 vizsgálóhellyel szerepelt. A centrumok átlagosan 4-4 beteget vontak be évente (1-25 beteg, átlag eltérés $\pm 6,7$). A legtöbb beteget bevonó ország Magyarország volt 89 beteggel, majd Anglia 79, Törökország 67, Spanyolország és Olaszország 53-53 beteggel következett. A két egymást követő év során összesen 702 férfit vontunk be a vizsgálatba (2010: $n=385$, 2011: $n=317$). A betegek átlag életkora 66 év volt (az életkor 40-90 év között változott, átlag eltérés ± 8). A 23. táblázat a biopsziás mintavétel paramétereit foglalja magába.

Kéthetes utánkövetés végül a 702 betegből 521-nél (74,2%) (2010-ben $n=290$; 2011-ben $n=231$) sikerült (24. táblázat). Tünetekkel járó húgyúti infekció 521-ből 21 betegnél alakult ki (5,2%) és 18 esetben láz is kísérte (3,5%). Szimptómás HI miatti kórházi felvételre 16 alkalommal került sor (3,1%). Ebbe a csoportba beletartozott a biopsziát követő napon uroszeptikus sokk miatt intenzív osztályos kezelést igénylő egy beteg is. A tünetekkel járó HI-t a láz mellett a nehézvizelés ($n=19$), a gyakori vizelés ($n=18$), a sürgető vizelési ingerek ($n=10$) és a prosztata

23. táblázat: A prosztatabiopsziás mintavétel paramétereit

Paraméterek	Páciens szám (%)
Vizeletvizsgálat biopsziát megelőzően	418/702 (59,5)
- vizelet stix	254/702 (36,2)
- vizelettenyésztés $\square$	164/702 (23,4)
Bacteriuria antibiotikum-kezelése biopsziát megelőzően	2/702 (0,3)
Alsó béltraktus tisztítása	297/702 (42,3)
-beöntés	246/702 (35,0)
-antiszeptikus bemosás	25/702 (3,6)
-egyéb	26/702 (3,7)
Ismételt biopszia *	151/702 (21,5)
Antibiotikum-profilaxis L	689/702 (98,2)
-Fluoroquinolon alapú antibiotikum-profilaxis	637/702 (90,8)
Transzrektális prosztatabiopszia #	684/702 (97,4)
Transzperineális prosztatabiopszia #	18/702 (2,6)
$\square$ Bacteriuria 164-ből 8 páciensnél volt megfigyelhető (4,9%): <i>E.coli</i> $n=2$; <i>Klebsiella spp.</i> , $n=2$; <i>Pseudomonas spp.</i> , $n=1$; <i>Staphylococcus epidermidis</i> , $n=1$; <i>Enterococcus spp.</i> , $n=1$; <i>Candida parapsilosis</i> , $n=1$. * Második biopszia, $n=10$; harmadik biopszia, $n=31$; negyedik biopszia, $n=7$; ötödik biopszia, $n=3$; hetedik biopszia $n=2$; ismeretlen számú, $n=2$. L Antibiotikum-profilaxis hossza átlagosan 3 nap volt (1-21 nap; átlag deviáció: $\pm 2,5$). # Átlagosan 12 biopsziás mintavétel (1-40 minta; átlag deviáció: $\pm 3,9$) páciensenként	

fájdalom (n=9) jellemezték leginkább. Pozitív vizelettenyésztés 27-ből 10 esetben volt, amelyből 8 alkalommal *E.coli*, míg 1-1 betegnél *Pseudomonas spp.*, illetve *Klebsiella spp.* tenyésztett ki. A kitenyésztett törzsek esetében 10-ből 6 esetben találtunk fluoroquinolon-rezisztenciát. Két betegnél nem szűnt meg a fertőzés a kéthetes utánkövetéses szak végére. A fent említett szövődményes betegek mellett 494 esetben (94,8%) nem alakult ki infekció a vizsgálati periódus során. A legtöbb HI-t európai centrumokból (441-ből 21 esetben - 4,8%), majd az ázsiai központokból (57-ből 3 esetben - 5,3%), illetve dél-amerikai vizsgálati helyekről (21-ből 2 esetben - 9,5%) jelentették. Ezek mellett a két bevont afrikai beteg közül egy esetben jelentettek HI-t. Az infekciós szövődmények gyakoriságát elemezve nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget Európa, Afrika, Ázsia és Dél-Amerika között.

A beavatkozást követő infekciós szövődmények rizikófaktorainak meghatározása érdekében összehasonlítottuk az infekciós szövődményes betegeket (n=27) azokkal a betegekkel, akiknél a beavatkozás szövődménymentesen zajlott le (n=494) (24. táblázat). A multivariáns analízis végül is nem igazolt szignifikáns összefüggést a vizsgált tényezők és a kialakult tünetes HI között (minden változó esetében $p > 0.05$).

Köztudott, hogy világszerte férfiak millióinál végeznek évente prosztatapiopsziát a prosztatarák korai felismerése vagy diagnosztikájának felállítására céljából [Loeb és mtsai, 2011]. Nemré-

24. táblázat: Prosztatapiopszián átesett betegek jellemzői és rizikófaktorok

Paraméter	n	Szimptomatikus húgyúti infekció (%)	Nem volt szimptomatikus húgyúti infekció (%)	p érték
Összes	521	27/521 (52)	494/521 (94,8)	NA
Életkor, év, átlag	521	66	67	0,411
Prosztataméret, ml, átlag	236	52	46	0,733
PSA, ng/ml, átlag	501	8	8	0,921
Kórelőzményben húgyúti infekció	485	0/24 (0)	34/461 (7,4)	0,399
Preoperatív bacteriuria*	130	0/9 (0)	5/121 (4,1)	1,000
Preoperatív bélelőkészítés	521	12/27 (44,4)	186/494 (37,7)	0,543
Korábbi antibiotikum-kezelés	462	1/21 (4,8)	56/441 (12,7)	0,495
Antibiotikum-profilaxis	518	27/27 (100)	484/491 (98,6)	1,000
Fluoroquinolon alapú antibiotikum-profilaxis	511	23/27 (85,2)	447/484 (92,4)	0,260
Antibiotikum-profilaxis >1 nap	511	18/27 (66,7)	327/484 (67,6)	0,100
Ismételt prosztatapiopszia	516	8/25 (32,0)	100/491 (20,4)	0,204
Helyi érzéstelenítés használata	521	15/27 (55,6)	254/494 (51,4)	0,698
Biopsziás minták száma, átlag	521	310	12	0,007
Szövettanilag igazolt gyulladás	448	5/21 (23,8)	140/427 (32,8)	0,479
* Azoknál a pácienseknél, akiknél végeztek vizelettenyésztést a biopsziát megelőzően NA = nincs adat				

giben két retrospektív vizsgálat (egy kanadai [Nam és mtsai, 2010] és egy amerikai [Loeb és mtsai, 2011]) mellett egy európai [Loeb és mtsai 2012] prospektív vizsgálat is rámutatott arra, hogy a beavatkozást követően egyre gyakrabban fordulnak elő infekciós szövődmények. Jelen felmérésünk során azt tapasztaltuk, hogy az infekciós szövődmények száma a korábbi felmérésekhez képest [Lindstedt és mtsai, 2006] lényegesen növekedett, 1% v. 5% és 70%-uk szisztémás tünetekkel járt és kórházi ápolást indokolt. Ezek az eredmények azért fontosak, mivel tudjuk, hogy a PSA alacsony érzékenysége miatt csak az elvégzett biopsziák 22,8 - 42%-ában igazolódik [Chun és mtsai, 2010] malignus betegség, és ilyen alacsony szenzitivitás mellett az eljárásnak olyan biztonságosnak kell lennie, amennyire csak lehetséges.

Az EAU antibiotikum-profilaxis irányelve alapján a prosztatabiopszia egy kontaminált beavatkozás és abban az esetben, ha a beteg bakteruriás vagy hólyagkatétere van, úgy szennyezettnek kell tekinteni [Grabe és mtsai, 2012]. Randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízise alátámasztotta az előbbi feltevést, miszerint az antibiotikum-profilaxis a biopsziát követő bakteriuriát csökkenti, viszont a tünetes húgyúti infekció megelőzésében az eredmények nem egyértelműek [Bootsma és mtsai, 2008]. A prosztatabiopszia antibiotikum-profilaxisával kapcsolatos vizsgálatok elsősorban fluorokinolonokkal (elsősorban ciprofloxacinnal), illetve trimetoprim/sulphametoxazole-lal történtek. Jól ismert, hogy a fluorokinolonok kimondottan jó szöveti szintet érnek el a prosztatában, illetve a szekrétumban is, szemben pl. a gentamicinnel [Roach és mtsai, 1991].

Eddig nem született konszenzus az antibiotikum-profilaxis optimális időtartamával kapcsolatban. Felmérésünk során a centrumok döntően 3 napos megelőzést alkalmaztak, de az adatok alapján nem találtunk szignifikáns összefüggést az egynapos, illetve az elhúzódóbb kezelés és a kialakult infekciós szövődmények között. Ez az eredmény megerősíti azt az EAU ajánlást, miszerint kisebb kockázatú betegnél (a legtöbb prosztatabiopsziára kerülő beteg ide tartozik) az egynapos profilaxis ajánlott, ami a mai fokozódó antibiotikum-rezisztencia idején nagyon fontos lenne. Vizsgálatunk során nem találtunk egyértelmű összefüggést bizonyos beavatkozással kapcsolatos tényezők és a kialakult infekciós szövődmények között. Mindenesetre ésszerű elvnek tűnik, és a vizsgálati eredményeink is ezt igazolták, hogy a beavatkozás előtt vizelettenyésztést végezzünk, és pozitív esetben az érzékenységnek megfelelő, de jó prostata szöveti penetrációt biztosító antibiotikum-profilaxist alkalmazzunk.

A felmérésünk során javasoltuk az antibiotikum-megelőzést, mégis a 702 betegből csak 164 (23,4%) esetében történt meg. Minden egyéb rizikófaktor tekintetében viszont nem találtunk szignifikáns különbséget a posztoperatív infekciós szövődmények számának növekedésével kapcsolatban. A lehetséges rizikótényezők közül a jelen kiinduló felmérésben nem vizsgáltuk a diabetes mellitust, a szteroid kezelést és a szívbetegséget, ami természetesen korlátozza a tanulmány értékelhetőségét, de a megszerzett tapasztalatok alapján az elkövetkező években be fogjuk vonni ezeket a tényezőket is a felmérésbe.

A vizsgálat során kapott tenyésztési eredmények alátámasztják azokat a megelőző vizsgálati eredményeket, miszerint a fluorokinolon rezisztens törzsek infekciót elősegítő faktorként

szerepelhetnek. Egy korábbi prospektív tanulmány is igazolta, hogy az ismételt prosztatabiopszián átesett betegek 22%-a hordoz ciprofloxacinnal rezisztens *E.coli* törzset (15), amely rizikótényezőként szerepel. Ugyanez a tanulmány arra is rávilágított, hogy a 6 hónapon belüli fluorokinolon-kezelés is hasonló rizikótényezőt jelent. Williamson és munkatársai felhívták a figyelmet arra, miszerint egy fluorokinolon rezisztens *E.coli* törzs (*E.coli* ST131) fontos szerepet játszhat a biopsziát követő szepszis kialakulásában [Williamson és mtsai, 2012]. Wagenlehner azt igazolta, hogy már az egy dózisban adott 500mg ciprofloxacinnal rezisztens törzs szelekcióját provokálhatja a székletben. A mi tanulmányunk is megerősíti azt a feltételezést, hogy a székletben jelen levő fluorokinolon rezisztens *E.coli* törzsek a biopsziát követő infekció tekintetében rizikótényezőt jelentenek. Megállapításunk azért fontos, mert jelenleg is a fluorokinolonok képezik a prosztatabiopszia során az antibiotikum-profilaxis legnagyobb arányát. A felmérésünk során, a megelőző vizsgálatokhoz képest jóval magasabb arányban izoláltunk fluorokinolon rezisztens törzseket (60% v. 22,7-30,8%) a szövődményes betegeknél [Hidron és mtsai, 2008]. Valószínűleg ez lehet a háttere a világszerte emelkedő, biopsziát követő infekciós szövődményeknek is. Amennyiben ez valóban így van, mérlegelendő a megelőző fluorokinolon kezelésben részesült betegeknél a biopszia előtt a széklettenyésztés elvégzése (csak a fluorokinolon-rezisztencia tekintetében) és ennek függvényében szabad csak az antibiotikum-profilaxist kiválasztani. További fontos nemzetközi adatokhoz juthatunk a GPIU vizsgálatokhoz kötődően, a prosztatabiopsziás felmérés évenkénti feldolgozásából és a kérdőívek bővítéséből.

A nemzetközi prevalencia vizsgálatok eredményeinek összegzése

A PEP, PEAP és GPIU vizsgálatok menete során számtalan kérdés merült fel az EEÖHI meghatározásával kapcsolatban. Az EEÖHI általános követelményeinek nem nehéz eleget tenni olyan, egyébként egészséges páciens esetén, aki elektív műtétre, illetve beavatkozásra érkezett, nincsenek húgyúti fertőzésre utaló tünetei, nem szedett antibiotikumot az elmúlt egy héten, illetve negatív a vizelettenyésztése. Azonban az irányelv nem nyújt javaslatot arra, hogy felvételkor milyen minimális vizsgálatokra van szükség a HI/bacteriuria jelenlétének kizárására. Általában 48 óra késedelem szükséges a kórházi felvétel és a tünetek megjelenése között, hogy EEÖI-ra gondoljunk. Jobb lenne, ha a kialakulásig eltelt idő helyett, a felvétel során kapott negatív vizelettenyésztés, illetve a húgyúti fertőzést kizáró gondos klinikai vizsgálat kerülne a kritériumok közé. Az előzőekhez hasonlóan bizonytalan, hová soroljuk az olyan aszimptomatikus bakteriuriás beteget (például fertőzött köves vagy állandó katétert viselő páciens), akinek a felvételt követően a fertőzése súlyosbodik – kórokozó ugyanaz – egy beavatkozás (például katéter csere) után? Ebben a helyzetben is úgy gondoljuk, hogy EEÖHI-ről van szó, amelyet egy endogén forrásból származó fertőző patogén okozott. EEÖHI-nak kell tekintenünk azt is, amikor a betegnél tartós antibiotikum-kezelést követően rezisztensebb kórokozó szelektálódik.

Mindezeket alapul véve az Európai Uroinfektológiai Társaság Vezetősége a CDC/NHSN által felállított kritériumokkal kapcsolatosan a következőket javasolja [Horan és mtsai, 2008]:

1. Az EEÖHI meghatározásához az időtartam többé ne legyen kritérium. Helyette a beteg felvételekor a negatív vizelettenyésztés és a HI kizárását alátámasztó alapos klinikai vizsgálat a mérvadó.
2. A vizsgálati idő alatt (1 hónap) minden betegnél legalább egy (állandó katéter nélkül jelentkező ABU esetén kettő) vizelettenyésztést kell készíteni bármilyen nemű urológiai beavatkozást követően, hogy az EEÖSZHI/EEÖAB diagnózis pontosabb legyen.
3. Amennyiben a beavatkozás utáni ABU szimptomatikus HI-vá válik, vagy a felvételnél megállapított fertőzés súlyosbodását a meglévő kórokozó rezisztenciájának változása, esetleg újabb patogén megjelenése okozza, akkor szintén EEÖI-ra kell gondolni.
4. Az ABU szűrését minden, a húgyvezeték nyálkahártyáját sérthető urológiai beavatkozás előtt el kell végezni, mert ilyen esetekben az ABU-t kezelni is szükséges.
5. Az EEÖAB-t kolonizációnak kell tekinteni, amely bizonyos körülmények esetén rizikófaktorként szerepelhet, de nem infekció.
6. Az EEÖHI vagy az EEÖAB rutin követésének és diagnosztizálásának időtartamára a beavatkozást, az antibiotikum-kezelést és állandó katéter esetén annak eltávolítását követő 7 napos időszakot javasoljuk.

A PEP, a PEAP és a GPIU vizsgálatoknak, természetesen, mint minden internet alapú vizsgálatnak számos gyenge pontja van. A mikrobiológiai vizsgálatok nem egyetlen központi laboratóriumban történtek standardizált viszonyok mellett. Mindezekon kívül nem rögzítettük a vizsgálati időszakot megelőző antibiotikum-kezelések számát, időtartamát, amelyek mindenképpen segítséget nyújthattak volna az antibiotikum-használat és a régiók közötti rezisztenciaviszonyok átfogóbb kiértékeléséhez. Az összehasonlítás során az alapot biztosító csoportok közül kettő, „Ázsia” és „Európa” rendkívül heterogénnek bizonyult, az adatok közléséért pedig egyedül a helyi kórházak voltak felelősek. Ettől eltekintve azonban a vizsgálók általánosságban a CDC EEÖHI-ra vonatkozó definícióját használták, és a legtöbb laboratórium az elfogadott standardoknak megfelelően végezte a mikrobiológiai vizsgálatokat. Az EEÖI-ért felelős kórokozók és azok antibiotikum-érzékenységének vizsgálata megfelelő alapot biztosít, hogy a vizsgálatban résztvevő országok urológiai osztályainak patogénjeiről, azok érzékenységéről, az antibiotikum-politikáról megfelelő véleményt formálhassunk. Az EEÖI-k feltérképezésére hasonló volumenű vizsgálat mindeztől nem történt.

Természetesen a vizsgálat során kapott eredmények nem minden esetben reprezentálják teljes mértékben az adott területet, mivel egyes országokban, így hazánkban, Törökországban, Németországban és Oroszországban szignifikánsan több centrum/kórház vett részt, mint más országokban. Általánosságban elmondható, hogy az infektológiai kontroll helyzete jobb azokban a kórházakban, ahol az orvosok ismerik a helyi prevalencia és rezisztencia adatokat. Ennek alapján viszont azokban az országokban, amelyekben a résztvevő centrumok száma alacsony volt, a helyzet a jelen vizsgálatban reprezentált adatokhoz képest kedvezőtlenebb lehet.

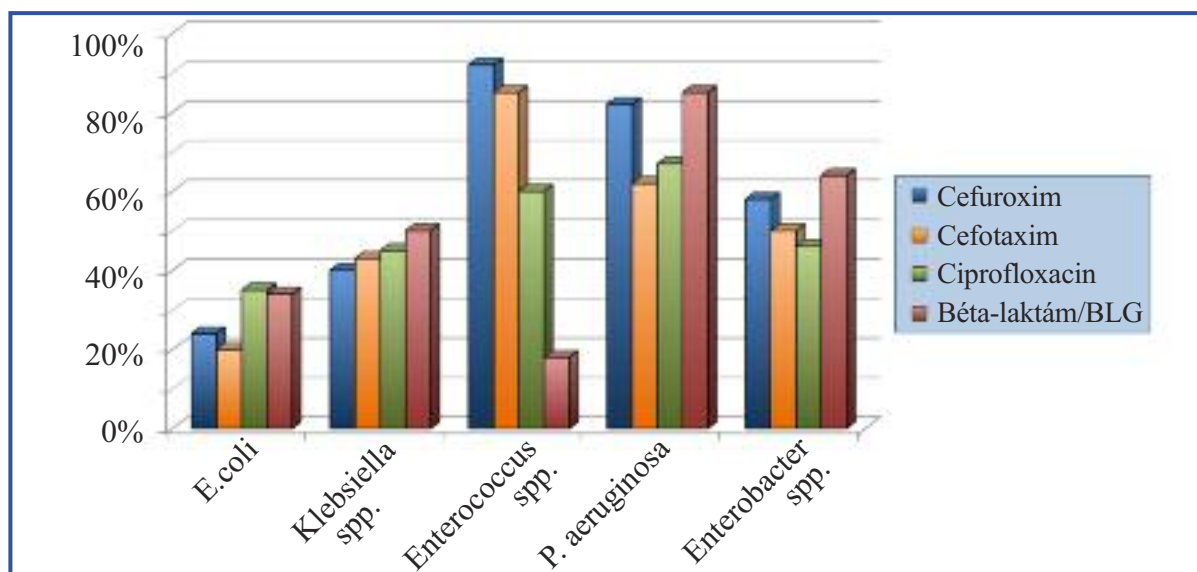
Az EEÖHI rizikófaktorainak elemzése során első helyen az állandó katéter, illetve ennek fenntartási ideje szerepelt, megelőzve az elmúlt évben előforduló infekciókat, a húgyúti obstrukciót, a húgyúti kövességet, az előző 3 hónapban kapott antibiotikum-kezelést, illetve az elmúlt fél évben történt kórházi ápolást. Egyes felmérések szerint húgyúti idegentestek mellett az EEÖHI-k mortalitása is háromszor magasabb [Platt és mtsai, 1982].

Nosocomialis infekció során a kórokozó származhat magától a betegről, a kórházi környezetből, a személyzettől vagy a többi betegről is. A vizsgálati eredmények alapján az egyik legfontosabb megállapítás, hogy az EEÖHI-kat okozó kórokozók eloszlásában, azok érzékenységében és a terápiaként vagy profilaxis céljából alkalmazott antibiotikumok között országonként jelentősek az eltérések. Figyelemre méltó az *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa* és *Candida* törzsek gyakori előfordulása aszimptomatikus bakteriuria és uroszepszis esetén. Az előzőekben említett baktériumok gyakrabban fordulnak elő Európában, mint a többi patogén (*Enterococcus*: 11,6 % vs. 0-9,4%; *Pseudomonas*: 9,3% vs. 0-7,1%; kivéve Afrikában 11,3%) (7.a táblázat), míg a patogének rezisztenciaaránya a keleti régiókban általában magasabb (10. táblázat). A kórokozók megoszlásának tekintetében hasonló eredményeket észlelt Bouza az általa irányított ESGNI-004-vizsgálatban, amely hasonló célból vizsgálta az Európai Uniót [Bouza és mtsai, 2001]. A PEP, illetve PEAP vizsgálatához hasonlóan, a területen szerzett HI-k kórokozóinak antibiotikum-érzékenysége terén szintén regionális különbségekről számoltak be [Kahlmeter, 2003]. Ennek hátterében az egyes országok eltérő antibiotikum-politikája állhat. Néhány országban egyes antibiotikumok szabadon, orvosi felírás nélkül is megvásárolhatók, mindezekon kívül a médián keresztül reklámozás is engedélyezett. Nem egyszer pedig a nem megfelelően képzett személyzet is befolyásoló hatással bír.

Az általunk szervezett PEP és PEAP vizsgálatok eredményei fontos adatokat adnak az egyes urológiai osztályok antibiotikum-felhasználásáról, amely bizonyos mértékben magyarázhatja az eltérő és sokszor figyelmeztető rezisztenciaarányokat is. A vizsgálatban résztvevő osztályok minden alkalommal megkapták eredményeiket, illetve viszonyukat a különböző régiókhoz képest, így lehetőség nyílt a nosocomialis surveillance program megszervezésére.

A rezisztencia tekintetében a legkedvezőtlenebb adatokat az *Enterococcus spp.* (18-92%) és *P. aeruginosa* (62-85%) törzsek tekintetében észleltük (20. ábra). A fenti törzsek leggyakrabban a kórházi ápolások során szelektálódnak mint opportunisták a hosszú ideig tartó, nagyarányú antibiotikum-kezelés következményeként. Egyre növekvő megjelenésük komoly problémát jelent az EEÖI-k tekintetében, és ez a tendencia a surveillance programok és a rendszeres ellenőrzés szükségességére hívja fel a figyelmet.

Az intenzív osztályok kritikus állapotú betegeinek *Candida spp.* fertőzése jól ismert jelenség, de az urológiai osztályok tekintetében ilyen magas előfordulási gyakoriságot korábban nem közöltek. Ennek hátterében részben az állhat, hogy egyre több idősebb betegnél végzünk nagy urológiai sebészeti beavatkozást, és ezek jelentős hányadánál rövidebb vagy hosszabb ideig intenzív osztályos kezelés is szerepel. Mindezek mellett az urológiai beavatkozásokon átesett cukorbetegnek számának növekedése is figyelmet érdemel. Ezt a megfigyelést támasztja alá az a tény is,



20. ábra: A leggyakrabban izolált mikroorganizmusok rezisztenciaaránya a leggyakrabban alkalmazott antibiotikumokkal szemben

hogy a *Candida spp.* egyre gyakrabban igazolódik az uroszepszisek háttérében vagy olyan esetekben, ahol az infekció tekintetében egyszerre több rizikófaktor is jelen van. A *Candida spp.* fertőzések esetén a diagnosztizálás, az érzékenységi vizsgálatok elvégzése idő- és költségigényesebb, mint egyéb baktériumoknál. Az általuk okozott infekció kezelése is több mellékhatással járhat, így joggal aggasztó a számuk növekedése az EEÖHI-k tekintetében. Külön problémát jelent, hogy a candiduria esetén néha nehéz különbséget tenni infekció (kezelés szükséges) és kolonizáció (kezelés nem szükséges) között. Érdemes elgondolkozni azon a tényen, hogy a 8 éves periódus alatt az uroszepszis formájában megnyilvánuló EEÖHI-k száma 8,7%-ról 25,4%-ra emelkedett. Ennek hátterében leginkább a helytelen antibiotikum-politikánk áll.

Eredményeink alátámasztják, hogy az egészségügyi intézmények, ezen belül az urológiai osztályok antibiotikum-felhasználását, annak időtartamát, szükségességét szigorú módon kell ellenőrizni. Ez az egyik leghatékonyabb fegyver az antibiotikumokkal szembeni rezisztenciaarány növekedésének megállításakor, tudatában annak, hogy jelenleg csak nagyon limitált számú új antibiotikum áll fejlesztés alatt.

Az eredmények tükrében a következő kulcskérdéseket fogalmazhatjuk meg: Milyen gyakorlatokat vegyünk át a legjobb adatokkal rendelkező országokból? Milyen változtatások szükségesek azokban az országokban, ahol a kórokozók spektruma és rezisztenciaaránya nem megfelelő?

Kizárólagosan csak mikrobiológiai lelet alapján elindítani egy antibiotikum-kezelést természetesen lehetetlen. Számos esetben empirikusan kell megkezdennünk a terápiát, amelyet a tenyésztés eredményétől függően esetlegesen módosítani kell. Természetesen ez csak akkor lehetséges, ha megelőzőleg a mikrobiológiai vizsgálathoz mintavétel, pl. vizelettenyésztés történt. A PEP, illetve PEAP vizsgálat során kapott eredmények arra mutatnak rá, hogy az empirikus kezelés mindössze az esetek felében állta meg a helyét, így a másik felében a terápiát a tenyésztési eredménynek megfelelően módosítani kellett. Ez is jól tükrözi annak a fontosságát, hogy az uroló-

giai osztályokon mind a profilaxis, mind az ott kialakult húgyúti infekció kezelése, az EEÖHI-t okozó kórokozók folyamatos surveillance-e segítségével történjen. Sajnálatos módon számos intézményben az elvárthoz képest lényegesen kevesebb mintavétel történik. A felmérés eredményei megdöbbentőek voltak. Valahol a mintavétel gyakorisága 5,8 minta/1000 felvett beteg, míg máshol ez az arány elrémisztően alacsonynak, 7 minta/1000 felvett betegnek bizonyult.

A vizsgálat során szinte minden EEÖHI-t klinikailag szignifikánsnak tekintettek, és kezelésben is részesítettek. A legtöbb vizsgálóhelyen a leggyakrabban előforduló kórokozók érzékenységének megfelelő antibiotikum-kezelést indították el. A flurokinolon-kezelés dominanciája a legtöbb országban megfelelt az alacsony rezisztenciaarányoknak, viszont pl. Törökországban annak ellenére, hogy a fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciaarány *E.coli* vonatkozásában meghaladta a 80%-ot, mégis a betegek 29,8%-a részesült fluorokinolon-kezelésben. Figyelemfelkeltő az az adat is, miszerint Magyarországon, Törökországban és Oroszországban a terápiás célból alkalmazott antibiotikumok profilja nagyon hasonló a profilaxisra szántakéhoz. Ezzel szemben Németországban, ahol az *E.coli* fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciája a legkedvezőbb, mindössze a betegek 9%-a kapja profilaktikusan.

A GPIU vizsgálat eredményei alapján bizonyos esetekben eltérést észleltünk az alkalmazott antibiotikum-profilaxis tekintetében az egyes országok, illetve régiók között. A prosztatabiopsziák ciprofloxacin profilaxisának kivételével a négy vezető ország (Németország, Magyarország, Törökország és Oroszország) adatai között különbség mutatkozott. Míg Magyarországon a ciprofloxacin a leggyakrabban alkalmazott profilaxis nyílt, endoszkópos és laparoszkópos műtétek esetében, addig Németországban és Törökországban a II. generációs cefalosporinok, Oroszországban a cefotaxime a legkedveltebb (25. táblázat).

Eredményeink azt mutatják, hogy az EEÖHI-t okozó leggyakoribb mikroorganizmusok, mint pl. *E.coli*, *Klebsiella spp.* és *P. aeruginosa*, az elvárthoz képest magasabb arányban rezisztens a profilaxis céljából alkalmazott antibiotikumokkal szemben (20-85%).

25. táblázat: Profilaxisként leggyakrabban használt antibiotikumok (Németország, Magyarország, Törökország és Oroszország)

Beavatkozás	Németország n=30	Magyarország n=30	Törökország n= 27	Oroszország n=9
Nyílt műtét	II. generációs cefalosporinok (18%)	Ciprofloxacin (10,2%)	II. generációs cefalosporinok (32%)	Cefotaxim (26,5%)
Endoszkópos műtét	Trimethoprim/sulfamethoxazol (21,1%)	Ciprofloxacin (25,8%)	II. generációs cefalosporinok (30,5%)	Cefotaxim (29,8%)
TRUS Bx	Ciprofloxacin (40%)	Ciprofloxacin (32%)	Ciprofloxacin (51%)	Ciprofloxacin (42%)
Laparoszkópos műtét	II. generációs cefalosporinok (18%)	Ciprofloxacin (17%)	II. generációs cefalosporinok (33%)	Cefotaxim (15%)

Figyelemre méltó az az adat is, hogy a nyílt műtétek antibiotikum-profilaxisa, a bizonyítékokon alapuló európai irányelvektől Európában átlagban 58,4%-ban, Dél-Amerikában 67,9%-ban, Ázsiában 81,4%-ban, míg Afrikában 85,7%-ban eltér. Hasonlóképpen figyelemfelkeltő ugyanez a tendencia az egyes intézménytípusoknál (68%-ban egyetemi klinika, 52%-ban oktató kórház, 57%-ban területi kórház és 70%-ban egyéb kórház esetén figyelhető meg eltérés). Az infekciók legmagasabb arányát azokban a régiókban, illetve intézménytípusokban észleltük, ahol az antibiotikum-profilaxist legnagyobb arányban alkalmazták.

Ehhez hasonlóan azokban az országokban, ahol nagyobb arányban fordult elő a rutinszerű, sokszor indokolatlan antibiotikum-profilaxis, ott a rezisztensebb kórokozók aránya is emelkedett (Olaszország, Törökország, Pakisztán, Dél-Korea vs. Svédország, Magyarország, Németország (27. táblázat).

Érdekes, hogy ha összevetjük a profilaxisként leggyakrabban használt és az EAU irányelvei által ajánlott antibiotikumokat a velük szemben kialakult rezisztenciaarányával, azt tapasztaljuk, hogy mind a preferált, mind az EAU irányelvek által javasolt antibiotikumokkal szemben magas a rezisztenciaarány (26. táblázat).

26. táblázat: A leggyakrabban preferált antibiotikumok rezisztenciaaránya specifikus urológiai beavatkozások esetén

Beavatkozás típusa	Profilaxisként választott szer (%)	Az uropatógének rezisztenciaaránya a leggyakrabban alkalmazott profilaktikus antibiotikummal szemben % (EEÖHI-val rendelkező betegek tenyésztési eredménye alapján)	EAU irányelvek által javasolt antibiotikum
Endoszkópos műtét	Ciprofloxacin (17,7)	53,0	TMP/SMX II. v. III. gen. cefalosporinok
	II. gen. cefalosporinok (16,3)	41,0	
	Cefotaxim (10,3)	36,2	
	Nitrofurantoin (8,8)	36,4	
Nyílt műtét	II. gen. cefalosporinok (20,0)	41,0	TMP/SMX II. v. III. gen. cefalosporinok
	Cefotaxim (14,3)	36,8	
	Béta-laktám/BLG (7,9)	40,2	
	Ciprofloxacin (6,4)	43,9	
TRUS Bx	Ciprofloxacin (40,0)	33,3	Fluoro-quinolonok
	Nitrofurantoin (21,0)	46,2	
	TMP/SMX (10,7)	27,8	
Laparoszkópos műtét	II. gen. cefalosporinok (20,0)	44,4	TMP/SMX II. v. III. gen. cefalosporinok
	Cefotaxim (13,5)	33,3	
	Béta-laktám/BLG (9,1)	9,1	
	Ciprofloxacin (7,5)	30,0	

27. táblázat: Antibiotikum-profilaxist leggyakrabban és legritkábban alkalmazó országok listája

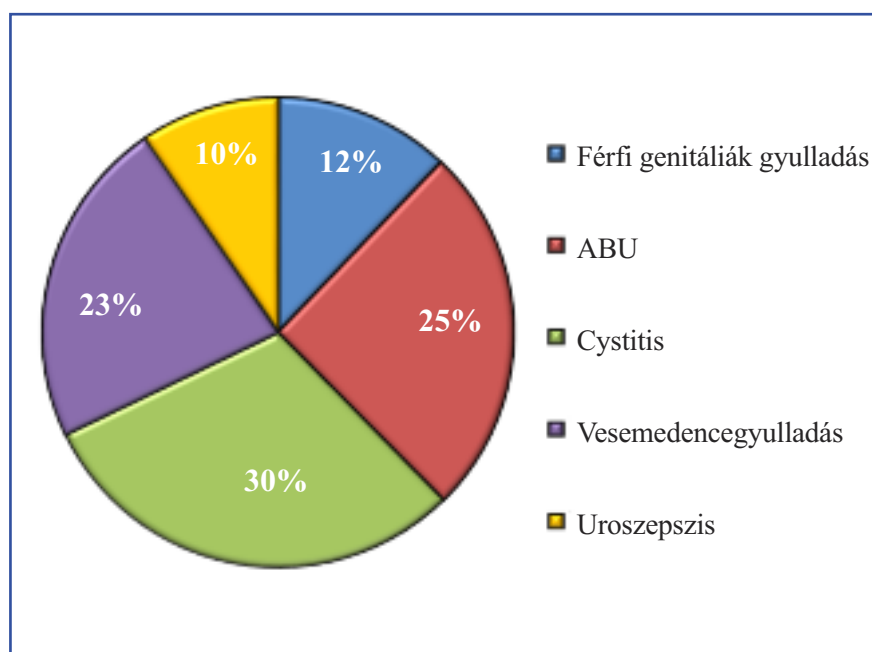
	Országok	Rutinszerű profilaxis-alkalmazás az összes beavatkozás esetén %	HI gyakoriság %	Az összes patogénre vonatkoztatott rezisztenciaarányok a leggyakrabban használt profilaktikus antibiotikumok esetén			
				Béta-laktám/ BLG % (N)	Ciprofloxacin % (N)	Cefuroxim % (N)	Cefotaxim % (N)
Az antibiotikum-profilaxist magas arányban alkalmazó országok	Olaszo.	75,1	15	R: 75,0 (3) S: 25,0 (1)	R: 31,3 (5) I: 6,3 (1) S: 62,5 (10)	R: 12,5 (1) S: 87,5 (7)	R: 9,1 (1) S: 90,9 (10)
	Töröko.	77,4	8	R: 52,8 (19) I: 16,7 (6) S: 30,6 (11)	R: 71,7 (33) I: 33,3 (2) S: 21,7 (10)	R: 53,6 (15) I: 21,4 (6) S: 25,0 (7)	R: 32,4 (35) I: 1,9 (2) S: 59,5 (22)
	Pakisztán	77,6	60	R: 62,5 (15)	R: 81,8 (18) I: 4,5 (1) S: 13,6 (3)	R: 66,7 (10) S: 33,3 (5)	R: 57,9 (11) I: 10,5 (2) S: 31,6 (6)
	Dél- Korea	84,2	17	R: 33,3 (4) I: 8,3 (1) S: 58,3 (7)	R: 64,3 (9) S: 35,7 (5)	R: 33,3 (2) S: 66,7 (4)	R: 50,0 (5) S: 50,0 (5)
Az antibiotikum-profilaxist alacsony arányban alkalmazó országok	Svédó.	41,1	13	R: 33,3 (1) S: 66,7 (2)	R: 18,2 (2) S: 81,8 (9)	R: 61,5 (8) I: 7,7 (1) S: 30,8 (4)	R: 40,0 (4) S: 60,0 (6)
	Magyaró.	41,3	15	R: 29,6 (8) I: 11,1 (3) S: 59,3 (16)	R: 43,4 (53) I: 6,6 (8) S: 50,0 (61)	R: 24,2 (8) I: 6,1 (2) S: 69,7 (23)	R: 16,5 (15) I: 9,9 (9) S: 73,6 (67)
	Németó.	44,8	7	R: 36,5 (42) I: 7,8 (9) S: 55,7 (64)	R: 31,6 (36) I: 6,1 (7) S: 62,3 (71)	R: 29,4 (10) I: 5,9 (2) S: 64,7 (22)	R: 32,4 (35) I: 1,9 (2) S: 65,7 (71)
p-érték				<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Az eredmények azt tükrözik, hogy egyes intézmények, osztályok a nemzetközi irányelvekkel szemben gyakran a saját gyakorlatukat vagy protokolljaikat részesítik előnyben. Ugyanakkor viszont az irányelveknek megfelelő antibiotikumokkal szembeni rezisztencianövekedés felhívja a figyelmet, hogy ezeket az irányelveket rendszeresen felülvizsgálni és szükség szerint módosítani kell. A helyes antibiotikum-profilaxis kiválasztásánál nagy segítséget jelentene az antibiotikum-fogyasztás, illetve az előforduló kórokozók rezisztenciaviszonyainak ismerete, folyamatos monitorozása. A területen kialakult rezisztens törzsek egészségügyi intézményekben való lehetséges terjedése miatt az is fontos, hogy a járóbeteg-ellátásban is tisztában legyenek a helyi ajánlásokkal a húgyúti infekciók kezelése során.

Magyarországra vonatkozó adatok

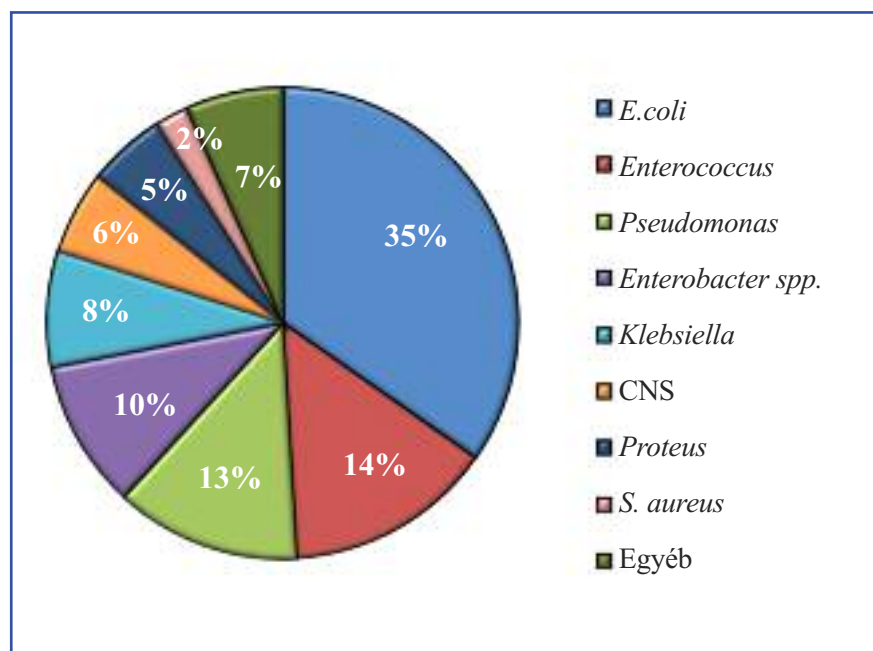
A magyarországi adatokból kiderült, hogy a 2003 és 2010 közötti időszakban az EEÖHI-k legnagyobb számban cystitis (30,2%), illetve ABU formájában (25,5%) nyivánultak meg. Pyelonephritist 22,6%-ban, egyéb kategóriába tartozó infekciókat 12,2%-ban, míg uroszepszist 9,5%-ban észleltünk (21. ábra). Ezek az adatok döntően megfelelnek az európai átlagnak. Az uroszepszis előfordulásában hazánkban is progressziót tapasztaltunk, a kiindulási 6,72%-ról 2010-re 14,24%-ra növekedett. A kórokozók spektruma (22. ábra) (2003-2010 *E.coli* 35,16%, *Enterococcus* 14,52%, *Pseudomonas spp.* 12,9%, *Enterobacter spp.* 10,32%, *Klebsiella spp.* 8,06%, *Proteus spp.* 5,4%) és antibiotikum-érzékenysége európai viszonylatban is kedvező, hiszen pl. a béta-laktám/BLG-val szembeni érzékenység hazánkban volt a legkedvezőbb (61% PEP, PEAP, illetve 8 éves GPIU során átlag 51%). A többi antibiotikum csoportot is vizsgálva az érzékenység megtartásának tekintetében Németországot követően az élen szerepeltünk, különösen a II. (60%

PEP, PEAP, illetve 8 éves GPIU során átlag 61%) és III. generációs (63%, illetve 8 éves GPIU során átlag 66,5%) cefalosporinok, és a TMP/SMX vonatkozásában (59%, illetve 8 éves GPIU során átlag 51,2%). A többi országhoz képest hazánkban nagyobb arányban fordultak elő olyan fertőzések, amelyek



21. ábra: A húgyúti fertőzések klinikai megjelenésének megoszlása

hátterében mikrobiológiai vizsgálatok során igazoltuk a kórokozókat (32% vs. 17-26%). A fenti adatok viszont arra utalnak, hogy a magyar urológiai osztályokon alapvetően helyes, felkészült antibiotikum felhasználás folyik. A résztvevő országok méretéhez képest Magyarország csatlakozott a legtöbb vizsgálat centrummal a PEP,



22. ábra: A húgyúti fertőzések kórokozóinak megoszlása

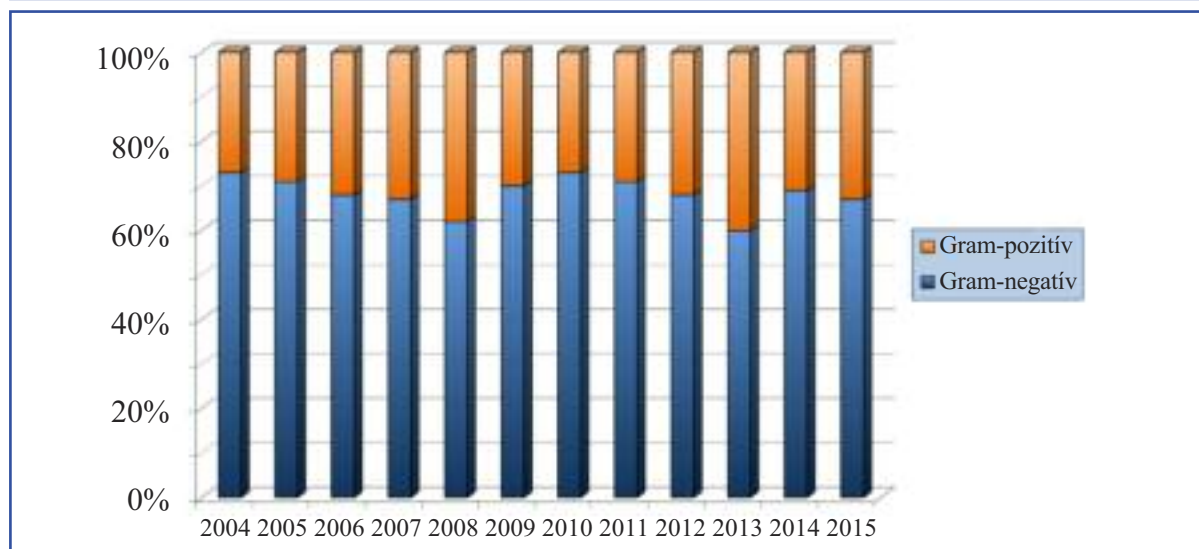
PEAP és GPIU vizsgálatokhoz, amelyből kitűnik, hogy a magyar urológusok között jelen van az antibiotikum-surveillance igénye. A leggyakoribb EEÖHI kórokozó, az *E. coli* tekintetében a cefalosporinok (84% és 88% II. és III. generációs szereknél), illetve TMP/SMX (80%) bizonyult a leghatásosabbnak, míg ez az érzékenység lényegesen gyengébb volt béta-laktám/BLG (69%), illetve ciprofloxacin (69%) esetén (PEP, PEAP vizsgálat). Ennek hátterét jól tükrözik a felmérés során kapott azon adatok, amelyek szerint a magyar urológiai osztályokon a fluorokinolonok a legnépszerűbbek mind az EEÖHI kezelésére, mind a profilaxisra. Az alapellátásban is a fluorokinolonokat alkalmazzák leggyakrabban a húgyúti infekciók empirikus kezelésére. Az eredményeinkkel alátámasztott, felhasználással arányos fluorokinolon rezisztencia-növekedés felhívja a figyelmet arra (8 éves GPIU során átlag rezisztencia ciprofloxacinnal szemben 47,6%, ofloxacinnal szemben 52,3% és a III. generációs levofloxacinnal szemben is már 44,9%), hogy változtatni kell az EEÖHI-k profilaxisán. Szűkíteni kell az indokolatlan (csak irányelv alapján) profilaxisban részesülők arányát (pl. diagnosztikus beavatkozások, tiszta műtétek során), ugyanakkor növelni a mikrobiológiai mintavételek számát. Lehetőség szerint kerülnünk kell a fluorokinolonokat profilaxis esetén, és nagyobb teret kell biztosítani egyéb antibiotikumoknak, mint pl. a fosfomicinnek, a II. generációs cefalosporinoknak és adott esetben a TMP/SMX-nek. A jövőben igyekeznünk kell a fluorokinolon felhasználást visszaszorítani a valóban indokolt esetekre, amely azért is égető feladat, mert ez a jelenlegi *Clostridium difficile* világiárvány egyik fő motorja. Természetesen az antibiotikum-profilaxist a nemzetközi irányelvek és az osztályokon megvalósított surveillance program eredményeihez kell igazítani.

Az uropatogén kórokozók spektrumának és érzékenységének követése osztályunkon

Az izolált kórokozók arányát részletesen a 28. táblázat tartalmazza. A tizenkét éves periódus (2004-2015) alatt a baktériumok spektruma viszonylag állandónak bizonyult. Minden évben a kórokozók közel 2/3-át a Gram-negatív törzsek alkották (60-73%), ugyanakkor a periódus végéig fokozatosan nőtt a Gram-pozitív törzsek aránya (27-33%) (23. ábra). A Gram-negatív kór-

28. táblázat: A nosocomialis uropatogének spektruma az urológiai betegekben (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>E. faecalis</i>
2004	52	5	9	4	4	15
2005	53	4	10	3	2	16
2006	52	5	6	5	2	16
2007	42	6	14	7	1	22
2008	56	3	12	1	1	23
2009	52	4	9	6	1	21
2010	56	8	11	6	2	25
2011	53	6	13	4	3	27
2012	46	8	13	7	2	32
2013	43	8	14	6	2	34
2014	42	14	14	7	5	29
2015	49	6	9	8	3	28



23. ábra: A Gram-negatív és -pozitív kórokozók megoszlása 2004-2015 között

okozók spektrumán belül lényeges változás nem történt. A leggyakoribb kórokozó az *E.coli* volt, amely a kórokozók számának közel felét alkotta (42-56%), majd a periódus végére nyilvánvalóvá vált arányának csökkenése (2011-től 50% alá csökkent), ezzel szemben a Gram-pozitív csoporton belül az *E. faecalis* arányában tapasztaltunk a követési időszak alatt egyértelmű emelkedést (15%-ról 28%-ra).

Az egyes antibiotikumokkal szemben tapasztalt rezisztenciaviszonyok alakulását a 29-37. táblázatok mutatják.

A rezisztenciaarányt az *E.coli* vonatkozásában már 2004-ben is magasnak találtuk (19%) ciprofloxacin esetén, amely 2011-ig tovább növekedett (32%). Az ezt

29. táblázat: A ciprofloxacin rezisztenciaaránya 2004 és 2015 között (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2004	19	NA	NA	100	38
2005	18	NA	NA	100	27
2006	22	NA	NA	97	36
2007	27	NA	NA	100	33
2008	15	34	50	52	14
2009	24	30	38	96	22
2010	22	29	33	47	19
2011	32	26	13	56	15
2012	24	59	44	50	16
2013	22	32	13	NA	5
2014	25	29	19	NA	22
2015	25	50	10	NA	13

NA = nincs adat

30. táblázat: A levofloxacin rezisztenciaaránya 2004 és 2015 között (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2004	0	38
2005	0	40
2006	14	40
2007	12	33
2008	12	17
2009	9	25
2010	0	13
2011	0	15
2012	0	38
2013	NA	5
2014	NA	22
2015	NA	19

NA = nincs adat

követő időszakban a növekedést kismértékű csökkenés váltotta fel (2015-ben 25%). Az adatok alapján elmondható, hogy az *E.coli* ciprofloxacin-rezisztenciája magas, jelenleg is eléri a 25%-ot. A *K. pneumoniae* esetén a rezisztencia 2011-től emelkedett (26%-ról 50%-ra), ami az ESBL törzsek nagyobb előfordulási arányával magyarázható. *P. mirabilis* esetén a legmagasabb arány 50% volt. A követési időszak alatt a *P. aeruginosa* tekintetében csökkenő tendenciát (2015-ben már csak 13%) észleltünk (29. táblázat).

Az *E.coli* levofloxacin rezisztenciája alacsonyabbnak bizonyult (0-14%-ig) a ciprofloxacinnal szemben mért értékekhez képest, míg a *P. aeruginosa* esetén magasabb arányt mértünk (30. táblázat).

31. táblázat: A TMP/SMX rezisztenciaaránya 2004 és 2015 között (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i>
2004	19	13	20	13
2005	19	15	38	24
2006	24	8	27	29
2007	29	4	29	32
2008	26	21	50	33
2009	28	6	33	23
2010	30	16	33	NA
2011	31	22	57	NA
2012	23	63	63	NA
2013	19	28	29	NA
2014	25	14	33	NA
2015	19	36	50	NA

NA = nincs adat

Trimethoprim/sulfamethoxazollal szemben az *E.coli*-nak a ciprofloxacinhoz hasonlóan már a vizsgálat kezdetén is magas (19%) volt a rezisztenciája, és ez a vizsgálati periódus alatt tovább emelkedett 2011-ig (31%), majd ismét javulást mutatott (2015-ben 19%). *K. pneumoniae* esetén ez az arány 4-63% között ingadozott, az utóbbi években itt is emelkedett (2015-ben 36%), míg a *P. mirabilis* és az *E. faecalis* vonatkozásában a rezisztenciaarány szinte az összes évben meghaladta a 20%-ot (31. táblázat).

Az ampicillinnel szemben mért rezisztencia konstansnak mondható a legtöbb kórokozó esetén (*E.coli*: 40-67%, *E. faecalis*: 0-2%, *K. pneumoniae*: 88-100%), míg *P. mirabilis* esetén 20%-ról 40%-ra emelkedett. (32. táblázat).

A béta-laktám/BLG-val szemben mért rezisztencia is szinte közel állandó értéket adott, bár az utolsó évben emelkedés mutatkozott. Az *E.coli* vonatkozásában 35-14% között ingadozott, 2015-ös adataink

32. táblázat: Az ampicillin rezisztenciaaránya 2004 és 2015 között (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i>
2004	57	100	20	0
2005	40	88	25	0
2006	53	100	18	0
2007	48	100	21	2
2008	49	100	50	0
2009	52	100	23	0
2010	67	100	33	0
2011	57	100	38	2
2012	52	100	44	0
2013	45	100	53	1
2014	60	100	52	0
2015	54	100	40	0

Év	<i>E.coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>
2004	23	17	10
2005	14	19	0
2006	28	23	9
2007	18	14	7
2008	26	6	25
2009	19	15	8
2010	17	33	0
2011	23	26	13
2012	15	57	0
2013	14	47	7
2014	35	38	19
2015	28	59	5

33. táblázat: Béta-laktám/BLG rezisztenciaaránya 2004-2015 között (%)

szerint 28%-ra emelkedett, *K. pneumoniae* esetén egyes években elérte vagy meghaladta a 20%-ot, az utolsó évben az 59%-os arányt is elérte, míg *P. mirabilis* esetén általában 10% alatt maradt (33. táblázat).

E.coli esetén a cefalosporinokkal szemben észlelt rezisztencia az összes vizsgált készítményre (cefamandol, ceftriaxon, cefepim) nézve általában nem haladta meg a 9%-ot, *K. pneumoniae* esetén viszont a ceftriaxon iránti rezisztencia 46%-ra nőtt. A követési időszak alatt a legtöbb cefalosporin esetében a 2004-ben észlelt alacsony rezisztenciához (0-4%) képest kissé mértékű, azonban egyértelmű emelkedést figyeltünk meg (7-8%) *E.coli* esetében. *P. mirabilis*

34. táblázat: A cefamandol rezisztenciaaránya 2004 és 2010 között (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>
2004	4	4	0
2005	5	8	13
2006	16	0	18
2007	4	4	21
2008	0	3	0
2009	7	5	8
2010	7	0	0

36. táblázat: A cefepim rezisztenciaaránya 2004 és 2015 között (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2004	1	0	10	15
2005	0	0	0	9
2006	2	0	9	9
2007	2	0	0	0
2008	0	0	0	0
2009	7	0	15	11
2010	8	29	0	13
2011	16	26	0	8
2012	8	40	0	12
2013	NA	33	NA	0
2014	NA	100	NA	7
2015	NA	NA	NA	6

NA = nincs adat

35. táblázat: A ceftriaxon rezisztenciaaránya 2004 és 2015 között (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>
2004	1	0	0
2005	0	4	0
2006	1	0	9
2007	2	0	0
2008	0	0	0
2009	5	0	0
2010	9	29	0
2011	16	26	0
2012	6	57	0
2013	7	32	0
2014	9	24	0
2015	8	46	0

tekintetében a ceftriaxon és cefepim rezisztencia végig alacsony maradt (0-15%), míg a II. generációs cefamandol esetén az arány növekedett (0→21%), majd ismét 0% lett (34-36. táblázat).

Imipenem/cilastatinnal szemben egyedül a *P. aeruginosa*-nál tapasztaltunk rezisztenciát, amely az utánkövetés során 0-27% között ingadozott.

A gentamicinnel szemben a rezisztencia *E.coli*, *K. pneumoniae* tekintetében (<6%) is alacsony volt, végül a *K. pneumoniae* rezisztencia aránya megemelkedett (36%). Érdekes

viszont, hogy *P. aeruginosa* törzseknél a kezdeti magas, 31%-os rezisztenciaarány a vizsgálati periódus alatt tendenciájában egyértelműen csökkent (2015-ben 13%) (37. táblázat).

Vancomycin tekintetében jó hír volt, hogy a hétéves időszak alatt az *E. faecalis*-szal szemben nem észleltünk rezisztenciát (0%).

Az egészségügyi ellátás során szerzett húgyúti fertőzéseket a patogének széles spektruma okozhatja, mint például: bélbaktériumok, a nem fermentáló Gram-negatív pálcák és Gram-pozitív baktériumok. A helyes empirikus kezelés megválasztásánál, mind a lehetséges kórokozókat, mind az illető osztályra jellemző rezisztenciaviszonyokat figyelembe kell venni [Elhanan és mtsai, 1997].

A vizelettraktusból származó, septikaemiát okozó patogének bakteriális spektruma jelentős eltolódást mutat a Gram-negatív baktériumok irányába [Rosenthal, 2002]. Egy 2001-ben végzett vizsgálat szerint a septikaemiát okozó húgyúti fertőzések során a hemokultúrákból 60%-ban *E.coli*, 20%-ban egyéb Gram-negatív és csak a maradék 20%-ban tenyésztett ki valamilyen Gram-pozitív patogén [Rosenthal, 2002].

A vizsgált tizenkét éves periódus alatt a kórokozók spektrumában az első hét évben lényeges eltolódást nem észleltünk, megoszlásuk viszonylag állandó volt, majd a periódus végére fokozatosan nőtt a Gram-pozitív törzsek aránya (33%). A pozitív vizelettenyésztések háttérében az esetek 50%-ában *E.coli* állt, majd a periódus végére ez az arány enyhén csökkent, ezzel szemben a Gram-pozitív csoporton belül az *E. faecalis* 28%-ra nőtt.

Mindezek alapján a súlyos húgyúti infekciók között a domináns patogén továbbra is az *E.coli*. A Gram-pozitív kórokozók esetén észlelt emelkedés (*E. faecalis*) a nemzetközi adatokkal megegyezik, és ezért elsősorban az egyre növekvő számú húgyúti idegentestek a felelősek. A vizsgálati idő alatt az *E.coli* vonatkozásában a TMP/SMX-lal szemben észleltünk egyértelmű rezisztencianövekedést. Érdekes viszont, hogy az egyéb bélbaktériumok vagy akár a *P. aeruginosa* rezisztenciája a vizsgálati periódus alatt csökkent a ciprofloxacín (38→13%), a levofloxacín (38→19%) és a gentamicin (31→13%) vonatkozásában. Az észlelt tendenciát magyarázhatja az a tény is, hogy az uropatogén *E.coli* gyakrabban van jelen a betegek saját flórájában, mint az egyéb bélbaktériumok vagy a *P. aeruginosa*, így rezisztens törzsek is könnyebben selektálódhatnak. Egyéb bélbaktériumok közül kiemelendő a *K. pneumoniae* rezisztenciájának

37. táblázat: A gentamicin rezisztenciaaránya 2004 és 2015 között (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2004	6	0	30	100	31
2005	7	4	38	100	36
2006	4	0	45	100	45
2007	5	4	29	100	33
2008	0	0	25	53	0
2009	4	0	15	100	22
2010	4	24	8	38	0
2011	3	30	0	38	15
2012	1	36	6	53	21
2013	2	21	20	44	5
2014	5	2	14	50	18
2015	6	36	15	50	13

emelkedése a vizsgálati időszak végén, amely ciprofloxacinn, TMP/SMX és ceftriaxon esetében csaknem 36%-ról 50%-ig terjedő szintig nőtt, gentamicin vonatkozásában szintén eléri a 36%-ot, béta-laktám/BLG esetében viszont az 59%-os rezisztenciaarányt is meghaladta. Ezen változások elsősorban a multirezisztens ESBL törzsek utóbbi években egyre fokozódó térhódításának tudhatóak be és komoly aggodalomra adhatnak okot.

Természetesen az a lehetőség is fennáll, hogy az egyes törzsek esetében az alacsonyabb előfordulási arány miatt a számítások nem megbízhatóak [Wagenlehner és mtsai, 2008].

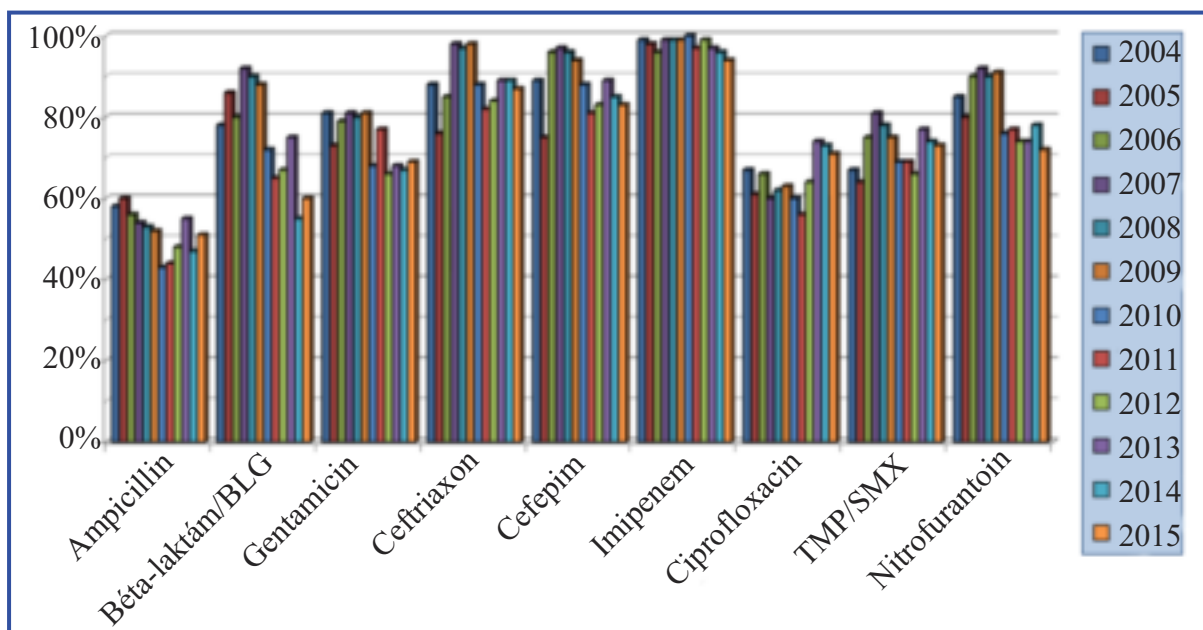
A bélbaktériumok béta-laktám/béta-laktamáz gátló kombinációkkal szembeni növekvő rezisztenciája szintén aggodalomra ad okot, mert a háttérben lévő gátló-rezisztens béta-laktamázok változó mértékben egyéb béta-laktám antibiotikumokkal szemben is kialakíthatnak rezisztenciát. Az *E. coli* és *P. mirabilis* egyik gyakori rezisztencia mechanizmusa a TEM-1, egy plazmid-mediált béta-laktamáz termelése, amely gátló-rezisztens tulajdonságot is hordoz [Stapleton és mtsai, 1995]. A *K. pneumoniae* gyakran hordoz egy másik plazmid-mediált béta-laktamázt, az SHV-1-et, amely gátló-szenzitív. Mindezek magyarázatot adhatnak az ampicillinnel szembeni magas és a béta-laktám/BLG-val szembeni alacsony rezisztenciára [Chaves és mtsai, 2001]. A III. generációs cefalosporinokkal (a Paul-Ehrlich-Society kemoterápiás besorolása) [Scholz és mtsai, 2000] szembeni rezisztencia egy plazmid-kódolt, kiterjesztett spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelésének gyanúját veti fel, amely különösen fontos a *K. pneumoniae* és az *E. coli* vonatkozásában. Egyéb rezisztencia lehetőség, pl. hogy az aminoglikozidokkal és a TMP/SMX-lal kapcsolatos rezisztencia gyakran ugyanazon a plazmidon együtt szállítódik [Patterson, 2000].

Ha a vizsgált időszak alatt igazolt összes kórokozót vesszük alapul, akkor a legkisebb rezisztencia lehetőséget a carbapenemeknél, a cefalosporinoknál és a béta-laktám/BLG-nál észleltük (24. ábra). A Gram-negatívok a legnagyobb érzékenységet a carbapenemekkel, illetve a cefalosporinokkal szemben mutatták (25. ábra). Az *E. coli* leginkább az imipenemre, a gentamicinre és a nitrofurantoinra (38. táblázat) volt érzékeny, míg ez az arány a ciprofloxacinn vonatkozásában 2011-ig fokozatos csökkent, majd ezt követően pedig kissé javult (2004-ben 81%, 2011-ben 69%, 2015-ben 74%). Hasonlóan a fluorokinolonokhoz a trimetoprim/sulfamethoxazol-érzékenység esetén is kezdetben csökkenést, ezt követően pedig stagnálást észleltünk (26. ábra).

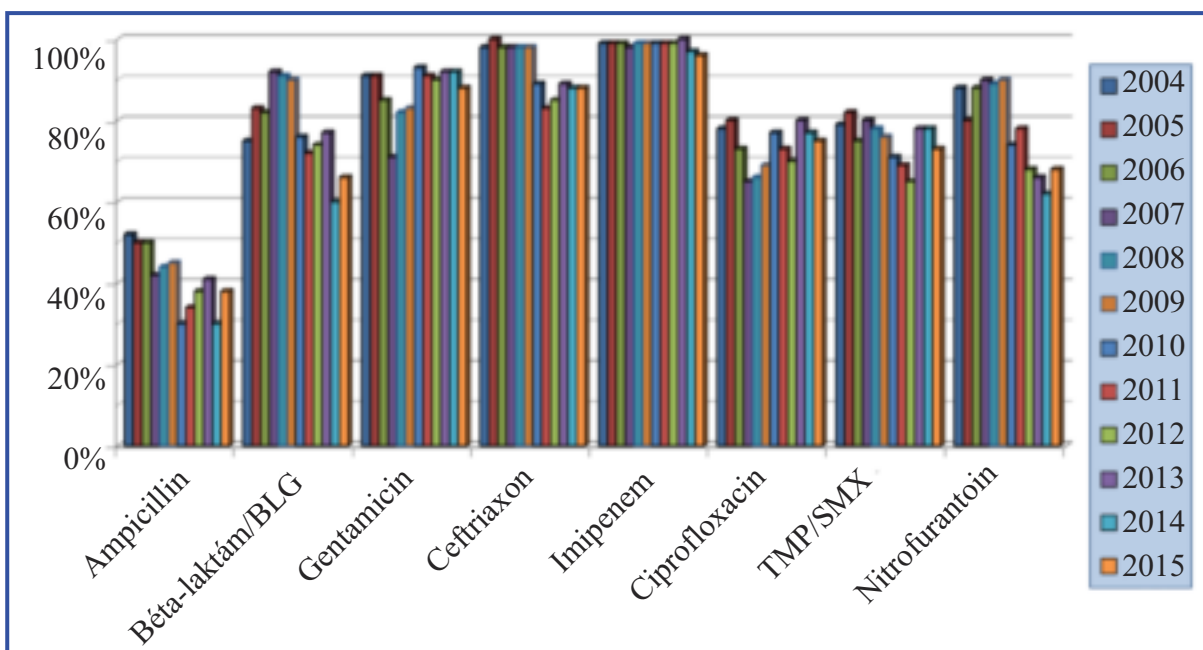
Osztályunk antibiotikum-politikáját évek óta elemezzük és felülbíráljuk, amelyhez elengedhetetlen a kórokozók spektrumának, rezisztencia-viszonyainak követése, valamint az

38. táblázat: A nitrofurantoin rezisztenciaaránya 2004 és 2015 között (%)

Év	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>
2004	2	0
2005	1	5
2006	2	0
2007	2	2
2008	1	0
2009	2	2
2010	1	0
2011	0	0
2012	0	0
2013	1	0
2014	0	0
2015	0	0

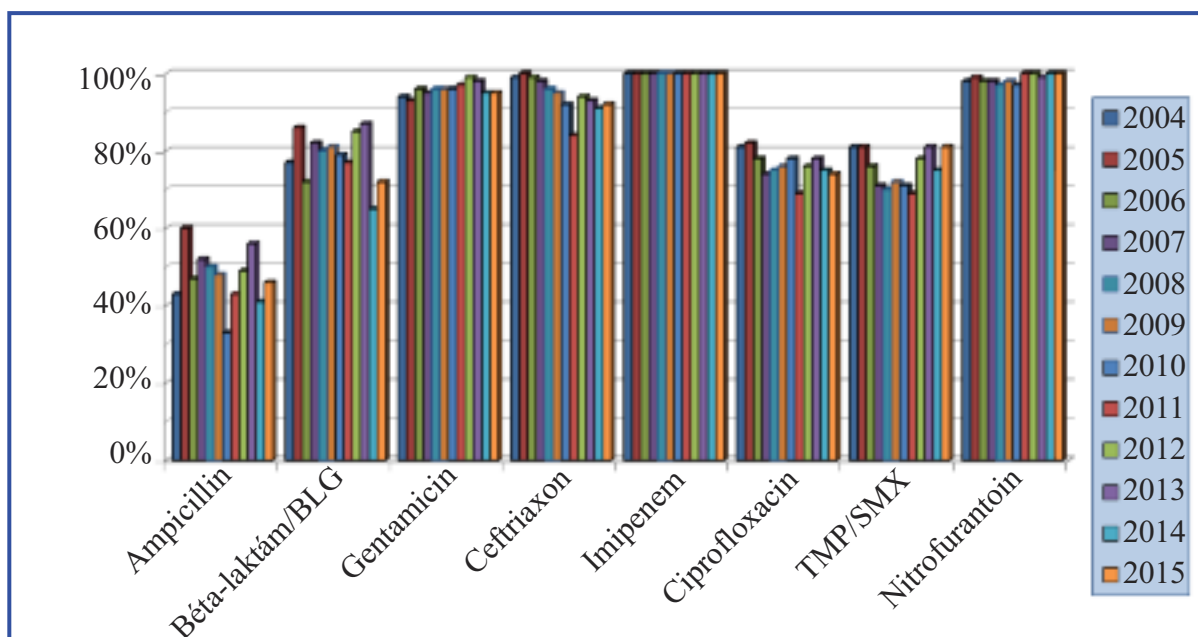


24. ábra: Az összes kórokozó antibiotikum-érzékenysége 2004 és 2015 között



25. ábra: A Gram-negatív kórokozók antibiotikum-érzékenysége 2004 és 2015 között

antibiotikumok felhasználásának monitorozása. Az eredményeink elemzését követően határozzuk meg a következő időszak antibiotikum-politikáját. A hazai HI-kal kapcsolatos irányelvek készítésénél figyelembe kell venni az országos regiszterbe befutó tenyésztési eredményeket, és ezeket össze kell vetni a nemzetközi adatokkal is. Eredményeink megerősítik a nemzetközi és hazai ajánlásokat, amelyek szerint súlyos HI kezdeti empirikus kezelésére széles spektrumú antibiotikum adása javasolt [Grabe és mtsai, 2011]. A rezisztencia adatok alapján előnyt élveznek a III. generációs cefalosporinok, BLG-val kombinált aminopenicillinek, és amennyiben nincs *E.coli* fertőzésre gyanú, úgy a fluorokinolonokat is figyelembe vehetjük. *E.coli* infekció gyanúja esetén a



26. ábra: Az *E.coli* antibiotikum-érzékenysége 2004 és 2015 között

fluorokinolonok empirikusan már nem ajánlottak [Bjerklund Johansen és mtsai, 2011]. Ha két-három napos kezelést követően érdemi javulást nem észlelünk, úgy a kezelésünket *P. aeruginosára* is hatékony antibiotikummal érdemes kiegészíteni pl. carbapemennel, III. generációs cefalosporinnal. Húgyúti idegentestek mellett fellépő HI esetén a várható *E. faecalis* és *P. aeruginosa* miatt a BLG-val kombinált aminopenicillinek, illetve az aminoglikozidok élveznek előnyt. A kezelés megkezdése előtt, amennyiben egy mód van rá, úgy mindenképpen vegyünk mintát a mikrobiológiai vizsgálatokhoz, és lehetőség szerint a húgyúti idegentesteket is cseréljük ki [Hooton és mtsai, 2010]. Empirikus kezelésünket az eredmények birtokában mindig felül kell vizsgálni, és ezt követően céltottan kell folytatni. Amennyiben az infekció nem súlyos, úgy a kezelést lehetőség szerint csak a mikrobiológiai eredmény birtokában kezdjük el. Saját eredményeink is alapul szolgálnak ahhoz, hogy Magyarországon szinte minden urológiai osztályon javasolt az előforduló kórokozók spektrumának és rezisztenciájának követése, az antibiotikum-felhasználás rögzítése, és ezt követően a helyes antibiotikum-politika időszakos módosítása.

Húgyúti idegentestekkel kapcsolatos fertőzésekre vonatkozó vizsgálatok

Kettős-J sztentet viselő betegek húgyúti infekcióra hajlamosító tényezőinek vizsgálata

A vizsgált kettős-J sztentet viselő 56 betegből 32 (57,14%) volt férfi és 24 (42,86%) nő. Átlagéletkoruk 41 (23-83) év volt. 17 betegnek (30,36%) a kórtörténetében nem szerepelt kísérő betegség. Az elzáródás hátterében 29 esetben (51,79%) urológiai daganatos megbetegedés, míg

10 esetben (17,85%) egyéb daganat állt. 7 beteg (12,50%) volt cukorbeteg, míg 3 (5,36%) krónikus veseelégtelenségben szenvedett. A betegek megoszlását nemek és kísérő betegségek szerint az 39. táblázat mutatja be.

39. táblázat: A betegek nemek és kísérő betegségek szerinti megoszlása

Betegcsoport	Férfiak száma N (%)	Nők száma N (%)	Összes beteg N (%)
Kísérő betegség nélküli beteg	10 (58,82)	7 (41,18)	17 (30,36)
Urológiai daganatos beteg	16 (55,17)	13 (44,83)	29 (51,79)
Cukorbeteg	4 (57,14)	3 (42,86)	7 (12,50)
Krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg	2 (66,67)	1 (33,33)	3 (5,35)
Összesen	32 (57,14)	24 (42,86)	56 (100,00)

A sztent felhelyezés indoka 8 esetben (14,29%) előzetes kőzúzás, 6-nál (10,71%) pedig megelőző endoszkópos beavatkozás volt. 42 beteg (75%) uréterelzáródás megoldása során kapott kettős-J sztentet. A sztentfelhelyezés előtt 4 esetben (7,14%) észleltünk pozitív vizelettenyésztést (aszimptomás húgyúti fertőzést), amely a sztent eltávolításkor 15-re (26,78%) emelkedett. A különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0.001$). Ez utóbbi 15 beteg közül 5-nél (33,33%) alakult ki tünetekkel járó húgyúti infekció. Mindegyikük célzott antibiotikumkezelésben részesült. Mindezek ellenére 3 esetben a húgyúti infekció szeptikus állapotba progressiózott. Mindhárom beteg cukorbeteg volt és nő.

Abban a csoportban, ahol a sztenteltávolítás ideje < 30 nap volt, 11,11%-ban (2) alakult ki bakteriuria. Ez az arány 34,21%-ra (13) emelkedett abban az esetben, ha a sztenteket 30 napot követően távolítottuk el. A különbség statisztikailag itt is szignifikáns volt ($p < 0.05$). A sztent 30 napnál rövidebb idejű viselése esetén a katétervégek 16,66%-ban kolonizálódtak valamilyen baktériummal (3), amely arány 30 napon túl viselt sztentek esetén 39,47%-ra (15) emelkedett. Statisztikailag ez a különbség is szignifikánsnak bizonyult ($p < 0.05$) (40. táblázat).

40. táblázat: A pozitív vizelettenyésztés és a sztent viselésének ideje közötti összefüggés

Sztentelés ideje napokban	Esetszám % (N)	Pozitív vizelettenyésztések száma % (N)	p-érték (Khi-négyzet próba)	Pozitív sztenttenyésztések száma % (N)	p-érték (Khi-négyzet próba)
< 30 nap	32,14 (18)	11,11 (2)	$p < 0,05$	16,66 (3)	$p < 0,05$
> 30 nap	68,86 (38)	34,21 (13)		39,47 (15)	

A 41. táblázatban foglaltuk össze a sztent eltávolításakor észlelt pozitív vizelet- és a katétervég tenyésztési eredmények összefüggését a kísérő betegségekkel. Kísérő betegségek je-

lenléte mellett mindig magasabb arányú volt a sztentkolonizáció, illetve a pozitív vizelettenyésztés aránya, de ez a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0.093$; $p = 0.0893$).

41. táblázat: A pozitív vizelet- és a katétervég tenyésztési eredmények összefüggései a kísérő betegségekkel

Betegcsoport	Betegszám	Pozitív vizelet- tenyésztések száma % (N)	Pozitív sztent- tenyésztések száma % (N)
Kísérő betegség nélküli beteg	17	11,76 (2)	17,65 (3)
Urológiai daganatos beteg	29	27,59 (8)	34,48 (10)
Cukorbeteg	7	57,14 (4)	71,42 (5)
Krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg	3	33,33 (1)	33,33 (1)

A 42. táblázatban a fenti összefüggést nemek szerint is különválasztottuk. Minden betegcsoportban a nők esetén magasabb volt a pozitív vizelettenyésztés és a sztent bakteriális kolonizációjának aránya. Ez az arány 50% volt nőknél, míg 9,37% férfiaknál. A különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0.001$). A kísérő betegséggel nem rendelkező betegek bakteriuriája 11,76% (2) szignifikánsan ($p < 0.001$) alacsonyabb volt, mint a kísérő betegségben szenvedőké 33,33% (13). Az utóbbi csoportban a bakteriuria aránya 27,58% (8) daganatos betegség, 57,14% (4) cukorbetegség és 33,33% (1) krónikus veseelégtelenség fennállása esetén.

42. táblázat: A pozitív vizelet- és a katétervégek tenyésztésének összefüggése a nemmel és a kísérőbetegségekkel

Betegcsoport	Betegszám	Pozitív vizelet- tenyésztés % (N)		Pozitív sztent- tenyésztés % (N)	
		férfi	nő	férfi	nő
Kísérő betegség nélküli beteg	17	0	11,76 (2)	0	17,65 (3)
Urológiai daganatos beteg	29	6,90 (2)	20,69 (6)	6,90 (2)	27,59 (8)
Cukorbeteg	7	14,29 (1)	42,86 (3)	28,57 (2)	42,86 (3)
Krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg	3	0	33,33 (1)	0	33,33 (1)

A sztentek kolonizációs aránya magasabb a nőknél 62,50% (15), mint a férfiaknál 12,50% (4). A 43. táblázatban láthatjuk a sztentek eltávolításakor a vizeletből izolált kórokozókat gyakori-

ságuk alapján. A sztentvégekről izolált baktériumok típusa és antibiotikum-érzékenysége hasonlított a vizeletéhez. Ugyanazt a kórokozót 46,67%-ban (7) izoláltuk. A vizeletben leggyakrabban *E.coli* fordult elő, míg a sztenten *E. faecalis*.

Kapott eredményeinket a következő pontokban összesíthetjük:

- Minden betegcsoportban a sztentek kolonizációjának aránya magasabb volt, mint a bakteriuria aránya, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.
- Minden betegcsoportban a pozitív vizelettenyésztés és a sztent bakteriális kolonizációjának aránya magasabb volt nők esetén. Ez az arány 50,0% volt a nőknél, míg 9,37% a férfiaknál ($p < 0.001$). Ennek hátterében részben az anatómiai viszonyokból adódó könnyebb kolonizáció állhat.
- A bakteriuria aránya szignifikánsan alacsonyabb volt szisztémás megbetegedésben nem szenvedő, mint az abban szenvedő betegeknél (11,76% vs. 33,33%, $p < 0.001$).
 - a. A pozitív vizelettenyésztés gyakorisága az alapbetegség nélküli csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt férfiaknál, mint nők esetén ($p < 0.001$).
 - b. A pozitív vizelettenyésztés gyakorisága az urológiai daganatos betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt férfiaknál, mint nőknél ($p = 0.044$).
 - c. Cukorbeteg férfiak és nők között a pozitív vizelettenyésztés gyakoriságában nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget ($p = 0.4292$).
 - d. A krónikus vesebetegek csoportjában az alacsony betegszám miatt nem tudtunk statisztikai számításokat végezni.
 - e. A pozitív sztenttenyésztés gyakorisága az alapbetegség nélküli csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a férfiak körében, mint a nőknél ($p = 0.008$).
 - f. A pozitív sztenttenyésztés gyakorisága az urológiai daganatos betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a férfiaknál, mint a nőknél ($p < 0.05$).
 - g. Cukorbeteg férfiak és nők között a sztentkolonizáció gyakoriságában nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget ($p = 0.4292$).
 - h. Hasonlóan a vizelettenyésztés eredményeihez, a krónikus vesebetegek csoportjában az alacsony betegszám miatt nem tudtunk statisztikai számításokat végezni.

Napjainkban az urológiai beavatkozások során egyre nagyobb arányban használunk uréter-sztenteket, ún. kettős-J katétereket is az állandó katéterek mellett. A velük kapcsolatos infekciókról, hajlamosító tényezőkről, kezelési és megelőzési stratégiáról viszont csak nagyon kevés irodalmi adat áll rendelkezésre [Busscher és mtsai, 1991; Reid és mtsai, 1995; Reid, 1999]. Reid és munkatársai megállapították, hogy a szilikon kettős-J katéterek 90%-a kolonizálódott

43. táblázat: A sztent eltávolításakor a vizeletből izolált kórokozók előfordulási aránya

Vizeletből izolált baktériumok	Esetszám
<i>E. coli</i>	7
<i>E. faecalis</i>	4
<i>P. aeruginosa</i>	2
<i>K. pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus spp.</i>	1

adherens baktériummal, de mindössze 27%-ban tudtak kimutatni klinikailag is megnyilvánuló húgyúti fertőzést [Reid és mtsai, 1992]. Az adherens kórokozók 45%-a alacsony csíraszámú (10^1 - 10^2 /1 cm³), míg 55%-a kis és nagy mikrokolóniájú biofilmekben jelent meg ($>2 \times 10^2$ - 10^7). Az elkülönített organizmusok 77%-a Gram-pozitív coccus, 15%-a Gram-negatív pálca és 8%-a *Candida spp.*-be tartozik. Hagyományos laboratóriumi eljárással rendkívül nehéz a biofilmképződés detektálása. E tényt bizonyította az a tanulmány, amelyben kimutatták, hogy míg a 237 urétersztent 68%-a kolonizált volt, a betegek mindössze 30%-ánál állapítottak meg bakteriuriát [Farsi és mtsai, 1995]. Mindezek alapján a negatív vizelettenyésztés nem zárja ki azt a tényt, hogy maga a sztent kolonizált.

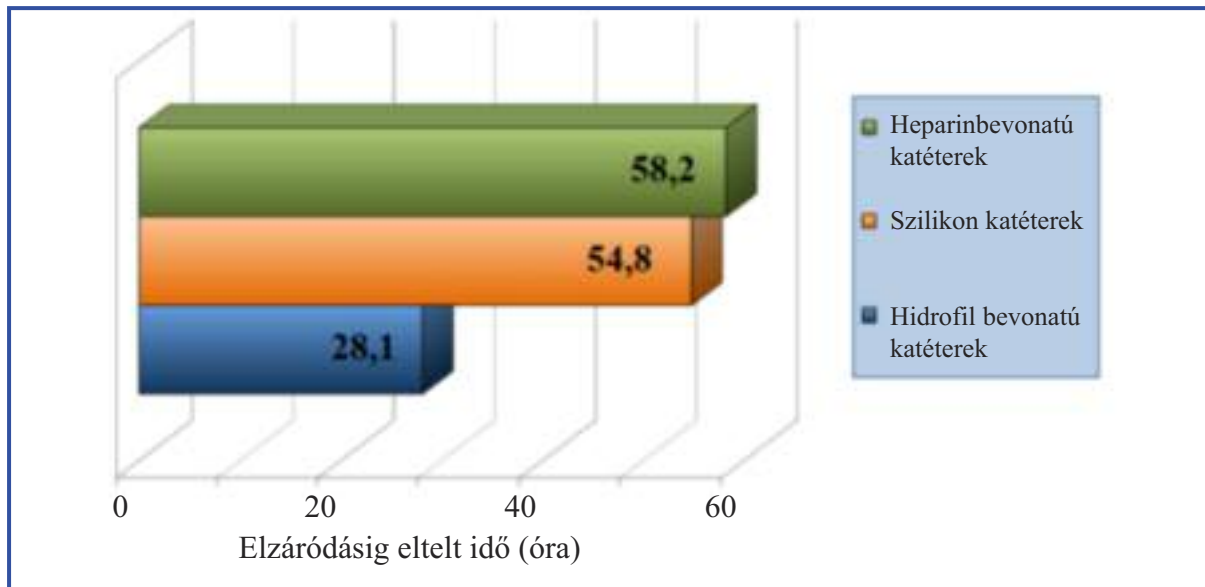
Eredményeink alapján kettős-J katéter viselése esetén posztoperatív bakteriuria, illetve az idegentest kolonizációja szempontjából fokozott rizikótényezőt jelent az idegentest fenntartásának ideje, illetve az egyidejűleg jelenlévő társbetegségek. Az infekció szempontjából magas rizikójú betegeket sokkal szorosabban kell ellenőriznünk a sztent viselése során. Igaz, hogy idegentest jelenléte mellett az aszimptomatikus HI nem kezelendő, mivel csak a rezisztencia kialakulásának veszélyével járhat [Hooton és mtsai, 2010], mégis eredményeink azt igazolják, hogy nőknél súlyos társbetegségek esetén (pl. cukorbetegség) sztent jelenléte mellett az empirikus antibiotikum-kezelés mérlegelendő az esetleges súlyos septicus állapot elkerülése miatt.

Az idegentestek mellett fellépő húgyúti infekciók hazai adatai csak elvétve állnak rendelkezésre, de az európai nagy multicentrikus vizsgálatok eredményei mindenképpen elgondolkodtatóak, mind a helyes antibiotikum-politika, mind a húgyúti idegentestekkel kapcsolatos infekciók megelőzése és kezelése terén.

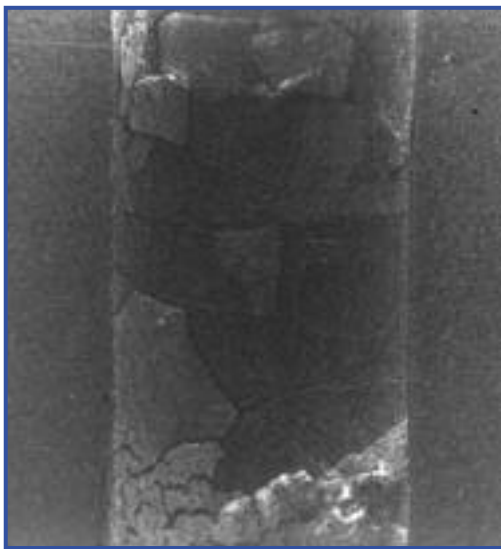
Heparinbevonatú húgyúti sztentekkel kapcsolatos vizsgálatok

Különböző anyagú katéterek inkrusztációjának, biofilmképződésének és az inkrusztáció következtében létrejövő elzáródásának *in vitro* vizsgálata

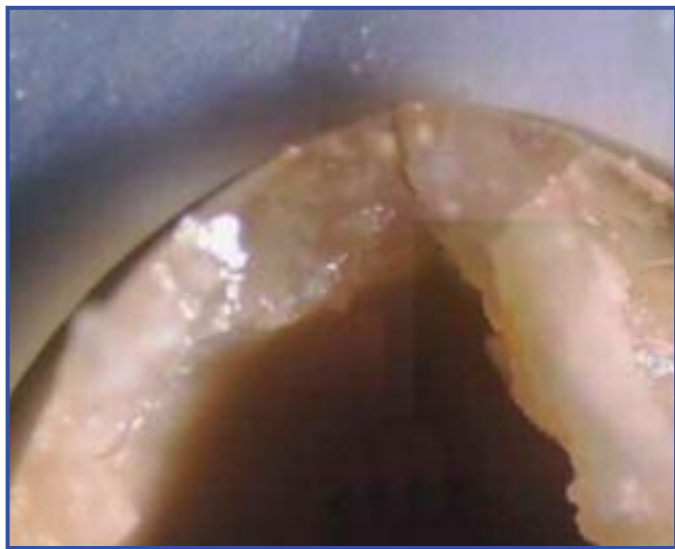
- Mindhárom típusú katéter (hidrofil bevonatú latex, szilikon és heparinnal bevont szilikon) hajlamos az elzáródásra *Proteus mirabilis* infekció esetén.
- Nem volt szignifikáns különbség az elzáródásig eltelt idő tekintetében a szilikon anyagú és a heparinbevonatú katéterek között (27. ábra)
- Ezzel szemben erősen szignifikáns különbség mutatkozott a hidrofil és a heparinbevonatú katéterek között ($p < 0.01$)
- Inkrusztációt csak a hidrofil bevonatú és a szilikon katétereknél lehetett megfigyelni, különösen a katéterek nyílásainál, illetve a ballonjaik körül (28. ábra). A heparinbevonatú katéterek esetén az elzáródást tiszta gél-jellegű anyaggyütemelés okozta (29. ábra).



27. ábra: Szilikon, hidrofil és heparinbevonatú katéterek elzáródásának ideje „katéterezett hólyag” *in vitro* vizsgálata során, *P. mirabilis* infekció esetén



28. ábra: Inkrusztáció REM képe hidrofil bevonatú katéteren



29. ábra: Heparinbevonatú sztentet elzáró gél-jellegű anyag, amely a heparinréteg leválásának a következménye

Az inkrusztáció és a biofilmképződés *in vivo* vizsgálatának eredményei heparinbevonatú urétersztentek és nephrostomiás drének rövidtávú (2-6 hét) viselése esetén

Elektronmikroszkópos vizsgálat során szignifikáns különbséget észleltünk a heparinnal bevonat és a normál poliuretán urétersztentek között mind a biofilmképződés, mind az inkrusztáció tekintetében ($p = 0.0078$). Már két héttel a felhelyezést követően a PUR sztentek felszínén a biofilmképződés mellett megindult az inkrusztáció is (30. ábra). Ezzel ellentétben a heparinnal

bevonat sztentek 6 hét után is inkrusztációtól mentesnek bizonyultak (31. és 32. ábra), míg minden bevonatlan PUR sztent esetében változó mértékű, de szignifikáns kövesedést lehetett igazolni. Hasonlóan nem alakult ki biofilm a heparinbevonatú sztentek felszínén, míg a PUR sztentek 33%-ánál szignifikáns biofilmképződést észleltünk (33. ábra).

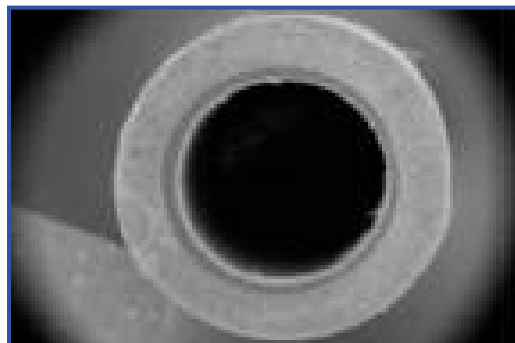
A két nephrostomiás betegnél a heparinbevonatú drének a vizsgálat időtartama alatt (8 hét) nem záródtak el, és a REM vizsgálat csak enyhe inkrusztációt igazolt, míg a bevonatlan drének 2-3 hét alatt elzáródtak.



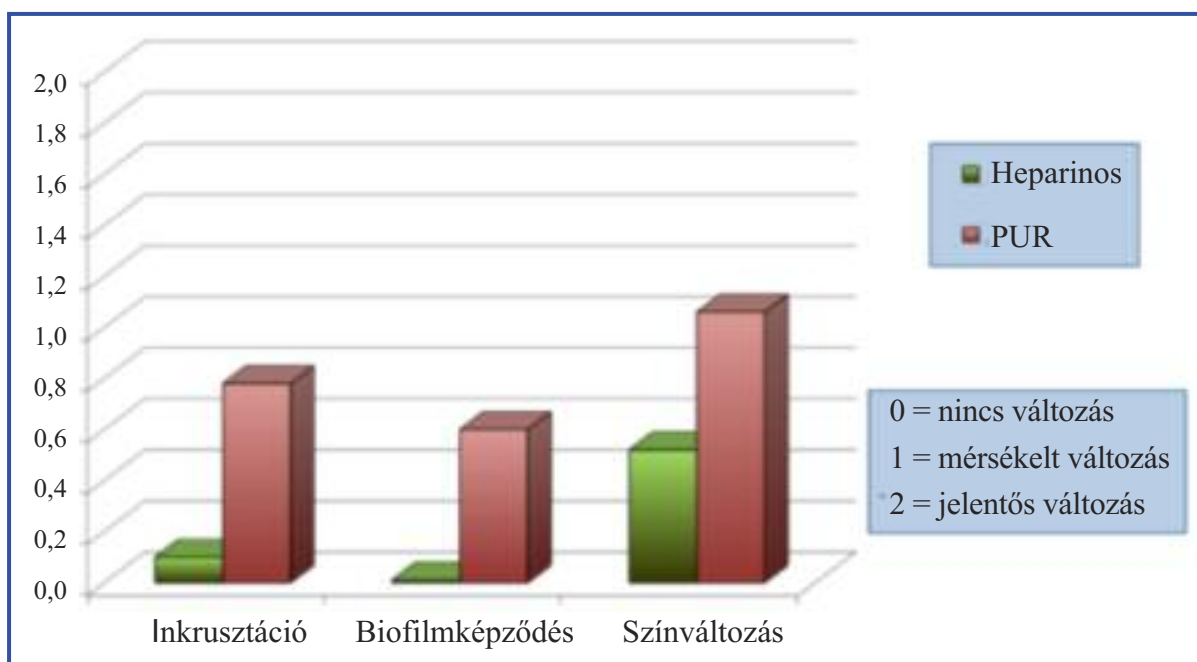
30. ábra: 6 hetes sztent viselést követően kialakult inkrusztáció a sztent különböző területén, különböző metszetekben



31. ábra: Heparinbevonatú sztent REM képe 6 hetes viselést követően



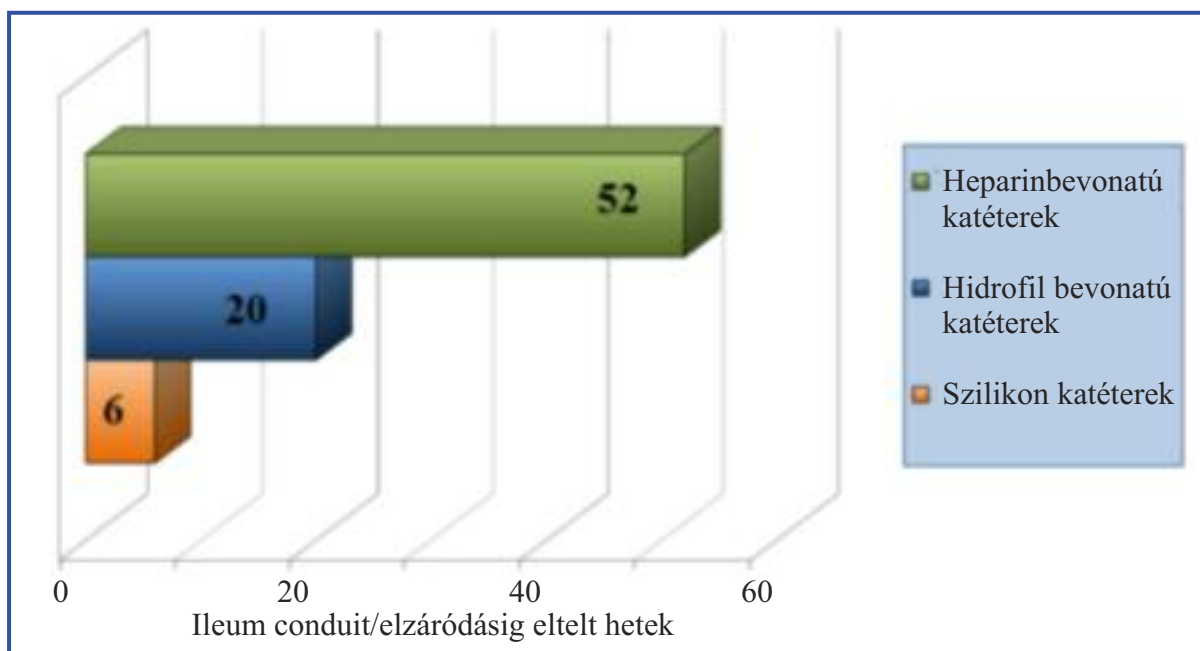
32. ábra: 6 hete fennlévő heparinbevonatú sztent REM képe



33. ábra: Az inkrusztáció, a biofilmképződés és a sztentek (heparinbevonatú, PUR) elszíneződésének mértéke a vizsgált 6 hetes időszak alatt

A heparinnal bevont urétersztentek inkrusztációjának, biofilmképződésének, illetve elzáródásának és a húgyúti infekciók előfordulásának vizsgálata a sztentek tartós (6-12 hónap) viselése esetén

Az 1. csoportba (uréterobstrukció) tartozó 10 betegnél a vizsgálati idő alatt nem észleltünk obstrukcióra utaló ultrahang eltérést, és nem alakult ki szimptomatikus húgyúti infekció sem. Az eltávolítást követően elvégzett elektronmikroszkópos vizsgálat a sztentek 70%-ában semmilyen, míg 30%-ában csak minimális inkrusztációt igazolt. Hasonlóan a 2. csoportba (ileum conduit) sorolt három betegnél sem észleltünk elzáródást a megfigyelés 12 hónapja alatt és a sztentek is átjárhatóak voltak az eltávolítást követően annak ellenére, hogy az idegentestek kifejezett infekciónak voltak kitéve. Ezeknél a betegeknél a megelőző hidrofil bevonatú, illetve szilikon katéterek átlagban 5 hónap alatt elzáródtak (4-7 hónap) (34. ábra).



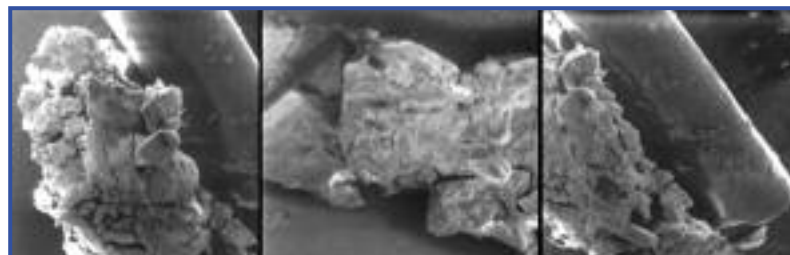
34. ábra: A különböző urétersztentek az ileum conduitokban az elzáródásig eltelt idő függvényében

A heparinnal bevont urétersztentek jelentősen drágábbak a hagyományos sztenteknél. Ha azonban a fenntarthatóság idejét és a cserék gyakoriságának csökkenését is figyelembe vesszük, az összes költség alacsonyabb a heparinos sztenteknél, mint a hagyományosoknál.

Mindezek alapján a heparinnal bevont urológiai idegentestek alkalmazása költséghatékony, mivel erős negatív felületi töltésüknek köszönhetően ellenállnak az inkrusztációnak és a biofilmképződésnek, csökkentve az elzáródás miatti szövődmények, a sürgősségi ellátások és az invazív beavatkozások számát.

A poliuretán és a heparinnal bevont sztentek összehasonlító vizsgálata az inkrusztáció és a biofilmképződés tekintetében olyan betegeknél, akiknél az obstrukció tartós megoldása csak kettős-J katéterrel lehetséges

Az első csoportba tartozó poliuretán anyagú kettős-J sztentek (PUR) fenntartásának átlagos ideje 15 hét volt (4-19 hét között mozgott). A sztentek eltávolításának hátterében leggyakrabban obstrukció (14 esetben, 77,78%), míg 4 alkalommal (22,22%)



35. ábra: A sztent külső felszínének, belső és oldalsó járatainak teljes inkrusztációja következményes elzáródással

szimptomatikus húgyúti infekció állt. PEM vizsgálat során biofilmképződést 77,77 %-ban (14 beteg) észleltünk a sztentek felszínén. A mikrobiológiai vizsgálatok során 66,67%-ban (12 beteg) tenyésztett ki valamilyen mikroorganizmus (44. táblázat). Az inkrusztáció mértéke legkifejezettebb a húgyhólyagba eső részen volt, amelyet az uréter és a vesében elhelyezkedő rész követett (45. táblázat). Több esetben a sztentek belső csatornája és a végek nyílása is teljesen elzáródott (35. ábra).

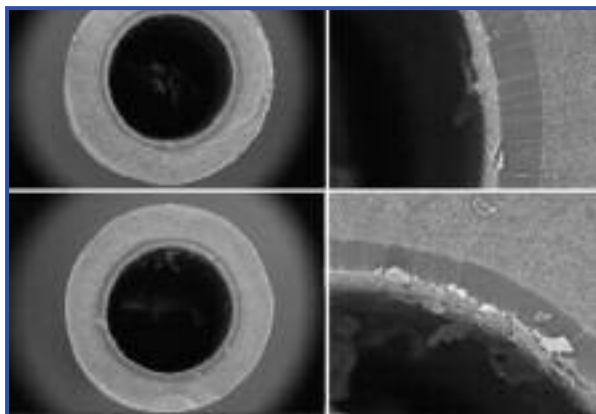
A sztent típusa	Vizsgált sztentek száma	PEM vizsgálat során észlelt biofilm % (N)	Mikrobiológiai vizsgálat során igazolt kórokozók a sztent felszínén % (N)
PUR	18	77,78 (14)	66,67 (12)
Heparinos	13	15,38 (2)	15,38 (2)

44. táblázat: Biofilmképződés és bakteriális kolonizáció mértéke a PUR és a heparinos sztent felszínén

A sztent típusa	Átlagos inkrusztáció a sztentek különböző részein			Összesített átlag inkrusztáció
	Hólyag	Uréter	Vese	
PUR	3,10	2,70	2,40	2,70
Heparinos	0,53	0,38	0,30	0,40

45. táblázat: Inkrusztáció a sztentek különböző részein - összehasonlítás a PUR és a heparinos sztent esetén (a PEM vizsgálatok során meghatározott inkrusztáció mértékének átlaga /lsd. 58. oldal/)

A heparinbevonatú sztentek viselési ideje hosszabb, átlagosan 11 hónap volt (10-13 hónap között változott). Ebben a csoportban sem obstrukció, sem szimptomatikus húgyúti infekció nem alakult ki. Erős szignifikáns különbséget találtunk a biofilmképződés és az inkrusztáció tekintetében a heparinnal bevont és a poliuretán sztentek között (46. táblázat). A heparinos sztentek felszínén 4 esetben észleltünk közepes fokú inkrusztációt (30,77%, grade 1-2) (36. ábra), míg biofilmet 2 alkalommal (15,38%) (44. táblázat). Kórokozókat is kevesebb esetben izoláltunk a



36. ábra: A heparinnal fedett sztenten észlelt enyhe inkrusztáció PEM képe 12 hónapos fenntartást követően

sztent felszínéről ebben a csoportban (15,38%; 2 eset) (47. táblázat) annak ellenére, hogy a vizelettenyésztés 38,46%-ban volt pozitív. Az egyes kórokozók megoszlását a 48. táblázat szemlélteti.

46. táblázat: A biofilmképződés összehasonlítása a két különböző típusú sztent esetén

	Heparinos sztent		PUR-sztent		Összes eset	
	N	%	N	%	N	%
Biofilmtől mentes sztent	11	84,62	4	22,22	15	48,39
PEM vizsgálat során észlelt biofilm	2	15,38	14	77,78	16	51,62
Összesen	13	100,00	18	100,00	31	100,00
Fisher-teszt: $p = 0.001$						

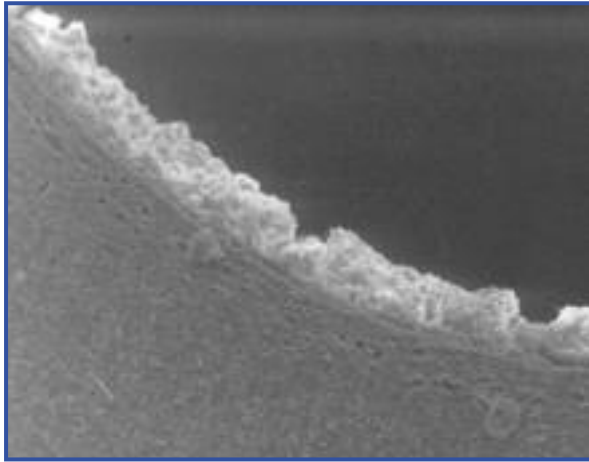
47. táblázat: A sztentrészek tenyésztési eredményeinek összehasonlítása a két különböző anyagú sztent esetén

	Heparinos sztent		PUR-sztent		Összes eset	
	N	%	N	%	N	%
Kórokozómentes sztent	11	84,62	6	33,33	17	54,84
Igazolt kórokozó a sztent felszínén	2	15,38	12	66,67	14	45,16
Összesen	13	100,00	18	100,00	31	100,00
Fisher-teszt: $p = 0.01$						

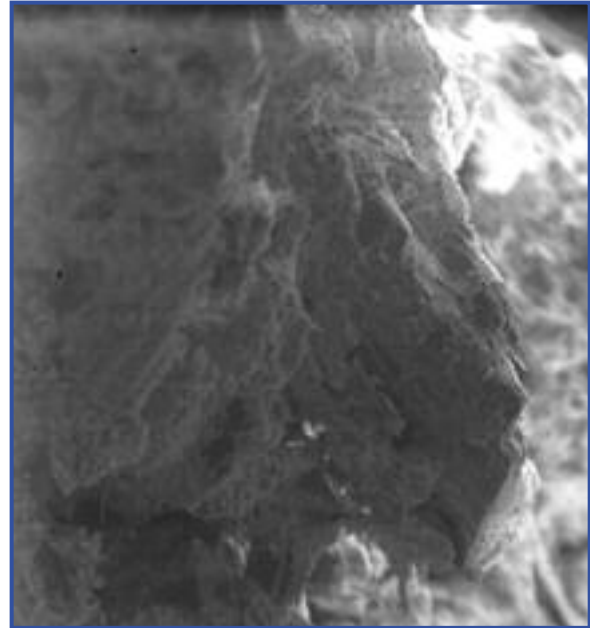
48. táblázat: A sztent felszínéről igazolt kórokozók a két különböző típusú sztent esetén

Igazolt kórokozók	Kórokozókkal kolonizált sztentek száma N (%)		
	Összesen	Poliuretán sztent	Heparinos sztent
<i>Enterococcus spp.</i>	5 (16,13)	4 (22,22)	1 (7,69)
<i>E. coli</i>	4 (12,90)	3 (16,67)	1 (7,69)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (6,45)	2 (11,11)	0 (0)
CNS	2 (6,45)	2 (11,11)	0 (0)
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (3,20)	1 (5,56)	0 (0)

Húgyúti idegentestek mellett a baktériumok egy része a vizeletben szabadon áramlik és szaporodik (ún. „planktonikus” forma), míg másik csoportjuk az idegentest felszínén biofilmet képez. Amikor idegentest mellett a vizelet ureáztermelő baktériummal (pl. *P. mirabilis*) fertőződik, az idegentesten képződő biofilm kifejezetten problémássá válik. Ezek a mikroorganizmusok először kolonizálják a katéter felszínét, majd gyorsan biofilmet képeznek egy kifejezetten adhezív poliszacharid mátrixban (37.a és b ábra).



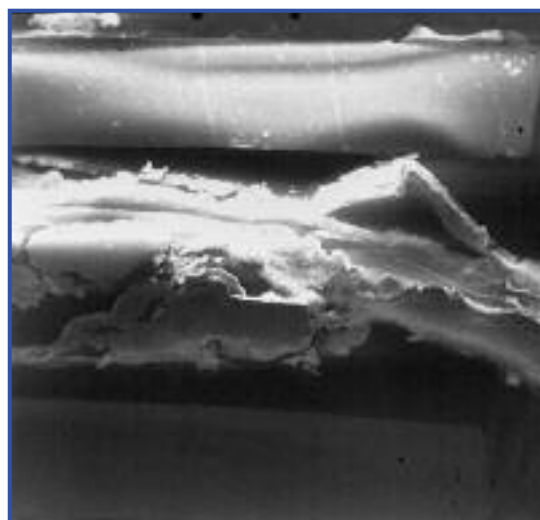
37.a ábra: Biofilmképződés a katéter belső fel-színén (fent)



37.b ábra: Növekvő biofilm a katéter felszínén (jobbra)

Ezek a baktériumok az ureáz enzim segítségével karbamidot bontanak, miközben ammóniát szabadítanak fel, ami megnöveli a vizelet pH-értékét. A *P. mirabilis* ureáz enzime 6-10-szer gyorsabban hidrolizálja a karbamidot, mint más baktériumok ureáz enzime (*M. morganii*, *Providencia stuartii*, *K. pneumoniae*, *Proteus tetteri*, *Proteus vulgaris*). A lúgos környezetben magnézium-ammónium-foszfát kristályok (struvit) és kalcium-foszfát (hidroxiapatit) termelődnek, amelyek megrekednek a sejteket körülvevő organikus mátrixban [Goto és mtsai, 1999; Morris és mtsai, 1999]. Az inkrusztációk progressziója végül elzárja a katétert (35. ábra). Ezen infekciós kövek PEM vizsgálata megerősítette a baktériumsejtek jelenlétét egész szerkezetükben. Hasonlóképpen, Cox és társai PEM tanulmányukban nagy mennyiségű bacillus jelenlétét figyelték meg a katéterek inkrusztációja során, és igazolták, hogy azokat a fertőzés következményeként létrejött kövek eredményezték [Cox és mtsai, 1989]. Bakteriológiai vizsgálatok bizonyították, hogy az inkrusztált katéterek biofilmképződésénél a *P. mirabilis* a legfontosabb ureáztermelő baktérium [Stickler és mtsai, 1995]. Miközben a biofilm mineralizációjának fő hajtóereje az ureáz, kimutatták, hogy a bakteriális poliszacharid tok is szerepet játszik e folyamatban. *In vitro* tanulmányok során rámutattak, hogy a *P. mirabilis* által létrehozott tok olyan gélt alkot, amely stabilizálja a növekvő kristályokat, és hogy a tokból származó tisztított exopoliszacharid képes megkötni a magnéziumot és emellett felgyorsítani a magnézium-ammóni-

um-foszfát kristályok (struvit) kialakulását [Dumanski és mtsai, 1994; McLean és mtsai, 1991]. McLean és társai megfigyelték, hogy ebben a folyamatban az első fázis a szerves anyagok felületre történő lerakódása. Ezt követően lassan struvit kristályok kezdtek kialakulni a kondicionáló filmen. Sejtaggregátumok tapadtak a felszínhez, amelyek növekedés közben mikrokolóniákat alkottak, és végül teljes biofilmmé váltak. Ezután a struvit kristályok már gyorsan növekedtek magában a biofilmmátrixban. Stickler és társai egy katéterizált húgyhólyag egyszerű fizikai modelljét használták arra, hogy a katéterinkrusztáció folyamatát tanulmányozzák [Stickler és mtsai, 1995]. A mineralizálódott biofilm met-szeteinek transzmissziós elektronmikroszkópos felvételein megnövekedett struvit kristályokat lehet látni, amelyek a biofilm testében helyezkedtek el, és azt, hogy azok közvetlenül tapadnak a katéter felületéhez (38. ábra). A sejtek további kolonizációja és növekedése a katéterek és kristályok felületén alkalikus biofilmképződést idéz elő, amely biztosítja a folyamatos inkrusztáció és katéterelzáródás feltételeit.



38. ábra: A katéter felszínén a biofilmben elhelyezkedő struvit kristályok

Összegzőként, a jelenlegi bizonyítékok arra utalnak, hogy a katéter inkrusztációját a következők idézik elő:

- a vizelet fertőzése *P. mirabilis* vagy más ureáztermelő baktérium által
- szerves kondicionáló réteg kialakulása a katéter felszínén
- baktériumsejtek megtapadása a katéteren
- a megtapadt sejtek szaporodása és biofilmközösségek képződése a poliszacharid mátrixon belül
- a vizelet pH-értékének emelkedése és a biofilm kialakulása az ureáz hatására
- kalcium- és magnéziumionok a vizeletből a mátrixba történő vándorlása
- kalcium- és magnézium-ammónium-foszfát kristályok gél által stabilizált kristályosodása

Sajnálatos módon az eddigi próbálkozások (sztentek rendszeres időközökben történő cseréje, a sztentek típusainak, méretének változtatása, forszírozott folyadékbevitel, áfonya dzsúz fogyasztás), amelyek a sztentek elzáródásainak megelőzésére irányultak, nem jártak nagy sikerrel [Capewell és mtsai, 1993]. Mindezek alapján napjaink egyik legégetőbb problémája egy olyan anyag vagy eljárás kifejlesztése, amely megakadályozza a biofilmképződést és az inkrusztációt. Számtalan próbálkozás volt, mint például [Biering-Sorensen, 2002; Kumon, 2000; Kunin és mtsai, 1987; Liedl, 2001; Morris és mtsai, 1997; Stickler és mtsai, 1994; Stickler és mtsai, 1996; Warren, 2001]:

- szabályozható felszabadulású antibiotikum vagy antiszeptikus anyag (minocyclin, rifampicin, gentamicin, nitrofurantoin) felvitele az idegentest felszínére
- nehézfémekkel történő bevonás (pl. ezüst)
- a felület töltésének, víztaszító, illetve vízkötő tulajdonságának változtatása
- önmagában antimikrobás aktivitású vagy adhézióellenes felület létrehozása

1984-ben Hayward és Chapman hemokompatibilis, lipidekkel bevont természetes anyagok használatát javasolták. A vörösvértestek külső felületén található foszforil-kolint (PC) vegyíteték szintetikus polimerekkel, lemásolva a természetben előforduló dipalmitoilfoszfatidilkolin (DPPC) membrán lipidet. A gyógyászati eszközök gyártásában azonban e polimereket gyenge mechanikai tulajdonságuk miatt nem lehet alapanyagnak, csak külső bevonatnak használni. Azt feltételezték, hogy a vízmolekulák képesek szorosan a PC-hoz kötődni, így megakadályozni, hogy fehérjék vagy más anyagok kapcsolatba léphessenek a felülettel. Az ezzel kapcsolatos vizsgálatok bebizonyították, hogy a PC felülettel érintkező fehérjék természetes állapotukban maradnak, míg az alappolimerekkel érintkezve szerkezeti átalakuláson mennek át, amely lehetővé teszi a fehérjék irreverzibilis kötődését kondicionáló film formájában [Stickler és mtsai, 2002].

Stickler *in vitro* vizsgálatai alapján a PC-bevonat nem csökkentette szignifikánsan sem a latex, sem a szilikon felületek inkrusztációját. Azonban a PC-bevonatú szilikon katétereken az inkrusztáció mértéke jelentősen kisebb volt, mint a latex katétereken, és az átlagos katéterelzáródási idő a PC-bevonatú szilikon katéterek esetében szignifikánsan hosszabb volt (64 óra), mint a latex katéterek esetén. A PC-bevonatú urétersztentek *in vivo* vizsgálata során kisebb arányú inkrusztációt és biofilmképződést (36% v. 54%) mutattak ki, mint a bevonat nélküliek esetén [Stickler és mtsai, 2002].

A heparin az erős elektronegativitásának köszönhetően taszítja a sejtés organizmusokat, így kiválóan megfelel bakteriális kolonizációt gátló felületi bevonatnak. 1987-ben Ruggieri vizsgálata során a baktériumok megtapadásának 90%-os csökkenését észlelte heparinnal bevont húgyúti katéterek felületén. [Hildebrandt és mtsai, 1997; Ruggieri és mtsai, 1987].

In vitro, illetve *in vivo* vizsgálatok során elsők között igazoltuk a heparinnal bevont urétersztentek, nephrostomiás katéterek előnyét mind a biofilmképződés, mind az inkrusztáció, mind a következményes húgyúti infekciók tekintetében a bevonat nélküli poliuretán katéterekkel szemben. Elsőként vizsgáltuk ugyanezen sztentek viselkedését *in vivo* körülmények között hosszútávon (1 év), és eredményeink alátámasztják biztonságos fenntartásukat ezen időszak alatt is.

A folyamatos, illetve a megszakított levofloxacin-kezelés hatékonyságának vizsgálata idegentestet viselő betegek esetén

A folyamatos, illetve a megszakított levofloxacin kezelésben részesült betegcsoport között nem találtunk eltérést sem a klinikai, sem a mikrobiológiai gyógyulás terén. A folyamatosan kezelt betegeknél a derékfájdalom 37,50%-ban szűnt meg 1-3 nappal a sztent felhelyezését kö-

vetően, 87,50%-ban 4-10 nap között, míg minden beteg panaszmentes volt a 11-17. nap között (49. táblázat). Hasonló eredményeket kaptunk a megszakított kezelésben részesült betegeknél, nem találtunk szignifikáns eltérést sem a sztent viselésével kapcsolatos panaszok, sem a láz, sem a fehérvérsejtszám alakulása terén (50. és 51. táblázat).

49. táblázat: A derékfájdalom alakulása a folyamatosan, illetve a megszakítottan kezelt betegcsoportban

	Panaszos betegek N (%)	
	A folyamatosan kezelt betegcsoportban	A megszakítottan kezelt betegcsoportban
A sztent felhelyezése előtt	8 (100,00)	15 (93,75) ^a
1-3 nappal a sztent felhelyezését követően	5 (62,50)	8 (50,00) ^b
4-10 nappal a sztent felhelyezését követően	1 (12,50)	2 (12,50) ^c
11-17 nappal a sztent felhelyezését követően	0	1 (6,25) ^d
^a Fisher-teszt: $p = 1$ a két csoport adatainak összehasonlításánál ^b Fisher-teszt: $p = 0.68$ a két csoport adatainak összehasonlításánál ^c Fisher-teszt: $p = 1$ a két csoport adatainak összehasonlításánál ^d Fisher-teszt: $p = 1$ a két csoport adatainak összehasonlításánál		

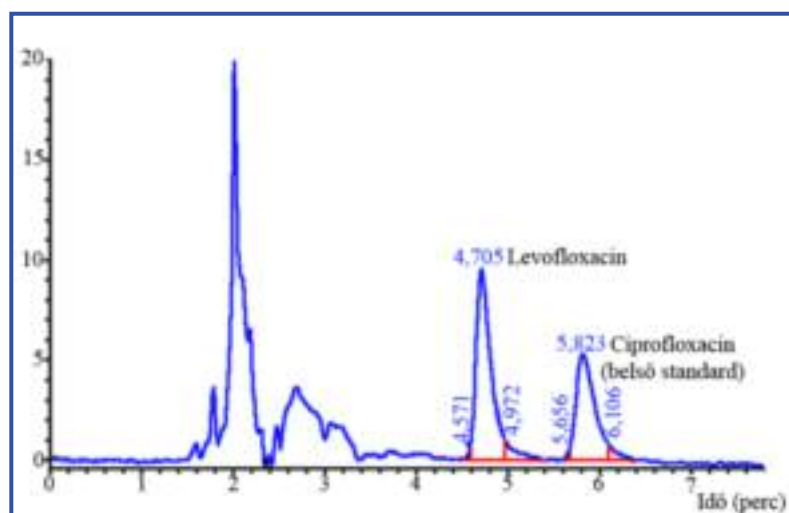
50. táblázat: Irritativ vizelési panaszok alakulása a két betegcsoportban

	Panaszos betegek N (%)	
	A folyamatosan kezelt betegcsoportban	A megszakítottan kezelt betegcsoportban
A sztent felhelyezése előtt	3 (37,50)	3 (18,75) ^a
1-3 nappal a sztent felhelyezését követően	7 (87,50)	12 (75,00) ^b
4-10 nappal a sztent felhelyezését követően	1 (12,50)	2 (12,50) ^c
11-17 nappal a sztent felhelyezését követően	4 (50,00)	7 (43,75) ^d
^a Fisher-teszt: $p = 0.36$ a két csoport adatainak összehasonlításánál ^b Fisher-teszt: $p = 0.63$ a két csoport adatainak összehasonlításánál ^c Fisher-teszt: $p = 1$ a két csoport adatainak összehasonlításánál ^d Fisher-teszt: $p = 1$ a két csoport adatainak összehasonlításánál		

51. táblázat: Fehérvérsejtszám alakulása a két betegcsoportban

	Panaszos betegek G/I (tartomány)	
	A folyamatosan kezelt betegcsoportban	A megszakítottan kezelt betegcsoportban
Átlagos fvs-szám a sztent felhelyezése előtt	11,5 (6-14)	12,77 (6,9-26,7) ^a
Átlagos fvs-szám az obstrukciót véglegesen megszüntető műtét napján	7,5 (4,4-10)	7,37 (3-10) ^b
^a t-teszt p = 0.27 a két csoport adatainak összehasonlításánál		
^b t-teszt p = 0.8 a két csoport adatainak összehasonlításánál		

A HPLC vizsgálatok nem mutattak szignifikáns eltérést a sztent különböző részein (vese, uréter, hólyag) kimutatható antibiotikumszintben sem (39. ábra). A statisztikai számítások alap-

**39. ábra:** A sztent felszínéről leoldott kondicionáló filmréteg HPLC kromatogramja

ján mindkét csoportban szignifikánsan nagyobb mennyiségű levofloxacin kötődik meg a sztent kondicionáló filmrétegében, mint a sztent felszínén ($p = 0.02$) (52. és 53. táblázat). A sztent felszínén kimutatott antibiotikumszint a sztent minden szakaszán, mindkét betegcsoportban meghaladta a leggyakoribb húgyúti kórokozó, az *E.coli* MIC értékét (0,004-0,015mg/l). A kondicionáló filmréteg antibiotikum szintje ezenkívül elérte a *P. aeruginosa* (0,25-1mg/l), az *E. fae-*

52. táblázat: Átlagos levofloxacin-koncentráció (µg/ml) a sztent kondicionáló filmrétegében, illetve a sztent felszínén a folyamatosan kezelt betegcsoportban (napi 500mg levofloxacin)

Betegszám	Átlagos kezelési idő (nap)	Kondicionáló film- réteg (µg/ml)	Sztent felszín (µg/ml)
12	20 (19-22)	0,724	0,132 ^a

^a páros t-teszt p = 0.022

53. táblázat: Átlagos levofloxacin-koncentráció ($\mu\text{g/ml}$) a sztent kondicionáló filmrétegében, illetve a sztent felszínén a megszakítottan kezelt betegcsoportban (napi 500mg levofloxacin)

Betegszám	Átlagos kezelési idő (nap)	Kondicionáló film-réteg ($\mu\text{g/ml}$)	Sztent felszín ($\mu\text{g/ml}$)
12	7	0,237	0,098 ^a

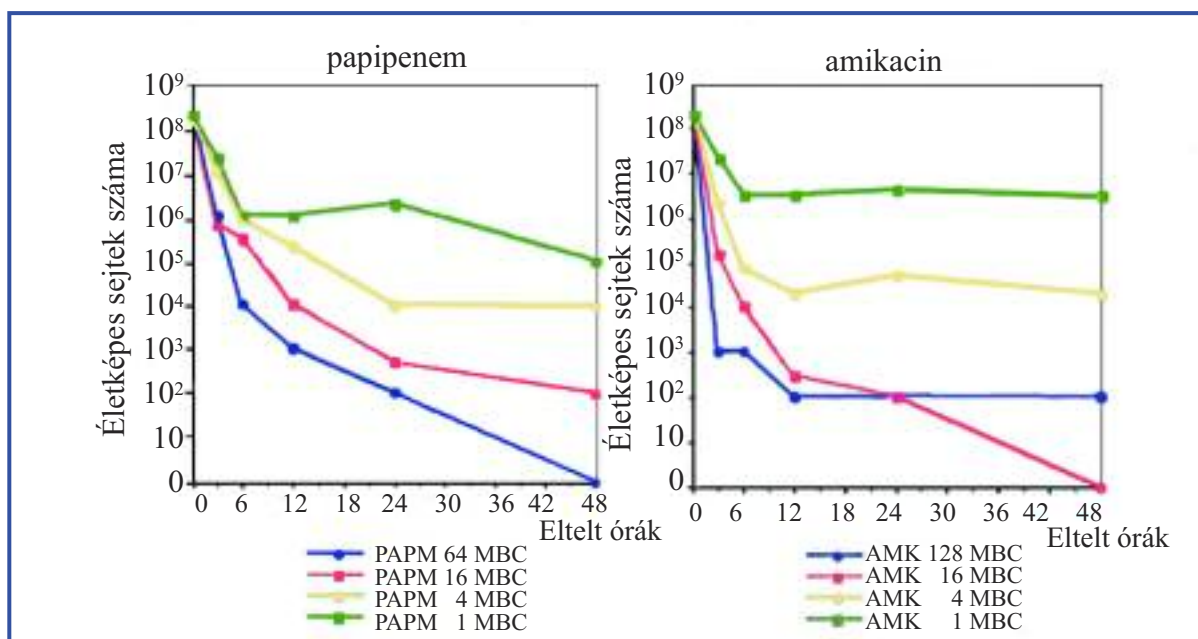
^apáros t-teszt $p = 0.022$

calis (0,25-2mg/l) és a *S. aureus* (0,12-0,5mg/l) MIC értékét az esetek 41,6%, 25% és 66,6%-ban. PEM vizsgálat során a sztentek felszínén biofilmet nem találtunk és kórokozót sem tudtunk izolálni róluk.

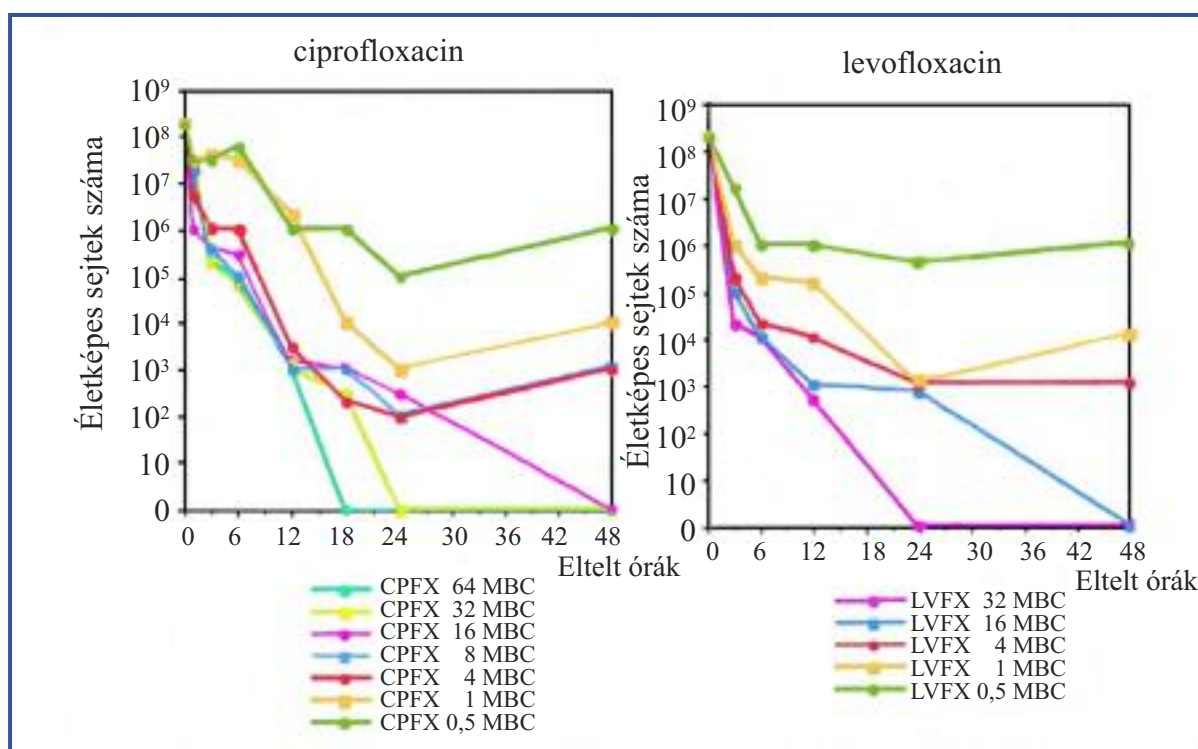
Mindezekon kívül a két csoport között a korai, illetve a késői mikrobiológiai gyógyulási arány terén sem igazolódott különbség.

Klinikai megfigyelések azt bizonyították, hogy a húgyúti idegentestek felszínén a biofilmben a baktériumok képesek túlélni a mikrobiológiai vizsgálatok eredményei alapján indított antibiotikum-kezelést. Egy *in vitro* kísérletben Nickel és munkatársai kimutatták, hogy a *P. aeruginosa* törzsei a katéter felszínén biofilmet képezve, ellenállóvá váltak tobramycinnel, amikacinnal, ceftazidimmal, ciprofloxacinnal és meropenemmel szemben [Nickel és mtsai, 1985; Nickel és mtsai, 1985/2]. Az antibiotikum-kezelés mellett kialakult biofilm nagyon lassan, körülbelül 0,2-0,3 cm/óra sebességgel terjedt a katéter felületén. A legtöbb kutató álláspontja szerint az antibiotikumok csak lassítani tudják a biofilmképződést a planktonikus védtelen baktériumok eliminálásával, metabolikus aktivitásuk csökkentésével, illetve megállításával. Az antibiotikum-kezelés elsősorban csak a „fiatal” biofilmek (>24 óra) esetén járhat eredménnyel [Reid és mtsai, 2001]. Ha a biofilm már rögzült, a fertőzés eredményes kezelése érdekében az idegentestet kell eltávolítani.

Goto és munkatársai *in vitro* modelleken vizsgálták a *P. aeruginosa* biofilmképző képességét különböző antibiotikumok, különböző baktericid koncentrációja mellett mind egyesével, mind makrolid kombinációval kiegészítve [Goto és mtsai, 1999/2]. Eredményeik azt igazolták, hogy a béta-laktám antibiotikumok és az aminoglikozidok képesek megelőzni a „fiatal” biofilmek kialakulását és növekedését. A papipenem erősebb aktivitást mutatott a *P. aeruginosa* biofilmképzésével szemben, mint a piperacillin és ceftazidim. Az amikacin minimális baktericid koncentrációjának (MBC) 128-szorosa hasonló baktericid aktivitást eredményezett, mint a papipenem esetében a 64-szeres MBC, jelezve a „fiatal” biofilmekkel szembeni kiváló hatékonyságát (40. ábra) [Goto és mtsai, 1999/2]. A béta-laktám antibiotikumok elsősorban a növekedésben lévő biofilmek képződését, illetve terjedését gátolhatják meg. Ezzel szemben Goto *in vitro* vizsgálatai is megerősítették azt a tényt, hogy a fluorokinolonok (pl. ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacinnal) jó penetrációs képességgel rendelkeznek, így hatékonyak mind a „fiatal”, mind az „idősebb” biofilmek esetén, sőt, az antibiotikum-kezelés abbahagyása után, még sokszor 1-2 hétig is kimutathatók a biofilmben (41. ábra) [Goto és mtsai, 1999/2; Nickel és mtsai, 1992/2; Reid és mtsai, 2001].



40. ábra: A papipenem és az amikacin „Time-kill curves”-je a *P. aeruginosa* által képzett biofilm esetén [Goto T., Nakame Y., Nishida M., Ohi Y. Bacterial biofilms and catheters in experimental urinary tract infection. *Int. J. Antimic. Agents* 1999; 11: 227-231.]



41. ábra: A ciprofloxacin és levofloxacin „Time-kill curves”-je a *P. aeruginosa* által képzett biofilm esetén [Goto T., Nakame Y., Nishida M., Ohi Y. Bacterial biofilms and catheters in experimental urinary tract infection. *Int. J. Antimic. Agents* 1999; 11: 227-231.]

Egy másik kísérlete során arra mutatott rá, hogy a trimethoprim/sulfamethoxazol és a tobramycin, a fluorokinolonokhoz képest kevésbé hatásos a biofilmképződés gátlása terén [Goto és mtsai, 1999; Goto és mtsai, 1999/2]. Wollin és Reid *in vivo* és *in vitro* vizsgálataiban azt igazolta, hogy a ciprofloxacin és az ofloxacin a vizeletben gyorsan elért magas koncentrációt követően képes behatolni az idegentest kondicionáló filmrétegébe, valamint annak felületére, és már igen kis koncentráció esetén ($> 1 \text{ ng/ml/cm}$ idegentest) is jelentősen csökkenti a bakteriális megtapadást (54. táblázat) [Liedl, 2001; Reid és mtsai, 2000; Reid és mtsai, 2001; Wollin és mtsai, 1998]. Más vizsgálatok is megerősítették, hogy mind a ciprofloxacin, mind az ofloxacin képes rövid ideig megakadályozni a mikroorganizmusok adhézióját és a következményes biofilmképződést [Nickel és mtsai, 1992/2; Shigeta és mtsai, 1997]. A húgyúti idegentestek esetén gyakrabban találkozunk Gram-pozitív kórokozókka (*Enterococcus spp.* 10-20%), így a terápia kiválasztásánál ezt is mérlegelnünk kell (levofloxacin, béta-laktám/BLG).

54. táblázat: A ciprofloxacin és az ofloxacin abszorpciós képessége a sztent kondicionáló filmrétegébe, illetve a sztent felszínére az irodalmi adatok alapján

Antibiotikum	Kondicionáló filmréteg ($\mu\text{g/ml}$)	Sztent felszín ($\mu\text{g/ml}$)
ciprofloxacin		
Wollin vizsgálatai alapján	0,99	0,27
Reid vizsgálatai alapján	0,89	0,22
ofloxacin		
Wollin vizsgálatai alapján	0,34	0,12
Reid vizsgálatai alapján	0,31	0,12
a ciprofloxacinszint a terápia megszakítását követő 10-14 nappal (Wollin adatai)	0,001	0,002
az ofloxacinszint a terápia megszakítását követő 10-14 nappal (Wollin adatai)	0,093	0,059

Vizsgálatunk során elsőként igazoltuk, hogy a levofloxacin is képes megkötődni a sztent kondicionáló filmrétegében és a sztent felszínén. Elsőként hasonlítottuk össze a folyamatos, illetve a megszakított antibiotikum-kezelés hatékonyságát olyan betegeknél, akiknél az obstrukció következtében kialakult húgyúti infekció miatt sztentfelhelyezésre kényszerültünk. Eredményeink azt igazolják, hogy a levofloxacin a ciprofloxacinhoz hasonló, az ofloxacint meghaladó antibiotikum-koncentrációt ér el a kondicionáló filmrétegben és a sztent felszínén. A kezelés megszakítását követően viszont a levofloxacin sokkal lassabban eliminálódik, ennél fogva hosszabb ideig biztosít védelmet a kolonizációval szemben. A levofloxacin, mint III. generációs fluorokinolon előnyös választás az idegentestek mellett fellépő húgyúti infekciónál, mivel jó ab-

szorpciós képessége mellett szélesebb antibakteriális spektrummal is rendelkezik (Gram-pozitív kórokozók, pl. *E. faecalis*) a II. generációs fluorokinolonokhoz (ofloxacin, ciprofloxacin) képest. Vizsgálati eredményeink alátámasztják azt a feltevést, hogy kettős-J katéter mellett a folyamatos antibiotikum-kezelés nem jár előnnyel a megszakított, vagy az ún. „pulse” terápiával szemben, csökkentve ezáltal a rezisztencia kialakulásának esélyét.

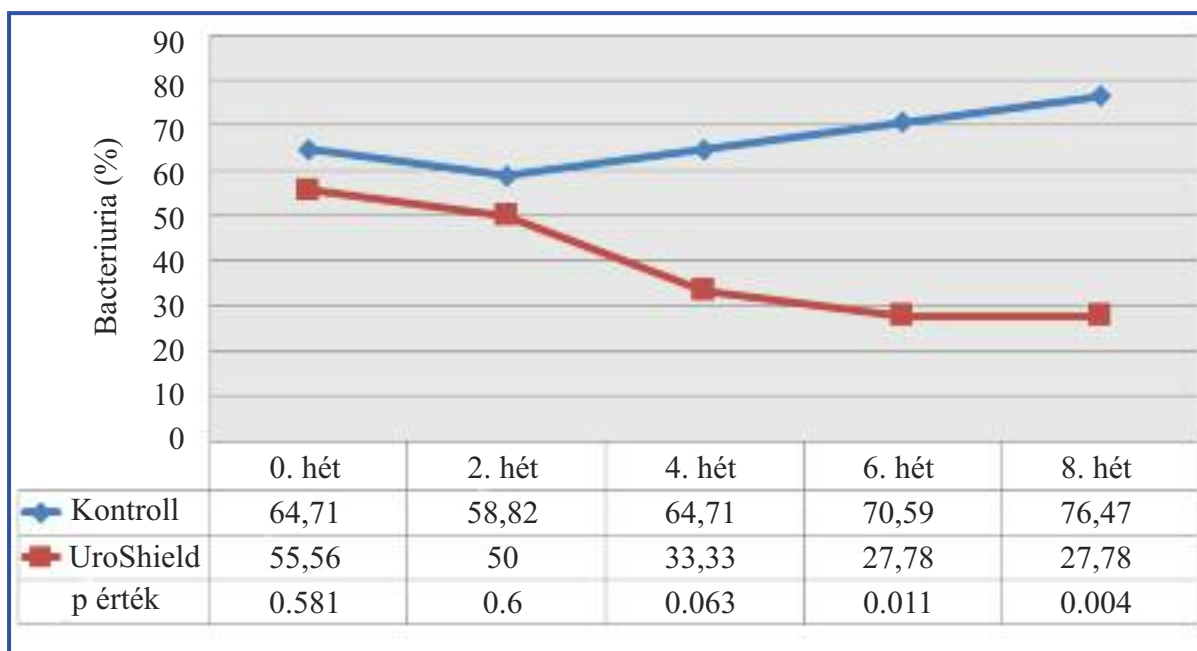
Alacsony energiájú akusztikus hullámokat kibocsátó eszköz hatékonyságának vizsgálata katéterviselők esetén

A vizsgálatban résztvevő betegek adatait a 55. táblázat tartalmazza. Az UroShield eszközt viselő csoportban az átlagos életkor 75 év volt, míg a kontrollcsoportban 77 év. A nemek közötti megoszlás (UroShield csoport: 4 nő/14 férfi, kontrollcsoport: 4 nő/13 férfi) és a katéterviselés indikációja között sem volt lényeges eltérés a két csoport között (prosztatarák: 6/6, BPH: 7/6, vizeletinkontinencia: 3/3, vezikoureterális reflux: 2/2). A vizsgálat ideje alatt tünetekkel járó húgyúti fertőzést egyik csoportban sem észleltünk, és nem volt szükség antibiotikum-kezelés elindítására sem. A katéter idő előtti eltávolítása a kontrollcsoportban három, az UroShield csoportban kettő alkalommal történt. Az UroShield csoportban 1 esetben a katéter vezetési zavar (retenció), 1 esetben véres vizelet miatt, a kontrollcsoportban 1 esetben véres vizelet, 1 esetben elakadás és 1 esetben ballon hiba miatt kényszerültünk erre. A fentiekén kívül egyéb nem kívánatos eseményt egyik csoportban sem észleltünk.

55. táblázat: A betegek jellemzői

	UroShield csoport	Kontrollcsoport
Betegek száma	18	17
Átlagos életkor (min-max. érték)	75,61 (56-89)	76,53 (56-89)
Nő/Férfi	4/14	4/13
A katéterviselés oka		
Prosztatarák	6	6
BPH	7	6
Vizeletinkontinencia	3	3
Vezikoureterális reflux	2	2

Szignifikáns bakteriuria a 8. hétre az UroShield csoportban 5 (27,78%), míg a kontrollcsoportban 13 esetben (76,74%) alakult ki ($p = 0.004$). A szignifikáns bakteriuria alakulását a nyolc hét alatt az 42. ábra szemlélteti. Az UroShield eszközt viselők között a nyolcadik héten egy betegnél észleltünk *P. aeruginosa*-t (5,56%), szemben a kontrollcsoportban észlelt 29,41%-os aránnyal ($p = 0.006$). Szignifikáns *K. pneumoniae* és *P. mirabilis* bakteriuriát a kontrollcsoport-



42. ábra: A szignifikáns bakteriuria alakulása a 8 hét alatt

ban 2-2 betegnél (11,76%), míg az UroShield csoportban szintén 2 (11,11%) esetben *K. pneumoniae*-t és 1 betegnél (5,56%) *P. mirabilis*-t észleltünk. Mindezek mellett a szignifikáns *E.coli* bakteriuria is 50%-kal volt magasabb a kontrollcsoportban ($p = 0.51$) (56. táblázat).

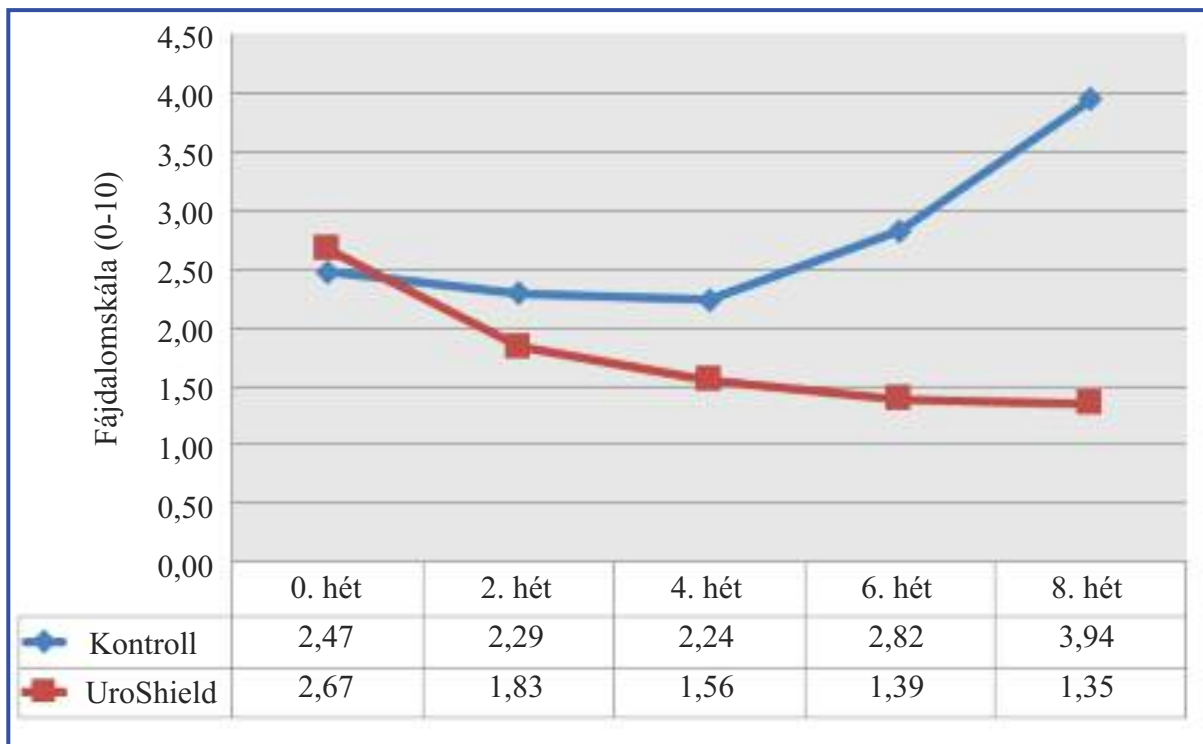
56. táblázat: A 8. héten észlelt változók

8. héten észlelt változók	UroShield csoport 18	Kontroll-csoport 17	Khi négyzet próba
Bacteriuria ($>10^5$) összes	5 (27,78%)	13 (76,47%)	$p = 0.004$
<i>P. aeruginosa</i>	1 (5,56%)	5 (29,41%)	$p = 0.006$
<i>E. faecalis</i>	0 (-)	2 (11,76%)	$p = 0.133$
<i>E.coli</i>	1 (5,56%)	2 (11,76%)	$p = 0.51$
<i>P. mirabilis</i>	1 (5,56%)	2 (11,76%)	$p = 0.51$
<i>K. pneumoniae</i>	2 (11,11%)	2 (11,76%)	$p = 0.51$

A katéterviseléssel kapcsolatos tünetek a kérdőív alapján a kiindulási értékhez képest átlagban 1,31 ponttal javultak az UroShield, míg 1,47 pontot romlottak a kontrollcsoportban (43. ábra).

A részletesebb elemzés során azt észleltük, hogy azokban az esetekben, ahol a kiindulási érték legalább közepsúlyos volt (≥ 3), ott nagyobb mértékű javulást tapasztaltunk az UroShield (2,29) eszköz mellett. Ebben az esetben a kontrollcsoportnál viszont nagyobb arányban rosszabbodtak (2,0) a katéterviseléssel kapcsolatos tünetek (44. ábra).

Egyszeri katéterezés során a bakteriuria kialakulásának veszélye 1-2%, amely rövid ideig tartó katéterviselés esetén (< 7 nap) 3-10%-ra emelkedik, majd ezt követően napi 4-10%-kal nő,



43. ábra: A katéterviseléshez kapcsolódó panaszok alakulása a vizsgálat ideje alatt



44. ábra: A katéterviseléshez kapcsolódó panaszok alakulása a vizsgálat ideje alatt, amennyiben a betegek kezdetben legalább közepes vagy súlyos panaszokkal rendelkeztek

és 30 nap elteltével szinte 100%-ban megfigyelhető [Classen és mtsai, 1991; Garibaldi és mtsai, 1974; Kunin és mtsai, 1966]. A rövidtávú katéterviseléssel kapcsolatos bakteriuriák legtöbb esete tünetmentes [Tambyah és mtsai, 2002]. Antibiotikum adása ritkán, elsősorban magas rizikójú betegcsoportban jöhet számításba. A tartós állandó katéterek mellett fennálló tünetmentes bakteriuria 25%-ából viszont tünetekkel járó húgyúti infekció alakulhat ki, és ezek 1-4%-a bacteriaemiával is jár. Az ehhez társuló nosocomialis húgyúti infekciók mortalitása elérheti a 13%-ot, mégis a felmérések alapján a kórházi halálozások <1%-áért felelős az ilyen infekció. A katéterrel kapcsolatos bakteriuria mortalitásra kifejtett hatása az irodalomban ellentmondó. Platt prospektív vizsgálata alapján 1458 állandó katéteres kórházi betegnél a halálozási arány 19% volt, szemben az állandó katétert nem viselők 4%-os arányával. Az adatok feldolgozása során az állandó katéter viselése 2,8-szeres rizikófaktorot jelentett [Platt és mtsai, 1982]. Más vizsgálatok viszont ilyen direkt kapcsolatot nem igazoltak. A vizsgálatok metaanalízisei egyértelműen rámutatnak arra, hogy a katéterviselés időtartama a legfontosabb kockázati tényező a katéterrel kapcsolatos HI kialakulásánál. Ezt követi a vizeletgyűjtő zsák, a katéter és a periurethralis szakasz kolonizációja, a diabetes mellitus, a női nem, az idős kor, a vesefunkció károsodása, a katéter gondozásának rossz minősége, beleértve a műtői körülményeken kívüli behelyezést [Garibaldi és mtsai, 1974; Garibaldi és mtsai, 1980; Huth és mtsai, 1992/2; Maki és mtsai, 2001; Platt és mtsai, 1986; Saint és mtsai, 2003]. Húgyúti idegentestek mellett hosszabb távon a biofilmképződés szinte elkerülhetetlen. A biofilmképződés mellett nagyon hamar elindul az előzőekben már részletezett inkusztációs folyamat. A külső, leggyakrabban a ballon környékén kezdődő kövesedés a katéter eltávolításakor okozhat hólyagnyálkahártya-, illetve húgycsőszérülést, míg az intraluminális inkusztáció rövid időn belül a katéter teljes elzáródásához és ennek jól ismert szövődményeihez (pyelonephritis, septicaemia, sokk) vezethet.

Számos újítást próbáltak kifejleszteni a katéterekkel kapcsolatos húgyúti infekciók megelőzése érdekében. Idetartoztak a katéterbehelyezésnél alkalmazott különböző antiszeptikus csúsztató gélek, [Schiotz, 1996] a katéterzsákra szerelhető antireflux szelepek, a katéterzsák irrigálására szolgáló különböző antiszeptikus oldatok stb. [Gillespie és mtsai, 1983; Huth és mtsai, 1992; Thompson és mtsai, 1984]. Az összehasonlító vizsgálatok viszont azt igazolták, hogy a fenti újítások nem jártak számottevő előnnyel a zárt vizeletelvezetési rendszerhez képest. Hosszabb távon az ezüsttel impregnált katéterek sem váltották be a kezdetben hozzájuk fűzött nagy reményeket. Az ezüst-oxid-bevonatú katéter húgyúti infekciót csökkentő hatását három nagyobb tanulmány vizsgálta [Johnson és mtsai, 1990; Riley és mtsai, 1995; Takeuchi és mtsai, 1993]. Johnson és munkatársai egy prospektív, 482 kórházi beteg adatait feldolgozó elemzés során azt állapították meg, hogy az ezüst-oxid alapú katéterek csak olyan nőbetegek esetén képesek csökkenteni a HI incidenciáját, akik nem részesültek megelőzően antibiotikum-kezelésben [Johnson és mtsai, 1990]. Velük ellentétben, Riley és munkatársainak egy másik, 1309 beteget magába foglaló vizsgálata [Riley és mtsai, 1995] viszont nemcsak, hogy nem igazolta az ezüst-oxid alapú katéterek infekciót csökkentő szerepét, hanem azt találta, hogy a bakteriuria incidenciája a férfi betegeknél nő. A Cochrane Review-ban megjelent

adatok sem igazolják az ezüst-oxid bakteriuriát csökkentő szerepét (Relative Risk (RR) 0.89, 95%, Confidence Interval (CI) 0.68-1.15) [Schumm és mtsa, 2008]. Az ezüstbevonatú katéterek esetében viszont a Cochrane Review metaanalízise alátámasztja azt a tényt, hogy rövid katéterviselés esetén (<2 hét) az ezüstbevonat képes felére csökkenteni a bakteriuria előfordulását a standard katéterrel szemben, de nem képes befolyásolni a húgyúti infekciók kialakulásának veszélyét.

Az antibiotikummal impregnált katéterek között a minocycline- és a rifampicin-, illetve a nitrofurazonbevonattal kapcsolatosan találhatók eredmények az irodalomban. Darouiche és munkatársai egy tanulmány során azt mutatták ki, hogy a minocycline és rifampicin impregnáció szignifikánsan csökkenti a Gram-pozitív bakteriuriát a kontrollcsoportéhoz képest 2 héten át (7,1% vs. 38,2%; $P < 0.001$). Ezzel szemben viszont sem a Gram-negatív bakteriuriát (46,4% vs. 47,1%), sem a candiduriát (3,6% vs. 2,9%) nem képes befolyásolni [Darouiche és mtsai, 1999]. Három nagyobb vizsgálat foglalkozott a nitrofurazonbevonatú katéterek bakteriuria és húgyúti infekciót megelőző tulajdonságával. Az adatok metaanalízise alapján elmondható, hogy rövid katéterviselés során (1 hét) csökkentik a katéterviseléssel kapcsolatos bakteriuriát, azonban hosszabb távon, ahogy ez a megelőző csoportban is előfordult, nem képesek megakadályozni vagy szignifikánsan csökkenteni a bakteriuriát, illetve a tünetekkel járó húgyúti infekciók számát [Al-Habdan és mtsai, 2003; Lee és mtsai, 2004; Stensballe és mtsai, 2007].

A biofilmképződés megelőzésének mechanikai módszere az ultrahangenergia alkalmazása, ám a korábbi vizsgálatokban a hangsúly inkább az antibiotikumok hatékonyságának növelésére irányult [Rediske és mtsai, 2000]. Az alacsony energiájú akusztikus hullámok (SAW) alkalmazásának koncepciója azon a hipotézisen alapul, hogy ezek az akusztikus hullámok képesek megzavarni a biofilmképződést. Az általuk keltett vibráció gátolja a planktonikus baktériumok felülethez történő adhézióját, illetve a tovaterjedő rezgések megzavarják a mikroorganizmusok kemotaktikus jelzőmechanizmusát is, így megakadályozzák a felszín közelében a biofilm kialakulásához szükséges baktériumközösségek szerveződését [An és mtsai, 2000; Hazan és mtsai, 2006]. Mindezek mellett a generált mikrorezgések javíthatják a húgycső nyálkahártyájának véráramlását, elősegítik a katéter mellett kialakult váladék kiürülését, csökkenthetik a beteg panaszait és fájdalmát. Hasonló elven működő készülékeket alkalmaznak szövetsérülések és neurológiai eredetű (Trigeminus neuralgia) fájdalmak csökkentésére (PainShield) [Adahan és mtsai, 2010].

Hazan és munkatársai dolgozták ki azt az eljárást, amely során az akusztikus hullámok egy kis hordozható egységről áradódnak a katéterre, és ezt követően tovaterjednek annak egész felszínén [Hazan és mtsai, 2006]. Az így kifejlesztett UroShield eszköz hatékonyságát osztályunk az elsők között vizsgálta.

Vizsgálatunk során az UroShield eszköz hosszútávú katéterviselés esetén biztonságosnak bizonyult. Eredményeink azt igazolták, hogy a felületi nanohullámok képesek csökkenteni a katéterviselés mellett kialakuló szignifikáns bakteriuriák arányát nem csak rövid, hanem hosszabb távon (8 hét) is (UroShield: 27,78% vs. kontroll: 76,74%). Az állandó katéterrel összefüggő panaszokat leginkább súlyos, illetve közepes súlyos panaszok esetén mérsékelte.

Az alacsony energiájú akusztikus hullámok alkalmazásának és költséghatékonyságának pontos meghatározásához további nagy esetszámú, multicentrikus vizsgálatok szükségesek, de eredményeink egyértelműen alátámasztják a módszer hatékonyságát, biztonságosságát, valamint a további széleskörű vizsgálatok és fejlesztések létjogosultságát. Ezt igazolja az is, hogy 2011-ben az Európa Urológus Társaság bécsi kongresszusán poszterünk a legjobb poszter díjat nyerte el.

A biofilm fejlődésének és funkciójának további kutatása igen fontos. Szükséges olyan mechanizmusok megtalálása, amelyek megakadályozzák a biofilmképződést és a katéter inkrusztációt. Mind jobban meg kell ismerni a vizelet azon komponenseit, amelyek fontosak a biofilmképződés szempontjából. Tovább kell vizsgálni és megismerni a bioanyag felülete és a vizelet közötti kölcsönhatást, hogy a baktériumok megtapadásának szabályozása érdekében mind jobban javíthassuk a bevonatokat. Tovább kell vizsgálni a baktériumok burkát és a biofilmben elhelyezkedő baktériumok célmolekuláit, hogy minél hatékonyabb kezelést alakíthassunk ki. Tovább kell kutatni és mind jobban megismerni azt a kérdést, hogy hogyan előzhetjük meg a biofilm kialakulását, hogy ezáltal mérsékelhessük a biofilm okozta morbiditást és az ahhoz kapcsolódó jelentős költségeket.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az évek során a PEP, PEAP és a GPIU nemzetközi multicentrikus prevalencia vizsgálatok segítségével, európai szinten a mai napig is a legnagyobb nosocomialis húgyúti fertőzésekre vonatkozó adatbázist hoztuk létre. Ez az adatbázis kiemelkedő jelentőséggel bír az intézményi antibiotikum felhasználás szabályozásának alapját képező surveillance programok működésében és a világszerte emelkedő antibiotikum-rezisztencia visszaszorításában. A vizsgálat internetes jellege lehetővé tette az ellátó intézmények széles skálájának részvételét, amely különösen a kis kórházak, illetve osztályok esetén fontos, mert ezen intézmények rezisztenciaviszonyairól kevés adat áll, illetve állt rendelkezésünkre. Különösen igaz ez a magyar urológiai osztályokra, ahol az EEÖHI-ről alig van információ a hiányos és nem megfelelő adatközlés következtében. Egy vizelettenyésztés kapcsán nem tudjuk például elkülöníteni, hogy területen vagy kórházban kezelt, komplikáló faktorral rendelkező vagy anélküli betegről származik-e. Különösen igaz ez, amióta megszűnt az évi kötelező statisztikai adatközlés. Magyarországon ezért nincsenek olyan megbízható adatok, amelyek az empirikus kezelés vagy a profilaxis megválasztása terén segítséget jelentenének.

A multicentrikus vizsgálat megszervezése során célkitűzésünk az volt, hogy felmérjük az urológiai osztályokon előforduló nosocomialis fertőzések arányát, az azokkal összefüggő rizikófaktorokat, meghatározzuk a résztvevő kórokozók spektrumát és azok érzékenységet. Mindezek mellett tanulmányoztuk a különböző eljárások során alkalmazott antibiotikum-profilaxist is.

A 2003-2010 közötti időszak 19756 betegének adatai alapján az EEÖHI prevalenciája urológiai osztályokon 9,4% volt. Az eddigi hasonló jellegű felmérésekhez képest lényegesen nagyobb arányban sikerült kórokozót is igazolni (73,47%-ban). A PEP és PEAP vizsgálat eredményeinek elemzése során az alábbi rizikófaktorok mutattak összefüggést az egészségügyi ellátással összefüggő húgyúti infekciók kialakulásával kapcsolatosan különböző patogének esetén: a megelőző 12 hónapban történt húgyúti fertőzés, húgyúti obstrukció, húgyúti kő, antibiotikum-kezelés a megelőző 3 hónapban, gyógyintézeti kezelés a megelőző 6 hónapban és a húgyúti katéterek jelenléte. Ezek a megállapítások azért is figyelemfelkeltők, mert az urológiai beavatkozások döntően tiszta, illetve tiszta-kontaminált csoportba tartoznak.

Az igazolt EEÖHI-s betegek (PEP, PEAP) 74%-ánál szerepelt valamilyen húgyúti katéter a vizsgálati napokon, amelyek jelenléte szignifikánsan növelte a *Pseudomonas* törzsek előfordulását. A suprapubicus katéterek esetén a *Proteus spp.*, míg az uréterstenteknél a *Candida* törzsek dominanciáját észleltük. Szignifikáns lineáris összefüggést mutattunk ki a katéterviselés időtartama és az *Enterococcus*, *Proteus* és *Candida* törzsek gyakoribb, míg az *E.coli* és a bélbaktériumok ritkább előfordulása között.

A prevalencia vizsgálatok alapján az EEÖHI leggyakoribb kórokozói sorrendben az *E.coli* (39,7%), az *Enterococcus spp.* (11,5%), a *Klebsiella spp.* (11,1%), a *P. aeruginosa* (10,8% a PEP és PEAP vizsgálati eredményekhez képest hátrább szorult), az *Enterobacter spp.* (5,4%) és a *Proteus spp.* (5,8%) voltak. A 8 éves adatok feldolgozása mutatott rá arra a tényre, hogy az

EEÖHI-k uroszepszis formájában történő megnyilvánulása az elmúlt időszakban szignifikánsan megnőtt (2007 8,7%-ról 2009-re 25,4%-ra). Ennek hátterében elsősorban a helytelen antibiotikum-politika áll. Talán ezért fontos a HI-k általunk javasolt új felosztása, ahol az ABU már csak kolonizáció, illetve bizonyos esetekben rizikótényező és nem a nosocomialis húgyúti infekciók egyik csoportja. Adataink szerint az ABU 86,5%-át kezelték antibiotikumokkal. Az indokolatlan antibiotikum abúzus maga után vonzza a rezisztencia növekedést, az agresszívebb, virulensebb kórokozók szelekcióját.

A bakteriális kórokozók antibiotikum-rezisztenciája a leggyakoribb antibiotikumokkal szemben széles határok között változott. A PEP és PEAP vizsgálat eredményei alapján általánosságban elmondható, hogy az ún. „egyéb európai országokban”, Ázsiában és Törökországban magasabb volt a rezisztens törzsek aránya, mint Németországban, Magyarországon és Oroszországban. Hasonló eredményekre jutottunk a hosszabb távú felmérések során is. A rezisztenciaarány Észak-Európához képest magasabb volt Dél-Európában, Ázsiában, Afrikában, illetve Dél-Amerikában. Az *E.coli* és *Proteus* törzsek rezisztenciaaránya a leggyakrabban használt antibiotikumokkal szemben 45% alatt mozgott, míg pl. *Enterococcus* esetén ez az arány 60% fölé emelkedett, kivéve az *Enterococcus* törzsek ampicillin+BLG-val, piperacillin+tazobactammal szembeni 23%-os és imipenemmel kapcsolatos 25%-os eredményét. A régióként eltérő, sokszor nem megfelelő antibiotikum-politikát tükrözte, hogy magasabb rezisztenciaarányt igazoltunk ciprofloxacin, gentamycin, és cefuroxim vonatkozásában Dél-Európában, mint Észak-Európában. Összességében viszont elmondható, hogy imipenemen kívül jelenleg nincs olyan antibiotikumunk, amelynek a húgyúti kórokozókkal szembeni rezisztenciaaránya 10% alatti, így az irányelvek alapján empirikus kezelésre alkalmas lenne. Mindezek a tények tovább hangsúlyozzák a mintavételek és a mikrobiológiai háttér fontosságát.

Mikrobiológiailag igazolt EEÖHI-k kezelése terén a legkedveltebb antibiotikumok a fluorokinolonok, majd a cefalosporinok és a penicillinek voltak, a kombinációk terén pedig a cefalosporinok, a penicillinek és az aminoglikozidok domináltak.

A Magyarországról származó adatok általánosságban megfelelték a nemzetközi viszonyoknak, néhány tekintetben azonban (pl. antibiotikum érzékenység) kiemelkedőek voltak. Hazánkban az összes lejelentett EEÖHI 9,52%-a zajlott le uroszepszis formájában, amely már most figyelmet érdemel a jövőbeli antibiotikum-politika szempontjából. A fluorokinolonokkal kapcsolatban észlelt nagyarányú felhasználás és rezisztenciaemelkedés (Magyarországon ciprofloxacin esetén átlag 47,6%, ofloxacin esetén 52,3%) viszont felhívja a figyelmet arra, hogy az elkövetkező időkben kórházi alkalmazásukat szigorúbb irányelvek betartásával vissza kell szorítani (mikrobiológiai eredmény alapján, megfelelő dózisban, csak a szükséges ideig). Az antibiotikumok profilaktikus alkalmazása eltérő volt az egyes régiók, országok és a különböző egészségügyi intézet típusok között. Az EEÖHI és a rezisztens kórokozók legmagasabb arányát azokban a régiókban, illetve kórház típusokban észleltük, ahol az antibiotikum-profilaxist legnagyobb arányban alkalmazták. Az antibiotikum-profilaxis felmérése (GPIU) során kapott eredmények azt mutatták, hogy mind a preferált, mind az EAU irányelvek által javasolt

antibiotikumokkal szemben magas a rezisztenciaarány. Ez a tendencia a rutinszerű, sokszor indokolatlan számú és idejű profilaxisra és az irányelvek rendszeres felülvizsgálatának szükségességére hívja fel a figyelmet.

Összességében elmondhatjuk, hogy vizsgálatunk eredményei ráirányítják a figyelmet az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések folyamatos utánkövetésének fontosságára és a megfelelő antibiotikum-politika kialakítására a világszerte, így hazánkban is emelkedő antibiotikum-rezisztencia visszaszorítása érdekében.

A Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Urológiai Osztályán 2004-2015 között retrospektív utánkövetéses vizsgálat keretén belül felmértük az uropatogén kórokozók spektrumának és antibiotikum-érzékenységének változásait. Célunk az volt, hogy eredményeink elemzésével javaslatokat állítsunk fel a rezisztencia-növekedés mértékének csökkentésére.

A vizsgált több, mint tízéves periódus alatt a kórokozók spektrumában lényeges eltolódást nem észleltünk. Minden évben a kórokozók közel 2/3-át a Gram-negatív törzsek alkották (60-73%), majd a periódus végére fokozatosan nőtt a Gram-pozitív törzsek aránya (27-33%). A Gram-negatív kórokozókon belül kezdetben nem történt lényeges változás, az esetek 42-56%-ában *E.coli* állt az infekciók háttérében. A Gram-pozitív csoporton belül az *E. faecalis* gyakorisága egyértelműen emelkedett (15%-ról 28%-ra, majd 34%-ra). Ez a trend a nemzetközi adatoknak megfelelő és ezért elsősorban az egyre nagyobb számú húgyúti idegentestek a felelősek.

A vizsgálati idő alatt az *E.coli* vonatkozásában a TMP/SMX-lal szemben észleltünk egyértelmű rezisztencia növekedést 2011-ig, amely a periódus végére ismét csökkent. Az *E.coli* mellett a *Klebsiella spp.* esetén tapasztaltunk rezisztencia emelkedést elsősorban béta-laktám/BLG-val, de valamivel kisebb mértékben ciprofloxacinnal, TMP/SMX-lal és ceftriaxonnal szemben is. Mindezek következménye az utóbbi években tapasztalható egyre nagyobb számú ESBL törzsek megjelenése.

A *Pseudomonas spp.* rezisztenciája a legtöbb antibiotikum tekintetében az elemzett periódus alatt csökkenő tendenciát mutatott.

Ha az összes kórokozót vettük alapul (2015-ig), a rezisztens törzsek aránya carbapenemek, cefalosporinok és béta-laktám/BLG esetén volt a legkisebb. Az *E.coli* törzsek leginkább az imipenemre, gentamicinre és a nitrofurantoinra voltak érzékenyek. A fluorokinolonok esetén a rezisztencia 2007-ig növekedett, majd ezt követően kismértékű csökkenés indult. A TMP/SMX vonatkozásában a rezisztens kórokozók aránya szintén növekedett 2011-ig. Eredményeink megerősítik a nemzetközi és hazai ajánlásokat, amelyek szerint súlyos HI kezdeti empirikus kezelésére széles spektrumú antibiotikum adása javasolt. Előnyt élveznek a III. generációs cefalosporinok, béta-laktámáz gátlóval kombinált aminopenicillinek és – az *E.coli* kivételével – a fluorokinolonok. *E.coli* infekció gyanúja esetén a fluorokinolonok empirikusan már nem ajánlottak. Húgyúti idegentestek mellett fellépő HI esetén a várható *Enterococcus spp.* és *Pseudomonas spp.* miatt a béta-laktámáz gátlóval kombinált aminopenicillineknek és az aminoglikozidoknak kell előnyt biztosítani.

Saját eredményeink is alátámasztják a folyamatos antibiotikum-surveillance fontosságát. A rezisztencia mértékének csökkentésére és a megfelelő infektológiai kontroll érdekében Magyarország minden urológiai osztályán javasolt a húgyúti kórokozók spektrumának és rezisztenciájának követése, az antibiotikum-felhasználás rögzítése és a helyes antibiotikum-politika ezeken alapuló időszakos kialakítása.

Az EEÖHI-k vonatkozásában növekvő veszélyt jelentenek az urológiai beavatkozások során egyre nagyobb arányban alkalmazott idegentestek (állandó katéterek, suprapubicus katéterek, kettős-J katéterek, protézisek stb.). Igen korlátozottak azonban az ismereteink a velük kapcsolatos infekciókról, a hajlamosító tényezőkről, illetve a lehetséges kezelési és megelőzési stratégiákról.

2000 és 2002 között kettős-J sztentet viselő betegek vizsgálata során határoztuk meg azokat a hajlamosító tényezőket, amelyek idegentest jelenléte mellett húgyúti infekcióra, illetve következményes septikaemiára hajlamosítanak. A célunk az volt, hogy kialakítsuk azokat a preventív kezelési stratégiákat, amelyek segítségével az idegentest jelenléte mellett a tünetekkel járó húgyúti infekciók számát csökkenteni lehet.

Az egyik legfontosabb hajlamosító tényezőnek a betegek nemét találtuk. Az alapbetegség nélküli és az urológiai daganatos betegcsoportokban nők esetén mind a pozitív vizelettenyésztés, mind a sztentek bakteriális kolonizációjának aránya szignifikánsan magasabb volt, mint férfiaknál. Hasonló tendenciát észleltünk a cukorbetegyeknél is, azonban ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A krónikus vesebetegek csoportjában az alacsony betegszám miatt statisztikai számításokat nem tudtunk végezni. Eredményeink alapján nőknél súlyos társbetegségek egyidejű fennállása (pl. kezeletlen, vagy nem beállított cukorbetegség), illetve kettős-J katéter használata esetén az esetleges súlyos szeptikus állapot elkerüléséhez indokolt az empirikus antibiotikum-kezelés. Kísérő betegségek jelenlétében minden csoportban magasabbnak észleltük a sztentek kolonizációjának és a pozitív vizelettenyésztéseknek az arányát. A posztoperatív bakteriuria és az idegentest kolonizációja szempontjából fokozott rizikótényezőt jelent az idegentest fenntartásának ideje, valamint az egyidejűleg fennálló társbetegség. Az infekció szempontjából magas rizikójú betegeket sokkal szorosabban kell ellenőriznünk a sztent viselésének időszaka alatt.

Az endourológiai beavatkozások, valamint a húgyúti idegentestek és implantátumok egyre növekvő száma következtében az idegentestek felületén kialakuló biofilmek és a következményes inkusztáció a morbiditás és a fertőzőes szövődmények egyik legfontosabb okaivá váltak. Mindezek tükrében Európa-szerte jelenleg is elsődleges fontosságú kérdés a biofilmképződés patogenezisének minél pontosabb megismerése, és olyan hatékony módszerek kidolgozása, amellyel a húgyúti idegentestek felszínén a biofilmek kialakulása megelőzhető vagy késleltethető. A biofilmképződés prevenciójának egyik legígéretesebb stratégiája olyan felületek kialakítása, amelyek megakadályozzák vagy késleltetik a baktériumok megtapadását.

In vitro körülmények között 3 különböző anyagú katéter felszínén (hidrofil bevonatú latex, szilikon és heparinnal bevont szilikon) vizsgáltuk a biofilmképződés mértékét, az inkuszt-

tációt és a következményes elzáródást reflexiós elektronmikroszkóp segítségével, standardizált *P. mirabilis* törzs inokulációját követően. Azt találtuk, hogy mindhárom katétértípus hajlamos az elzáródásra ureáztermelő törzs jelenléte esetén. A szilikon- és a heparinbevonatú katéterek között nem volt szignifikáns különbség az elzáródásig eltelt idő tekintetében, ezzel szemben a heparinbevonatú katéterek szignifikánsan később záródtak el a hidrofíli katéterekhez képest. Inkrusztáció csak a hidrofíli bevonatú és a szilikon katéterek esetén alakult ki, különösen a katéterek nyílásainál, illetve a ballonjaik körül. A heparinbevonatú katéterek esetén az elzáródást nem inkusztációs kövek, hanem tiszta, gél-jellegű anyaggyörmék (heparinbevonat) okozta.

Továbbvizsgáltuk a heparinnal fedett katéterek és sztentek lehetséges szerepét *in vivo* körülmények között is. Először prospektíven olyan heparinbevonatú sztenteket, nephrostomiás dréneket analizáltunk az inkusztáció és a biofilmképződés vonatkozásában, amelyeket 2-6 hetes időszakra tartottunk fenn. Szignifikáns különbséget észleltünk a heparinnal bevont és a normál poliuretán sztentek között mind a biofilmképződés, mind az inkusztáció tekintetében. Míg a poliuretán sztentek esetén már 2 héttel a felhelyezést követően megindult az inkusztáció, illetve 33%-nál a szignifikáns biofilmképződés is, addig a heparinnal bevont sztentek 6 hét után is inkusztáció- és biofilmentesek maradtak. A nephrostomiás drént viselő betegek esetén a heparinbevonatúak nem záródtak el a vizsgálat időtartama alatt, és csak enyhe mértékben inkusztálódtak, ezzel szemben a bevonatlan drének 2-3 hét alatt elzáródtak.

Következő lépésként egy pilot vizsgálat keretén belül már megnövelt, 6-12 hónapos időszakot követően vizsgáltuk a heparinnal bevont urétersztentek viselkedését. A heparinbevonatú sztenteket részben cystectomián átesett, ileum conduitos vizeletelterelés során kialakult uretero-enteroanastomosis szűkületek, részben uréterobstrukció tartós megoldására helyeztük fel. Az uréterobstrukciós csoportba tartozó betegeknél a vizsgálat ideje alatt húgyúti obstrukció vagy tünetekkel járó húgyúti fertőzés nem alakult ki. Eltávolítást követően (6-8 hónap) a sztenteken 70%-ban semmilyen, míg 30%-ban csak minimális inkusztációt észleltünk. A vizsgálat 12 hónapja alatt a cystectomián átesett betegek esetében sem fordult elő elzáródás vagy húgyúti fertőzés annak ellenére, hogy az idegentestek kifejezett infekciónak voltak kitéve. Ez utóbbi betegcsoportban megelőzőleg a hidrofíli bevonatú és a szilikon katéterek átlagosan 5 hónap alatt elzáródtak. A hosszabb és biztonságosabb használhatóság figyelembevételével a heparinbevonatú sztentek a hagyományos sztenteknél költséghatékonyabbnak bizonyultak.

2001 és 2004 között még hosszabb távon (maximális idő 12 hónap) hasonlítottuk össze a poliuretán és a heparinnal bevont sztenteket olyan betegeknél, akiknél az obstrukció megoldására más lehetőség nem volt. Az első alkalommal poliuretán anyagú kettős-J katétért helyeztünk fel. Az egyéves utánkövetés során eltávolításukra akkor került sor, ha elzáródásukra utaló obstrukció vagy tünetekkel járó húgyúti infekció alakult ki. Eltávolításukat követően a sztenteket heparinbevonatúra cseréltük ki, így ugyanabban a betegpopulációban hasonló körülmények között (pl. vizelet összetétel) elemezhettük viselkedésüket. A heparinbevonatú sztentek átlagos fenntartási ideje szignifikánsan hosszabb volt a poliuretán sztentekhez viszonyítva (44 /15 hét).

A heparinbevonat mellett szignifikánsan kevesebb alkalommal észleltünk pozitív vizelettenyésztést (38,46%), biofilmképződést (15,38%), illetve inkrusztációt (30,77%), mint a bevonat nélküli csoportban (66,67%, 77,78% és 94,44%).

Az itt bemutatott *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során az elsők között igazoltuk a heparinnal bevont urétersztentek, illetve nephrostomiás katéterek előnyét mind a biofilmképződés, mind az inkrusztáció, mind a következményes húgyúti infekciók tekintetében a bevonat nélküli poliuretán, latex vagy szilikon katéterekkel szemben. Elsőként vizsgáltuk ugyanezen sztentek viselkedését egyéves fenntartásuk során is. Eredményeink alátámasztják, hogy a heparinnal bevont sztentek biztonságosan alkalmazhatóak hosszabb időszak alatt is.

Az utóbbi évek vizsgálatai igazolták, hogy a II. generációs fluorokinolonok (ciprofloxacin, ofloxacin) jó penetrációs képességük révén behatolnak a biofilmek kondicionáló filmrétegébe, így képesek meggátolni vagy legalábbis késleltetni a biofilmek kialakulását, illetve növekedését. A III. generációs fluorokinolonokkal (levofloxacin) ilyen vizsgálatok nem készültek, pedig ez az antibiotikum-csoport szélesebb spektruma (Gram-pozitívok irányában) miatt ideális választás lenne húgyúti idegentestek alkalmazása esetén.

2002 és 2004 között elsőként hasonlítottuk össze a folyamatos (obstrukció megoldásáig) és megszakított (7 napig tartó, ezt követően antibiotikum szünet az obstrukció megoldásáig) levofloxacin kezelés hatékonyságát olyan betegeknél, akiknél obstrukció következtében kialakult szimptomatikus húgyúti fertőzés kezelése során sztentfelhelyezés is történt. Eredményeink igazolták, hogy a levofloxacin a II. generációs fluorokinolonokhoz hasonló (az ofloxacint meghaladó) antibiotikumkoncentrációt ért el a kondicionáló filmrétegben és a sztent felszínén. A vizsgálatunk során nem találtunk szignifikáns eltérést a folyamatos, illetve a megszakított levofloxacin kezelésben részesülő betegek között sem a sztentek kondicionáló filmrétegében, sem a sztent felszínén kimutatott levofloxacin szintek között. Az antibiotikumszint a sztent felszínén mindkét betegcsoportban meghaladta a leggyakoribb húgyúti kórokozó, az *E.coli* MIC értékét. Mindezekon kívül nem találtunk szignifikáns eltérést sem a klinikai, sem a mikrobiológiai gyógyulás terén a két csoport között.

Eredményeink igazolják, hogy a fluorokinolonok közül a levofloxacin képes behatolni a húgyúti idegentest kondicionáló filmrétegébe és a sztent felszínére, rövidtávon késleltetve vagy megelőzve a sztent bakteriális kolonizációját. Mindezek megerősítik azt a feltevést, hogy húgyúti idegentest mellett (kettős-J katéter) a folyamatos antibiotikum-kezelés nem jár előnnyel a megszakított terápiával szemben, amely viszont előnyösebb a rezisztencia kialakulásának kisebb esélye, így a megfelelő infektológiai kontroll szempontjából.

A húgyúti katéterek felszínén létrejövő biofilmképződés prevenciójának egy újszerű mechanikai módszere a katéterekhez csatlakoztatható alacsony energiájú, akusztikus hullámokat kibocsátó eszköz (UroShield) alkalmazása. A módszerrel kapcsolatban *in vitro* körülmények között és rövidtávú katéterviselés mellett történt vizsgálatok ígéretes eredményeinek ismeretében elsőként vizsgáltuk hosszabb távon (8 hetes) az eszköz hatékonyságát *in vivo*, állandó katéteres betegeknél.

Vizsgálatunk során az UroShield eszköz hosszútávú katéterviselés esetén biztonságosnak bizonyult. A felületi nanohullámok a 8 hetes időszak alatt, képesek voltak csökkenteni a katéterviselés mellett kialakuló szignifikáns bakteriuria arányát. A vizsgálat során izolált különböző kórokozókat tekintve a 8. hétre szinte az összes izolált kórokozó aránya alacsonyabb volt az UroShield csoportban. A legmagasabb arányban észlelt *P. aeruginosa* esetén volt tapasztalható a legnagyobb különbség, amely statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult. Az eszköz használat csökkentette a katéterviseléssel kapcsolatos panaszokat, különösen a kezdetben súlyos, illetve a középsúlyos panaszokkal rendelkező betegek esetén.

Az állandó katéterek viselése során fellépő szövődmények csökkentése az egyik legégetőbb probléma a komplikált húgyúti infekciók vonatkozásában. Eredményeink alátámasztják a módszer hatékonyságát és biztonságosságát, valamint alapot teremtenek a további széleskörű vizsgálatok végzéséhez, továbbá a módszer alkalmazási területének és hatékonyságának pontosabb meghatározásához.

Az EEÖHI-k prevalenciájának, a kórokozók spektrumának és antibiotikum érzékenységeinek pontos ismerete elsődleges fontosságú a velük kapcsolatos morbiditás, mortalitás csökkentése és a napjainkban zajló egyre növekvő antibiotikum-rezisztencia megakadályozásának vonatkozásában. Hazánkban az EEÖI bejelentése nem megfelelő, így csak kisszámú és nem reprezentatív adatok állnak rendelkezésre, amely jelentősen megnehezíti a megfelelő protokollok és ajánlások kidolgozását. Az Európai Urológus Társaság Uroinfektológiai Szekció Vezetőségén belül általam kezdeményezett és részvételemmel kidolgozott, majd lebonyolított nemzetközi multicentrikus prevalencia vizsgálatok során európai és magyarországi szinten is létrehoztuk az EEÖHI-k legnagyobb adatbázisát, amely kiemelkedő jelentőséggel bír az intézményi antibiotikum-felhasználás szabályozásának alapját képező surveillance programok működésében. Az osztályunk keretén belül megvalósított 10 éves surveillance program eredményei felhívják a figyelmet arra, hogy mennyire fontos a kórokozók spektrumának és érzékenységének követése a megfelelő antibiotikum-politika kiépítésénél. Az urológiai osztályok vonatkozásában ilyen terjedelmű vizsgálatok mindeztáig nem történtek.

Az egyre nagyobb számú húgyúti idegentesteknek köszönhetően a velük kapcsolatos infekciók patomechanizmusának, kezelésének és megelőzésének kutatása napjaink urológiai fertőzéstanának a legfontosabb kérdése. Hazánkban elsőként, de nemzetközi szinten is az elsőként foglalkoztam a húgyúti katéterek, ezen belül is a kettős-J katéterekkel kapcsolatos infekciók, rizikófaktorok, a biofilmképződés és a következményes inkusztáció kutatásával. Nemzetközi szinten is elismert vizsgálatokat folytattam a heparinnal bevont kettős-J katéterekkel, amelynek köszönhetően napjainkban már a rutin urológiában is elérhető ez a kezelési lehetőség a biofilmképződés és az inkusztáció késleltetése érdekében, illetve a tartós obstrukció megoldásánál.

A fluorokinolonok (levofloxacin) idegentestekre történő adszorpciós képességének vizsgálatával kapcsolatos eredményeim nemzetközi szinten is fontos adatokat szolgálnak a húgyúti idegentestek jelenléte mellett kialakuló infekciók kezeléséhez. A tartós, állandó katétert viselő

betegeknél hosszútávon elsőként vizsgáltuk az alacsony energiájú akusztikus hullámokat kibocsátó eszköz hatékonyságát és biztonságosságát is.

Eredményeim nemzetközi elismerését tükrözi, hogy tagja vagyok az Európa Urológus Társaság húgyúti infekciókért felelős irányelv munkacsoportjának. Nevemhez fűződik több, a témával foglalkozó könyvfejezet, összefoglaló közlemény mellett, a húgyúti idegentestekkel kapcsolatos európai és ázsiai irányelv kidolgozása, de a világirányelv megalkotásában is részt vettem. Mindezek mellett az International Society of Chemotherapy idegentestekkel kapcsolatos infekciók munkacsoportjának jelenleg is az egyik vezetője vagyok. Számtalan, a témával kapcsolatos nemzetközi előadást tartottam, és több impact faktoros folyóirat felkért lektorálási feladatát is ellátom. Munkásságom fontos pillére, hogy PhD iskolámban 2 munkatársam húgyúti infekciós témakörben sikeresen megszerezte a PhD fokozatát és egy újabb kollegám egyéves, a témával kapcsolatos külföldi alapkutatási tanulmányútját követően, szintén készül a PhD tudományos fokozat megszerzésére. További sikernek tekintem, hogy egyik PhD fokozatot elért munkatársam bekerült az ESIU vezetőségébe, és szintén tagja lett a jelenleg jóval szigorúbb elvek alapján összeállított húgyúti infekcióért felelős Európai Irányelv Fejlesztő Csoportnak, amely által Magyarország nemzetközi elismertsége is tovább erősödhet.

IRODALOMJEGYZÉK

- Adahan, H. M., Sharon, H., Siev-Ner, I. (2010): A sound solution to tendonitis: healing tendon tears with a novel low-intensity, low-frequency surface acoustic ultrasound patch. *PM R* 2(7): 685-687.
- Agace, W. W., Hedges, S. R., Ceska, M. és mtsai (1993): Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection. *J Clin Invest* 92(2): 780-785.
- Al-Habdan, I., Sadat-Ali, M., Corea, J. R. és mtsai (2003): Assessment of nosocomial urinary tract infections in orthopaedic patients: a prospective and comparative study using two different catheters. *Int Surg* 88(3): 152-154.
- An, Y. H., Dickinson, R. B., Doyle, R. J. (2000): Mechanisms of bacterial adhesion and pathogenesis of implant and tissue infections, p. 1-27. In An, Y. H. and Friedman, R. J. (ed.), *Handbook of bacterial adhesion: principles, methods, and applications*. Humana Press, Totowa, N. J.
- Andersson, D. I. (2006): The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? *Curr Opin Microbiol* 9(5): 461-465.
- Andersson, P., Engberg, I., Lidin-Janson, G. és mtsai (1991): Persistence of *Escherichia coli* bacteriuria is not determined by bacterial adherence. *Infect Immun* 59(9): 2915-2921.
- Andrade, S. S., Sader, H. S., Jones, R. N. és mtsai (2006): Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(7): 741-748.
- Baquero, M. R., Galan, J. C., del Carmen Turrientes, M. és mtsai (2005): Increased mutation frequencies in *Escherichia coli* isolates harboring extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 49(11): 4754-4756.
- Baquero, M. R., Nilsson, A. I., Turrientes Mdel, C. és mtsai (2004): Polymorphic mutation frequencies in *Escherichia coli*: emergence of weak mutators in clinical isolates. *J Bacteriol* 186(16): 5538-5542.
- Bautista, O. M., Kusek, J. W., Nyberg, L. M. és mtsai (2003): Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials* 24(2): 224-243.
- Benson, M., Jodal, U., Agace, W. és mtsai (1996): Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 174(5): 1080-1084.
- Beutler, B., Moresco, E. M. (2008): The forward genetic dissection of afferent innate immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 321: 3-26.
- Bhakdi, S., Mackman, N., Menestrina, G. és mtsai (1988): The hemolysin of *Escherichia coli*. *Eur J Epidemiol* 4(2): 135-143.
- Bichler K. H., Eipper E., Naber K., és mtsai (2002): Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents*. 19(6):488-98.
- Bichler, K. H., Behrendt, W. A., Haussmann, A. és mtsai (1980): Detection of ureolytic bacteria in the urine of stone patients (author's transl). *Urol Int* 35(6): 421-426.

- Bidet, P., Mahjoub-Messai, F., Blanco, J. és mtsai (2007): Combined multilocus sequence typing and O serogrouping distinguishes *Escherichia coli* subtypes associated with infant urosepsis and/or meningitis. *J Infect Dis* 196(2): 297-303.
- Biering-Sorensen, F. (2002): Urinary tract infection in individuals with spinal cord lesion. *Curr Opin Urol* 12(1): 45-49.
- Bitz, H., Darmon, D., Goldfarb, M. és mtsai (2001): Transient urethral obstruction predisposes to ascending pyelonephritis and tubulo-interstitial disease: studies in rats. *Urol Res* 29(1): 67-73.
- Bjerklund Johansen T. E, Cek M., Naber K. G., és mtsai (2006): Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *Int J Antimicrob Agents*. Suppl 1: S91-107.
- Bjerklund Johansen, T. E. (2004): Nosocomially acquired urinary tract infections in urology departments. Why an international prevalence study is needed in urology. *Int J Antimicrob Agents* 23 Suppl 1: S30-34.
- Bjerklund Johansen, T. E., Cek, M., Naber, K. és mtsai (2007): Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol* 51(4): 1100-1111; discussion 1112.
- Bjerklund Johansen, T. E., Naber, K., Wagenlehner, F. M., és mtsai (2011): Patient assessment in urinary tract infections: symptoms, risk factors and antibiotic treatment options. *Surgery(Oxford)* 29(6): 265-271.
- Bjerklund Johansen, T.E., Botto, H., Cek, M. és mtsai (2010): Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Chapter 16: Classification of urinary tract infections. In: Naber, K.G., Scaeffler, A.J., Heyns, C.F., Matsumoto, T., Shoskes, D.A., Bjerklund Johansen, T.E., eds. *Urogenital infections*. Arnhem: International Consultation on Urological Diseases (ICUD) and European Association of Urology 979e93.
- Bonkat, G., Müller, G., Braissant, O. és mtsai (2013): Increasing prevalence of ciprofloxacin resistance in extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates. *World J Urol* 31(6):1427-32.
- Bootsma, A.M., Laguna Pes, M.P., Geerlings, S.E. és mtsai (2008): Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 54:1270–86.
- Bouza E., San Juan R., Muñoz P., és mtsai (2001): A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on Nosocomial Infection. *Clin Microbiol Infect* 7(10): 532-542.
- Brauner, A., Leissner, M., Wretling, B. és mtsai (1985): Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in patients with bacteremia. *Eur J Clin Microbiol* 4(6): 566-569.
- Brown M. R., Allison D. G., Gilbert P. (1988): Resistance of bacterial biofilms to antibiotics: a growth-rate related effect? *J Antimicrob Chemother* 22(6): 777-780.
- Brown, M. R., Collier, P. J., Gilbert, P. (1990): Influence of growth rate on susceptibility to anti-

- microbial agents: modification of the cell envelope and batch and continuous culture studies. *Antimicrob Agents Chemother* 34(9): 1623-1628.
- Busscher H. J., van der Mei H. C., Schakenraad J. M. (1991): Analogies in the two-dimensional spatial arrangement of adsorbed proteins and adhering bacteria: bovine serum albumin and *Streptococcus sanguis* 12. *J Biomater Sci Polym Ed* 3(1): 85-94.
- Busscher, H. J., Bos, R., van der Mei, H. C. (1995): Initial microbial adhesion is a determinant for the strength of biofilm adhesion. *FEMS Microbiol Lett* 128(3): 229-234.
- Busscher, H. J., Weerkamp, A. H. (1987): Specific and nonspecific interactions in bacterial adhesion to solid substrata. *FEMS Microbiol. Rev* 46(2): 165-173.
- Cai, T., Mazzoli, S., Mondain, N. és mtsai (2012): The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 55(6):771-7.
- Caldwell, D.E. (1995): Cultivation and study of biofilm communities In: Lappin Scott, H.M., Costerton, J. W. eds, *Microbial Biofilms* Cambridge. Cambridge University Press, 64-79.
- Canton, R., Novais, A., Valverde, A. és mtsai (2008): Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 14 Suppl 1: 144-153.
- Capewell, A. E., Morris, S. L. (1993): Audit of catheter management provided by District Nurses and Continence Advisors. *Br J Urol* 71(3): 259-264.
- Carson, C. C. (1989): Infections in genitourinary prostheses. *Urol Clin North Am* 16(1): 139-147.
- Chaves, J., Ladona, M. G., Segura, C. és mtsai (2001): SHV-1 beta-lactamase is mainly a chromosomally encoded species-specific enzyme in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 45(10): 2856-2861.
- Choong, S., Whitfield, H. (2000): Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int* 86(8): 935-941.
- Chow, J. W., Fine, M. J., Shlaes, D. M. és mtsai (1991): *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 115(8): 585-590.
- Chromek, M., Slamova, Z., Bergman, P. és mtsai (2006): The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 12(6): 636-641.
- Chun, F.K., Epstein, J.I., Ficarra, V. és mtsai (2010): Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 58:851-64.
- Classen, D. C., Larsen, R. A., Burke, J. P. és mtsai (1991): Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. *Am J Infect Control* 19(3): 136-142.
- Connell, I., Agace, W., Klemm, P. és mtsai (1996): Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(18): 9827-9832.
- Cormio, L., Vuopio-Varkila, J., Siitonen, A. és mtsai (1996): Bacterial adhesion and biofilm formation on various double-J stents *in vivo* and *in vitro*. *Scand J Urol Nephrol* 30(1):

- 19-24. Costerton, J. W., Lewandowski, Z., Caldwell, D. E. és mtsai (1995): Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 49: 711-745.
- Costerton, J. W. (1999): Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 11(3-4): 217-221; discussion 237-219.
- Cox, A. J., Hukins, D. W., Sutton, T. M. (1989): Infection of catheterised patients: bacterial colonisation of encrusted Foley catheters shown by scanning electron microscopy. *Urol Res* 17(6): 349-352.
- Craig, J. C., Knight, J. F., Sureshkumar, P. és mtsai (1996): Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *J Pediatr* 128(1): 23-27.
- D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B. és mtsai (1998): Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969-974.
- Darouiche, R. O., Smith, J. A., Jr., Hanna, H. és mtsai (1999): Efficacy of antimicrobial-impregnated bladder catheters in reducing catheter-associated bacteriuria: a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Urology* 54(6): 976-981.
- Daudon, M., Dore, J. C., Jungers, P. és mtsai (2004): Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res* 32(3): 241-247.
- Denamur, E., Bonacorsi, S., Giraud, A. és mtsai (2002): High frequency of mutator strains among human uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *J Bacteriol* 184(2): 605-609.
- Dionisio, F., Conceicao, I. C., Marques, A. C. és mtsai (2005): The evolution of a conjugative plasmid and its ability to increase bacterial fitness. *Biol Lett* 1(2): 250-252.
- Dumanski, A. J., Hedelin, H., Edin-Liljegren, A. és mtsai (1994): Unique ability of the *Proteus mirabilis* capsule to enhance mineral growth in infectious urinary calculi. *Infect Immun* 62(7): 2998-3003.
- Elhanan, G., Sarhat, M., Raz, R. (1997): Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *J Infect* 35(3): 283-288.
- Ellington, M. J., Livermore, D. M., Pitt, T. L. és mtsai (2006): Mutators among CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and risk for the emergence of fosfomycin resistance. *J Antimicrob Chemother* 58(4): 848-852.
- Esclarin De Ruz, A., Garcia Leoni, E., Herruzo Cabrera, R. (2000): Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol* 164(4): 1285-1289.
- EUCAST (2008): technical note on fluconazole. *Clin Microbiol Infect* 14(2): 193-195.
- Failure to reduce attack rates using periodic instillations of a disinfectant into urinary drainage systems. *JAMA* 251(6): 747-751.
- Farsi, H. M., Mosli, H. A., Al-Zemaity, M. F. és mtsai (1995): Bacteriuria and colonization of double-pigtail ureteral stents: long-term experience with 237 patients. *J Endourol* 9(6): 469-472.
- Fischer, H., Yamamoto, M., Akira, S. és mtsai (2006): Mechanism of pathogen-specific

- TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. *Eur J Immunol* 36(2): 267-277.
- Fletcher, M. (1976): The effects of proteins on bacterial attachment to polystyrene. *J Gen Microbiol* 94(2): 400-404.
- Fluit, A. C., Jones, M. E., Schmitz, F. J. és mtsai (2000): Antimicrobial resistance among urinary tract infection (UTI) isolates in Europe: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997. *Antonie Van Leeuwenhoek* 77(2): 147-152.
- Foxman, B., Zhang, L., Tallman, P. és mtsai (1995): Virulence characteristics of *Escherichia coli* causing first urinary tract infection predict risk of second infection. *J Infect Dis* 172(6):1536-41.
- Foxman, B. (2002): Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 113 Suppl 1A: 5S-13S.
- Freudeus, B., Godaly, G., Hang, L. és mtsai (2000): Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med* 192(6): 881-890.
- Freudeus, B., Godaly, G., Hang, L. és mtsai (2001/2): Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis. *J Infect Dis* 183 Suppl 1: S56-60.
- Freudeus, B., Wachtler, C., Hedlund, M. és mtsai (2001): *Escherichia coli* P fimbriae utilize the Toll-like receptor 4 pathway for cell activation. *Mol Microbiol* 40(1): 37-51.
- Fujita, K., Murayama, K., Ida, T. és mtsai (1994): A cooperative study on the incidence of bacteriuria in patients with benign prostatic hypertrophy. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 85(9): 1348-1352.
- Gales, A. C., Sader, H. S., Jones, R. N. (2002): Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 44(3): 289-299.
- Garibaldi, R. A., Burke, J. P., Britt, M. R. és mtsai (1980): Meatal colonization and catheter-associated bacteriuria. *N Engl J Med* 303(6): 316-318.
- Garibaldi, R. A., Burke, J. P., Dickman, M. L. és mtsai (1974): Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 291(5): 215-219.
- Garner, J. S., Jarvis, W. R., Emori, T. G. és mtsai (1988): CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16(3): 128-140.
- Gastmeier, P., Kampf, G., Wischniewski, N. és mtsai (1998): Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect* 38(1): 37-49.
- Geerlings, S. E., Brouwer, E. C., Gastra, W. és mtsai (1999): Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic *Escherichia coli*: studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals. *J Med Microbiol* 48(6): 535-539.
- Geerlings, S. E., Brouwer, E. C., Van Kessel, K. C. és mtsai (2000): Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 30(11): 995-1001.
- Geerlings, S. E., Meiland, R., van Lith, E. C. és mtsai (2002): Adherence of type 1-fimbriated

- Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* 25(8): 1405-1409.
- Geerlings, S. E., Stolk, R. P., Camps, M. J. és mtsai (2000/2): Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 23(12): 1737-1741.
- Gillespie, W. A., Simpson, R. A., Jones, J. E. és mtsai (1983): Does the addition of disinfectant to urine drainage bags prevent infection in catheterised patients? *Lancet* 1(8332): 1037-1039.
- Giske, C. G., Buaro, L., Sundsfjord, A. és mtsai (2008): Alterations of porin, pumps, and penicillin-binding proteins in carbapenem resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 14(1): 23-30.
- Golan, A., Wexler, S., Amit, A. és mtsai (1989): Asymptomatic bacteriuria in normal and high-risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 33(2): 101-108.
- Goldwasser, B., Furlow, W. L., Barrett, D. M. (1987): The model AS 800 artificial urinary sphincter: Mayo Clinic experience. *J Urol* 137(4): 668-671.
- Goto, T., Nakame, Y., Nishida, M. és mtsai (1999): Bacterial biofilms and catheters in experimental urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 11(3-4): 227-231; discussion 237-229.
- Goto, T., Nakame, Y., Nishida, M. és mtsai (1999/2): *In vitro* bactericidal activities of beta-lactamases, amikacin, and fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in artificial urine. *Urology* 53(5): 1058-1062.
- Grabe, M., Bjerklund-Johansen, T. E., Botto, H. és mtsai (2011): Guidelines on Urological Infections. In: Parsons (ed.) EAU guidelines 2011 edition, 28-39.
- Grabe, M., Botto, H., Cek, M. és mtsai (2012): Preoperative assessment of the patient and risk factors for infectious complications and tentative classification of surgical field contamination of urological procedures. *World J Urol* 30:39–50.
- Gratacos, E., Torres, P. J., Vila, J. és mtsai (1994): Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 169(6): 1390-1392.
- Habash, M., Reid, G. (1999): Microbial biofilms: their development and significance for medical device-related infections. *J Clin Pharmacol* 39(9): 887-898.
- Hagberg, L., Briles, D. E., Eden, C. S. (1985): Evidence for separate genetic defects in C3H/HeJ and C3HeB/FeJ mice, that affect susceptibility to gram-negative infections. *J Immunol* 134(6): 4118-4122.
- Hagberg, L., Jodal, U., Korhonen, T. K. és mtsai (1981): Adhesion, hemagglutination, and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Infect Immun* 31(2): 564-570.
- Haley, R. W., Hooton, T. M., Culver, D. H. és mtsai (1981): Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 70(4): 947-959.
- Hang, L., Frendeus, B., Godaly, G. és mtsai (2000): Interleukin-8 receptor knockout mice have subepithelial neutrophil entrapment and renal scarring following acute pyelonephritis. *J Infect Dis* 182(6): 1738-1748.
- Hansson, S., Jodal, U., Lincoln, K. és mtsai (1989): Untreated asymptomatic bacteriuria in girls:

- II--Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ* 298(6677): 856-859.
- Hawthorn, L., Reid, G. (1990): The effect of protein and urine on uropathogen adhesion to polymer substrata. *J Biomed Mater Res* 24(10): 1325-1332.
- Hazan, Z., Zumeris, J., Jacob, H. és mtsai (2006): Effective prevention of microbial biofilm formation on medical devices by low-energy surface acoustic waves. *Antimicrob Agents Chemother* 50(12): 4144-4152.
- Hedelin, H. (2002): Uropathogens and urinary tract concretion formation and catheter encrustations. *Int J Antimicrob Agents* 19(6): 484-487.
- Hedges, S., Stenqvist, K., Lidin-Janson, G. és mtsai (1992): Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in women with acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 166(3): 653-656.
- Hidron, A.I., Edwards, J.R., Patel, J. és mtsai (2008): NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29: 996–1011
- Hildebrandt, P., Rzany, A., Bolz, A. és mtsai (1997): Immobilized heparin as an incrustation-resistant layer on urologic implants. *Biomed Tech (Berl)* 42 Suppl: 123-124.
- Hill, M. J., Hudson, M. J., Stewart, M. (1983): The urinary bacterial flora in patients with three types of urinary tract diversion. *J Med Microbiol* 16(2): 221-226.
- Holmes, W. E., Lee, J., Kuang, W. J. és mtsai (1991): Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor. *Science* 253(5025): 1278-1280.
- Honore, N., Nicolas, M. H., Cole, S. T. (1986): Inducible cephalosporinase production in clinical isolates of *Enterobacter cloacae* is controlled by a regulatory gene that has been deleted from *Escherichia coli*. *EMBO J* 5(13): 3709-3714.
- Hooton T. M., Bradley S. F., Cardenas D. D. és mtsai (2010): Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50(5): 625-663.
- Horan, T. C., Andrus, M., Dudeck, M. A. (2008): CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36(5): 309-332.
- Hugosson, J., Grenabo, L., Hedelin, H. és mtsai (1990): Bacteriology of upper urinary tract stones. *J Urol* 143(5): 965-968.
- Huth, T. S., Burke, J. P., Larsen, R. A. és mtsai (1992): Clinical trial of junction seals for the prevention of urinary catheter-associated bacteriuria. *Arch Intern Med* 152(4): 807-812.
- Huth, T. S., Burke, J. P., Larsen, R. A. és mtsai (1992/2): Randomized trial of meatal care with silver sulfadiazine cream for the prevention of catheter-associated bacteriuria. *J Infect Dis* 165(1): 14-18.

- Ibrahim, A. I., Bilal, N. E., Shetty, S. D. és mtsai (1993): The source of organisms in the post-prostatectomy bacteriuria of patients with pre-operative sterile urine. *Br J Urol* 72(5 Pt 2): 770-774.
- Iversen, P., Madsen, P.O., Corle, D.K. (1995): Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 172:65–72.
- Jiricny, J., (1998): Eukaryotic mismatch repair: an update. *Mutat Res.* 14;409(3):107-21
- Johnson, J. R., Roberts, P. L., Olsen, R. J. és mtsai (1990): Prevention of catheter-associated urinary tract infection with a silver oxide-coated urinary catheter: clinical and microbiologic correlates. *J Infect Dis* 162(5): 1145-1150.
- Justice, S. S., Hung, C., Theriot, J. A. és mtsai (2004): Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(5): 1333-1338.
- Kahlmeter G, Poulsen H.O. (2012) Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 39(1):45–51
- Kahlmeter, G. (2003): An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 51(1): 69-76.
- Komp Lindgren, P., Karlsson, A., Hughes, D. (2003): Mutation rate and evolution of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 47(10): 3222-3232.
- Köves, B., Salvador, E., Grönberg-Hernández, J. (2013): Rare emergence of symptoms during long-term asymptomatic *Escherichia coli* 83972 carriage without an altered virulence factor repertoire. *J Urol.* 191(2):519-28.
- Kramer, G., Marberger, M. (2006): Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol* 16(1): 25-29.
- Kumon, H. (2000): Management of biofilm infections in the urinary tract. *World J Surg* 24(10): 1193-1196.
- Kunin, C. M., Chin, Q. F., Chambers, S. (1987): Formation of encrustations on indwelling urinary catheters in the elderly: a comparison of different types of catheter materials in „blockers” and „nonblockers”. *J Urol* 138(4): 899-902.
- Kunin, C. M., McCormack, R. C. (1966): Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. *N Engl J Med* 274(21): 1155-1161.
- Kunin, C.M. (1992): Guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection: additional considerations. *Clin Infect Dis* 15:1041–1044.
- Kurup, A., Chlebicki, M. P., Ling, M. L. és mtsai (2008): Control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococci* outbreak. *Am J Infect Control* 36(3): 206-211.
- Lane, M. C., Alteri, C. J., Smith, S. N. és mtsai (2007): Expression of flagella is coincident with

- uropathogenic *Escherichia coli* ascension to the upper urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(42): 16669-16674.
- Laupland, K. B., Zygun, D. A., Davies, H. D. és mtsai (2002): Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. *J Crit Care* 17(1): 50-57.
- Lawrence, J. R., Caldwell D. E., (1987): Behaviour of bacterial stream populations within the hydrodynamic boundary layers of surface microenvironments. *Microbial Ecol* 14(1): 15-27.
- Lawrence, J. R., Korber, D. R., Hoyle, B. D. és mtsai (1991): Optical sectioning of microbial biofilms. *J Bacteriol* 173(20): 6558-6567.
- Lee, S. J., Kim, S. W., Cho, Y. H. és mtsai (2004): A comparative multicentre study on the incidence of catheter-associated urinary tract infection between nitrofurazone-coated and silicone catheters. *Int J Antimicrob Agents* 24 Suppl 1: S65-69.
- Leffler, H., Svanborgeden, C. (1980). Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for *Escherichia coli* attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating human erythrocytes. *FEMS Microbiol Lett* 8(3): 127-134.
- Leffler, H., Svanborg-Eden, C. (1981): Glycolipid receptors for uropathogenic *Escherichia coli* on human erythrocytes and uroepithelial cells. *Infect Immun* 34(3): 920-929.
- Liedl, B. (2001): Catheter-associated urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 11(1): 75-79.
- Lindberg, U., Hanson, L. A., Jodal, U. és mtsai (1975): Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls.II. Differences in *Escherichia coli* causing asymptomatic bacteriuria. *Acta Paediatr Scand* 64(3): 432-436.
- Lindberg, F., Westman, L., Normark, S. (1985): Regulatory components in *Citrobacter freundii* ampC beta-lactamase induction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82(14): 4620-4624.
- Lindstedt, S., Lindstrom, U., Ljunggren, E. és mtsai (2006): Single-dose antibiotic prophylaxis in core prostate biopsy: impact of timing and identification of risk factors. *Eur Urol* 50:832-7
- Loeb, S., Carter, H.B., Berndt, S.I., és mtsai (2011): Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 186:1830-4.
- Loeb, S., van den Heuvel, S., Zhu, X. és mtsai (2012): Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 61:1110-4.
- Lundstedt, A. C., Leijonhufvud, I., Ragnarsdottir, B. és mtsai (2007/2): Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 195(8): 1227-1234.
- Lundstedt, A. C., McCarthy, S., Gustafsson, M. C. és mtsai (2007): A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. *PLoS One* 2(9): e825.
- Mabeck, C. E., Orskov, F., Orskov, I. (1971): *Escherichia coli* serotypes and renal involvement in urinary-tract infection. *Lancet* 1(7713): 1312-1314.
- Maki, D. G., Tambyah, P. A. (2001): Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 7(2): 342-347.

-
- Manges, A. R., Dietrich, P. S., Riley, L. W. (2004): Multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal groups causing community-acquired pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 38(3): 329-334.
- Marcus, D. M., Naiki, M., Kundu, S. K. (1976): Abnormalities in the glycosphingolipid content of human Pk and p erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 73(9): 3263-3267.
- Marrs, C. F., Zhang, L., Foxman, B. (2005): *Escherichia coli* mediated urinary tract infections: are there distinct uropathogenic *E. coli* (UPEC) pathotypes? *FEMS Microbiol Lett* 252(2): 183-190.
- McLean, R. J., Lawrence, J. R., Korber, D. R. és mtsai (1991): *Proteus mirabilis* biofilm protection against struvite crystal dissolution and its implications in struvite urolithiasis. *J Urol* 146(4): 1138-1142.
- Mills, M., Meysick, KC., O'Brien, AD., (2000): Cytotoxic necrotizing factor type 1 of uropathogenic *Escherichia coli* kills cultured human uroepithelial 5637 cells by an apoptotic mechanism. *Infect Immun.* 68(10):5869-80.
- Mobley, H. L., Hausinger, R. P. (1989): Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization. *Microbiol Rev* 53(1): 85-108.
- Morris, N. S., Stickler, D. J., McLean, R. J. (1999): The development of bacterial biofilms on indwelling urethral catheters. *World J Urol* 17(6): 345-350.
- Morris, N. S., Stickler, D. J., Winters, C. (1997): Which indwelling urethral catheters resist encrustation by *Proteus mirabilis* biofilms? *Br J Urol* 80(1): 58-63.
- Murphy, P. M., Tiffany, H. L. (1991): Cloning of complementary DNA encoding a functional human interleukin-8 receptor. *Science* 253(5025): 1280-1283.
- Nam, R.K., Saskin, R., Lee, Y. és mtsai (2010): Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 183:963–8.
- Nickel, J. C. (1990): The battle of the bladder: the pathogenesis and treatment of uncomplicated cystitis. *Int Urogynecol J* 1(4): 218-22.
- Nickel, J. C. , Costerton, J. W. (1992): Coagulase-negative staphylococcus in chronic prostatitis. *J Urol* 147(2): 398-400; discussion 400-391.
- Nickel, J. C., Costerton, J. W. (1993): Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. *Prostate* 23(2): 107-114.
- Nickel, J. C., Downey, J., Costerton, J. W. (1992/2): Movement of *Pseudomonas aeruginosa* along catheter surfaces. A mechanism in pathogenesis of catheter-associated infection. *Urology* 39(1): 93-98.
- Nickel, J. C., Grant, S. K., Costerton, J. W. (1985): Catheter-associated bacteriuria. An experimental study. *Urology* 26(4): 369-375.
- Nickel, J. C., Olson, M., McLean, R. J. és mtsai (1987): An ecological study of infected urinary stone genesis in an animal model. *Br J Urol* 59(1): 21-30.
- Nickel, J. C., Wright, J. B., Ruseska, I. és mtsai (1985/2): Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* colonizing a urinary catheter *in vitro*. *Eur J Clin Microbiol* 4(2): 213-218.
- Nicolas-Chanoine, M. H., Blanco, J., Leflon-Guibout, V. és mtsai (2008): Intercontinental emer-

- gence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. J Antimicrob Chemother 61(2): 273-281.
- Nicolle, L. E. (1994): Urinary tract infection in the elderly. J Antimicrob Chemother 33 Suppl A: 99-109.
- Nowicki, B., Svanborg-Eden, C., Hull, R. és mtsai (1989): Molecular analysis and epidemiology of the Dr hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli*. Infect Immun 57(2): 446-451.
- O'Neill, A. J. , Chopra, I. (2002): Insertional inactivation of mutS in *Staphylococcus aureus* reveals potential for elevated mutation frequencies, although the prevalence of mutators in clinical isolates is low. J Antimicrob Chemother 50(2): 161-169.
- Orikasa, S., Hinman, F., Jr. (1977): Reaction of the vesical wall to bacterial penetration: resistance to attachment, desquamation, and leukocytic activity. Invest Urol 15(3): 185-193.
- Paterson, D. L., Ko, W. C., Von Gottberg, A. és mtsai (2001): Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 39(6): 2206-2212.
- Patterson, J. E. (2000): Extended-spectrum beta-lactamases. Semin Respir Infect 15(4): 299-307.
- Pichon, C., Hechard, C., du Merle, L. és mtsai (2009): Uropathogenic *Escherichia coli* AL511 requires flagellum to enter renal collecting duct cells. Cell Microbiol 11(4): 616-628.
- Platt, R., Polk, B. F., Murdock, B. és mtsai (1982): Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. N Engl J Med 307(11): 637-642.
- Platt, R., Polk, B. F., Murdock, B. és mtsai (1986): Risk factors for nosocomial urinary tract infection. Am J Epidemiol 124(6): 977-985.
- Plos, K., Connell, H., Jodal, U. és mtsai (1995): Intestinal carriage of P fimbriated *Escherichia coli* and the susceptibility to urinary tract infection in young children. J Infect Dis 171(3): 625-631.
- Pratt, L. A., Kolter, R. (1998): Genetic analysis of *Escherichia coli* biofilm formation: roles of flagella, motility, chemotaxis and type I pili. Mol Microbiol 30(2): 285-293.
- Prigent-Combaret, C., Prensier, G., Le Thi, T. T. és mtsai (2000): Developmental pathway for biofilm formation in curli-producing *Escherichia coli* strains: role of flagella, curli and colanic acid. Environ Microbiol 2(4): 450-464.
- Ragnarsdottir, B., Jonsson, K., Urbano, A. és mtsai (2010): Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. PLoS One 5(5): e10734.
- Ragnarsdottir, B., Samuelsson, M., Gustafsson, M. C. és mtsai (2007): Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. J Infect Dis 196(3): 475-484.
- Rahav, G., Pinco, E., Silbaq, F. és mtsai (1994): Molecular epidemiology of catheter-associated bacteriuria in nursing home patients. J Clin Microbiol 32(4): 1031-1034.
- Ramsey, A. M. és Zilberberg, M. D. (2009): Secular trends of hospitalization with vancomycin-resistant enterococcus infection in the United States, 2000-2006. Infect Control Hosp Epidemiol 30(2): 184-186.

- Rediske, A. M., Roeder, B. L., Nelson, J. L. és mtsai (2000): Pulsed ultrasound enhances the killing of *Escherichia coli* biofilms by aminoglycoside antibiotics *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 44(3): 771-772.
- Reid, G. (1999): Biofilms in infectious disease and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents* 11(3-4): 223-226; discussion 237-229.
- Reid, G., Davidson, R., Denstedt, J. D. (1994): XPS, SEM and EDX analysis of conditioning film deposition onto ureteral stents. *Surf Interf Anal* 21(8): 581-586.
- Reid, G., Denstedt, J. D., Kang, Y. S. és mtsai (1992): Microbial adhesion and biofilm formation on ureteral stents *in vitro* and *in vivo*. *J Urol* 148(5): 1592-1594.
- Reid, G., Habash, M., Vachon, D. és mtsai (2001): Oral fluoroquinolone therapy results in drug adsorption on ureteral stents and prevention of biofilm formation. *Int J Antimicrob Agents* 17(4): 317-319; discussion 319-320.
- Reid, G., Lam D., Policova, Z. és mtsai (1993): Adhesion of two uropathogens to silicone and lubricious catheters: influence of Ph, urea and creatinine. *J Mater Sci Mater Med* 4(1): 17-22.
- Reid, G., Potter, P., Delaney, G. és mtsai (2000): Ofloxacin for the treatment of urinary tract infections and biofilms in spinal cord injury. *Int J Antimicrob Agents* 13(4): 305-307.
- Reid, G., Tieszer, Ch, Bailey, R., R. (1995): Bacterial biofilms on devices used in nephrology. *Nephrology* 1: 269-275.
- Reid, G., Tieszer C., Foerch, R., és mtsai (1992/2): The binding of urinary components and uropathogens to a silicone latex urethral catheter. *Cell Mater* 2(3): 253-260.
- Riley, D. K., Classen, D. C., Stevens, L. E. és mtsai (1995): A large randomized clinical trial of a silver-impregnated urinary catheter: lack of efficacy and staphylococcal superinfection. *Am J Med* 98(4): 349-356.
- Roach, M.B., Figueroa, T.E., McBride, D. és mtsai (1991): Ciprofloxacin versus gentamicin in prophylaxis against bacteremia in transrectal prostate needle biopsy. *Urology* 38:84-7.
- Roberts, J. A., Roth, J. K., Jr., Domingue, G. és mtsai (1982): Immunology of pyelonephritis in the primate model. V. Effect of superoxide dismutase. *J Urol* 128(6): 1394-1400.
- Rosen, D. A., Pinkner, J. S., Walker, J. N. és mtsai (2008): Molecular variations in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* FimH affect function and pathogenesis in the urinary tract. *Infect Immun* 76(7): 3346-3356.
- Rosenthal, E. J. (2002): Epidemiology of septicemia pathogens. *Dtsch Med Wochenschr* 127(46): 2435-2440.
- Roth, C. C., Hubanks, J. M., Bright, B. C. és mtsai (2009): Occurrence of urinary tract infection in children with significant upper urinary tract obstruction. *Urology* 73(1): 74-78.
- Rubin, R. H., Shapiro, E. D., Andriole, V. T. és mtsai (1992): Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 15 Suppl 1: S216-227.
- Rubin, U. S. E., Andriole, V.T., Davis, R.J. és mtsai with a modification by a European Working

- Party (Norrby SR) (1993): General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. The European Society of Clinical Microbiology and Infectious diseases, Taukirchen, Germany p. 240–310.
- Ruggieri, M. R., Hanno, P. M. és Levin, R. M. (1987): Reduction of bacterial adherence to catheter surface with heparin. *J Urol* 138(2): 423-426.
- Saemann, M. D., Weichhart, T., Horl, W. H. és mtsai (2005): Tamm-Horsfall protein: a multi-layered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 35(4): 227-235.
- Saint, S., Chenoweth, C. E. (2003): Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 17(2): 411-432.
- Schaeffer, A. J., Schaeffer, E. M. (2007): Infections of the urinary tract. In: Wein, A. J., Kavoussi, L. R, Novick, A. C. és mtsai (Ed.): *Campbell-Walsh urology*. (9 ed) Saunders Elsevier, Philadelphia 221–303.
- Schiotz, H. A. (1996): Antiseptic catheter gel and urinary tract infection after short-term post-operative catheterization in women. *Arch Gynecol Obstet* 258(2): 97-100.
- Schjorring, S., Struve, C., Krogfelt, K. A. (2008): Transfer of antimicrobial resistance plasmids from *Klebsiella pneumoniae* to *Escherichia coli* in the mouse intestine. *J Antimicrob Chemother* 62(5): 1086-1093.
- Schofield, MJ., Hsieh, P. (2003): DNA mismatch repair: molecular mechanisms and biological function. *Annu Rev Microbiol.* 57:579-608.
- Scholz, H., Naber, K. G. (2000): Classification of oral cephalosporins. Expert group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Med Monatsschr Pharm* 23(1): 2-5.
- Schumm, K., Lam, T. B. (2008): Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD004013.
- Schwaber, M. J., Graham, C. S., Sands, B. E. és mtsai (2003): Treatment with a broad-spectrum cephalosporin versus piperacillin-tazobactam and the risk for isolation of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Enterobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 47(6): 1882-1886.
- Shigeta, M., Komatsuzawa, H., Sugai, M. és mtsai (1997): Effect of the growth rate of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on the susceptibility to antimicrobial agents. *Chemotherapy* 43(2): 137-141.
- Shoskes, D.A., Nickel, J.C., Dolinga, R. és mtsai (2009): Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology* 73:538–542 ([discussion 542–3]).
- Smellie, J. M., Prescod, N. P., Shaw, P. J. és mtsai (1998): Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 12(9): 727-736.
- Springer, T. A. (1990): Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346(6283): 425-434.
- Stamm, W. E., Hooton, T. M., Johnson, J. R. és mtsai (1989): Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment. *J Infect Dis* 159(3): 400-406.
- Stamm, W.E., Counts, G.W., Running, K.R. és mtsai (1982): Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 307:463–468.

- Stapleton, P., Wu, P. J., King, A. és mtsai (1995): Incidence and mechanisms of resistance to the combination of amoxicillin and clavulanic acid in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 39(11): 2478-2483.
- Stensballe, J., Tvede, M., Looms, D. és mtsai (2007): Infection risk with nitrofurazone-impregnated urinary catheters in trauma patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147(5): 285-293.
- Stenutz, R., Weintraub, A., Widmalm, G. (2006): The structures of *Escherichia coli* O-poly-saccharide antigens. *FEMS Microbiol Rev* 30(3): 382-403.
- Stewart, W. F., Van Rooyen, J. B., Cundiff, G. W. és mtsai (2003): Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 20(6): 327-336.
- Stickler, D. J., Evans, A., Morris, N. és mtsai (2002): Strategies for the control of catheter encrustation. *Int J Antimicrob Agents* 19(6): 499-506.
- Stickler, D. J., Morris, N. S., Williams, T. J. (1996): An assessment of the ability of a silver-releasing device to prevent bacterial contamination of urethral catheter drainage systems. *Br J Urol* 78(4): 579-588.
- Stickler, D. J., Williams, T., Jarman, C. és mtsai (1995): The encrustation of urethral catheters.
- Stickler, D. J., Zimakoff, J. (1994): Complications of urinary tract infections associated with devices used for long-term bladder management. *J Hosp Infect* 28(3): 177-194.
- Stock, J. B., Stock, A. M., Mottonen, J. M. (1990): Signal transduction in bacteria. *Nature* 344(6265): 395-400.
- Svanborg, C., Godaly, G., Hedlund, M. (1999): Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence. *Curr Opin Microbiol* 2(1): 99-105.
- Takeuchi, H., Hida, S., Yoshida, O. és mtsai (1993): Clinical study on efficacy of a Foley catheter coated with silver-protein in prevention of urinary tract infections. *Hinyokika Kiyo* 39(3): 293-298.
- Tambyah, P. A., Knasinski, V., Maki, D. G. (2002): The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23(1): 27-31.
- Taylor, C. M., Roberts, I. S. (2005): Capsular polysaccharides and their role in virulence. *Contrib Microbiol* 12: 55-66.
- Tenney, J. H., Warren, J. W. (1988): Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis* 157(1): 199-202.
- Thompson, R. L., Haley, C. E., Searcy, M. A. és mtsai (1984): Catheter-associated bacteriuria.
- Trieuquot, P., Carlier, C., Martin, P. és mtsai (1987): Plasmid transfer by conjugation from *Escherichia coli* to gram positive bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 48(1-2): 289-94.
- Trobos, M., Lester, C. H., Olsen, J. E. és mtsai (2009): Natural transfer of sulphonamide and ampicillin resistance between *Escherichia coli* residing in the human intestine. *J Antimicrob Chemother* 63(1): 80-86.
- Vaisanen, V., Elo, J., Tallgren, L. G. és mtsai (1981): Mannose-resistant haemagglutination and

- P antigen recognition are characteristic of *Escherichia coli* causing primary pyelonephritis. *Lancet* 2(8260-61): 1366-1369.
- Vaisanen-Rhen, V., Elo, J., Vaisanen, E. és mtsai (1984): P-fimbriated clones among uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Infect Immun* 43(1): 149-155.
- van Loosdrecht, M. C., Lyklema, J., Norde, W. és mtsai (1987): Electrophoretic mobility and hydrophobicity as a measured to predict the initial steps of bacterial adhesion. *Appl Environ Microbiol* 53(8): 1898-1901.
- van Loosdrecht, M. C., Lyklema, J., Norde, W. és mtsai (1987/2): The role of bacterial cell wall hydrophobicity in adhesion. *Appl Environ Microbiol* 53(8): 1893-1897.
- Villegas, M. V., Lolans, K., Correa, A. és mtsai (2007): First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 51(4): 1553-1555.
- Virkola, R., Westerlund, B., Holthofer, H. és mtsai (1988): Binding characteristics of *Escherichia coli* adhesins in human urinary bladder. *Infect Immun* 56(10): 2615-2622.
- Wagenlehner, F. M., Lehn, N., Witte, W. és mtsai (2005): *In vitro* activity of daptomycin versus linezolid and vancomycin against gram-positive uropathogens and ampicillin against enterococci, causing complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 51(2-3): 64-69.
- Wagenlehner, F. M., Niemetz, A. H., Weidner, W. és mtsai (2008): Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005. *Int J Antimicrob Agents* 31 Suppl 1: S25-34.
- Waites, K. B., Canupp, K. C., DeVivo, M. J. (1993): Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 74(7): 691-695.
- Waites, K. B., Canupp, K. C., DeVivo, M. J. (1994): Phagocytosis of urinary pathogens in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 75(1): 63-66.
- Wald, H. L., Ma, A., Bratzler, D. W. és mtsai (2008): Indwelling urinary catheter use in the post-operative period: analysis of the national surgical infection prevention project data. *Arch Surg* 143(6): 551-557.
- Walker, R. C. (1999): The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 74(10): 1030-1037.
- Walsh, T. R. (2008): Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 21(4): 367-371.
- Walz, W., Schmidt, M. A., Labigne-Roussel, A. F. és mtsai (1985): AFA-I, a cloned afimbrial X-type adhesin from a human pyelonephritic *Escherichia coli* strain. Purification and chemical, functional and serologic characterization. *Eur J Biochem* 152(2): 315-321.
- Wang, X., Preston, J. F. 3rd, Romeo, T. (2004): The *pgaABCD* locus of *Escherichia coli* promotes the synthesis of a polysaccharide adhesin required for biofilm formation. *J Bacteriol* 186(9): 2724-2734.
- Warren, J. W. (1986): *Providencia stuartii*: a common cause of antibiotic-resistant bacteriuria in patients with long-term indwelling catheters. *Rev Infect Dis* 8(1): 61-67.

- Warren, J. W. (2001): Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 17(4): 299-303.
- Warren, J. W., Tenney, J. H., Hoopes, J. M. és mtsai (1982): A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 146(6): 719-723.
- Weiss, S. J. (1989): Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 320(6): 365-376.
- Werner, G., Coque, T. M., Hammerum, A. M. és mtsai (2008): Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Eurosurveill* 13(47) 1-11.
- Whitmore, W.F. Jr. (1984): Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 11:205-220.
- Wiles, T. J., Dhakal, B. K., Eto, D. S. és mtsai (2008): Inactivation of host Akt/protein kinase B signaling by bacterial pore-forming toxins. *Mol Biol Cell* 19(4): 1427-1438.
- Williams, M., Hole, D. J. (1982): Bacteriuria in patients undergoing prostatectomy. *J Clin Pathol* 35(11): 1185-1189.
- Williamson, D.A., Roberts, S.A., Paterson, D.L. és mtsai (2012): *Escherichia coli* bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. *Clin Infect Dis* 54: 1406-12
- Wimpenny, J., Handley, P., Gilbert, P. és mtsai (Ed.) The life and death of biofilm. Cardiff: Bioline: 119-25.
- Wollin, T. A., Tieszer, C., Riddell, J. V. és mtsai (1998): Bacterial biofilm formation, encrustation, and antibiotic adsorption to ureteral stents indwelling in humans. *J Endourol* 12(2): 101-111.
- Wood, D. P., Jr., Bianco, F. J., Jr., Pontes, J. E. és mtsai (2003): Incidence and significance of positive urine cultures in patients with an orthotopic neobladder. *J Urol* 169(6): 2196-2199.
- Woodford, N., Zhang, J., Kaufmann, M. E. és mtsai (2008): Detection of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing VEB-type extended-spectrum beta-lactamases in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 62(6): 1265-1268.
- Wright, K. J., Seed, P. C., Hultgren, S. J. (2007): Development of intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* depends on type 1 pili. *Cell Microbiol* 9(9): 2230-2241.
- Wullt, B., Bergsten, G., Fischer, H. és mtsai (2003): The host response to urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 17(2): 279-301.
- Yigit, H., Queenan, A. M., Anderson, G. J. és mtsai (2001): Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 45(4): 1151-1161.
- Zheng, D.Q., Taylor, G., Gyananath, G. (1994): Influence of laminar flow velocity and nutrient concentration on attachment of marine bacterioplankton. *Biofouling* 8(2): 107-120.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELENT PUBLIKÁCIÓK

Könyv, könyvfejezet

- Cavallo, J. D., **Tenke, P.** (2012): Urinary tract infections. In: Cornaglia, G., Courcol, R., Herrmann, J.L., Kahlmeter, G., Peigue-Lafeuille, H., Vila, J. Eur Manl Clin Microbiol 469 p.: SFM, 133-143.
- Köves, B., **Tenke, P.**, Nagy, K. (2011): The Prevention and Treatment of Penile Prosthesis Infections. In: Nikibakhsh, A. (szerk.) Clinical Management of Complicated Urinary Tract Infection . 294 p. Rijeka: InTech, 239-246.
- Tenke, P.**, Köves, B., Nagy, K., Uehara, S., Kumon, H., Hultgren, S. J., Hung, C., Mendling, W. (2011): Biofilm and Urogenital Infections. In: Nikibakhsh, A. (szerk.) Clinical Management of Complicated Urinary Tract Infection . 294 p. Rijeka: InTech, 145-158.
- Köves, B., **Tenke, P.**, Nagy, K. (2010): Infections associated with penile prostheses. In: Naber, K. G., Schaeffer, A. J., Heyns, Ch. F., Matsumoto, T., Shoskes, D., Bjerklund Johansen, T. E. (szerk.) Urogenital Infections. International Consultation on Urogenital Infections. Arnheim. European Association of Urology (EAU), 554-561.
- Tenke, P.**, Köves, B., Nagy, K. (2010): Urinary catheters and drainage systems: prevention and treatment of urinary tract infections. In: Naber, K. G., Schaeffer, A. J., Heyns, Ch. F., Matsumoto, T., Shoskes, D., Bjerklund Johansen, T. E. (szerk.) Urogenital Infections. International Consultation on Urogenital Infections. Arnheim. European Association of Urology (EAU), 532-541.
- Tambyah, P. A., Olszyna, D. P., **Tenke, P.**, Köves, B. (2010): Urinary catheters and drainage systems: definition, epidemiology and risk factors. In: Naber, K. G., Schaeffer, A. J., Heyns, Ch. F., Matsumoto, T., Shoskes, D., Bjerklund Johansen, T. E. (szerk.) Urogenital Infections. International Consultation on Urogenital Infections. Arnheim. European Association of Urology (EAU), 522-531.
- Tenke P.** (2010): Device associated urinary tract infections. In: Naber, K. G., Schaeffer, A. J., Heyns, Ch. F., Matsumoto, T., Shoskes, D., Bjerklund Johansen, T. E. (szerk.) Urogenital Infections. International Consultation on Urogenital Infections. Arnheim. European Association of Urology (EAU), 519-553.
- Tenke, P.**, Köves, B., Uehara, S., Kumon H., Hultgren S. J., Hung, C. (2010): The role of biofilm infection in urogenital infections. In: Naber, K. G., Schaeffer, A. J., Heyns, Ch. F., Matsumoto, T., Shoskes, D., Bjerklund Johansen, T. E. (szerk.) Urogenital Infections. International Consultation on Urogenital Infections. Arnheim. European Association of Urology (EAU), 57-68.
- Tenke P.**, Kovács B. (2008): Nem komplikált húgyúti fertőzések kezelésének alapjai a bizonyítékok tükrében az Európai Urológusok Társasága (EAU) irányelve alapján. Szerkesztőségi

- irányelv. In: Cserni I (szerk.) Háziorvosi Útmutató - klinikai irányelvek kézikönyve 2008/1. Budakeszi. Medition Kiadó Kft., 1-24. (Klinikai irányelvek kézikönyve)
- Naber, K. G., Bisop, M. Sz., Bjerklund Johansen, T. E., Botto, H., Cek, M., Grabe, B., Palou, D., **Tenke P.** (2008): Rekomendacii po vedeniju bolnih sz infekcijami pocsek, mocsevuh putej i muzsszkih polovuh organov. Szmolenszk. European Association of Urology (EAU), 223.
- Grabe, M., Bishop, M. C., Bjerklund Johnsen, T. E., Botto, H., Cekk M., Lobelk B., Naber, K. G., Palou, J., **Tenke P.** (2008): The management of urinary and male genital tract infections. In: Babjuk, M., Oosterlinck, W., Sylvester, R., Kaasinen, E., Böhle, A., Palou, J. (szerk.) European Association of Urology. Guidelines 2008 Sweden. European Association of Urology (EAU), 1-116.
- Tenke P.**, Ludwig E., Kovács B., Cserni I. (szerk.) (2007): A nem komplikált húgyúti fertőzések diagnosztikája és kezelése a bizonyítékok tükrében. Budakeszi. Medition Kiadó Kft., 111-129. (Útmutató - klinikai irányelvek összefoglalója)
- Tenke P.**, Kovács B., Bálint P., Hagymási N., Köves B. (2007): Prostatitis és krónikus kismencedei fájdalom szindróma. Diagnosztika és kezelés a bizonyítékok alapján. In: Tenke P. (szerk.) Urológiai Útmutató 2007: Klinikai irányelvek kézikönyve. Budakeszi. Medition, 99-110.
- Naber, K. G., McCue, J.D., Raz, R., Grady, R., Krieger, J. N., **Tenke P.**, Wagenlehner, F. (2007): Urinary tract infections. In: McCue, J., Kahan, S.: A Page Infectious Disease. London. Lippincott Williams and Wilkins, 113-127.
- Tenke P.**, Szalka A., Mészner Zs., Romics I., Kisbenedek L. (2005): Húgyúti bakteriális infekciók. Diagnosztikus és terápiás irányelv. In: Pajor L. (szerk.) A magyar urológia módszertani irányelvei. Budapest. Promenade Publishing House, 1-38.
- Ludwig E., **Tenke P.** (2005): Komplikált húgyúti infekciók. In: Szalka A., Timár L., Ludwig E., Mészner Zs. (szerk.) Infektológia. Budapest. Medicina Könyvkiadó, 507-510.
- Tenke P.**, Ludwig E. (2005): A prostatitisek diagnosztikája és kezelése. In: Szalka A., Timár L., Ludwig E., Mészner Zs.: Infektológia. Budapest. Medicina Könyvkiadó, 518-522.
- Tenke P.** (2004): A húgyhólyag, húgycső, here, mellékhere gyulladásai. In: Romics I., Böszörményi-Nagy G., Corradi Gy., Farkas L., Fazakas L., Hamvas A., Karsza A., Kelemen Zs., Kondás J., Lovász S., Merksz M., Pajor L., Pánovics J., Romics I., Rusz A., Szűcs M., Tenke P., Urbancsek J., Romics I. (szerk.) Az urológia tankönyve. Budapest. Semmelweis Kiadó, 115-124.
- Romics I., Böszörményi-Nagy G., Corradi Gy., Farkas L., Fazakas L., Hamvas A., Karsza A., Kelemen Zs., Kondás J., Lovász S., Merksz M., Pajor L., Pánovics J., Romics I., Rusz A., Szűcs M., **Tenke P.**, Urbancsek J. Romics I. (2004): Az urológia tankönyve. Budapest. Semmelweis Kiadó, 328.
- Balaton Cs., Budai J., Káli G., Makara M., Péter Z., Rókusz L., Schneider F., Sinkó J., Szalka A., Széll A., Szilávik J., **Tenke P.** (2004): A kórképek diagnosztikája és kezelése. In: Rókusz L., Szalka A., Makara M. (szerk.): Az antimicrobás kezelés alapelvei. Budapest. EOS, 10-147.

Tenke P., Szalka A.: Húgyúti infekciók megelőzése és kezelése az európai és hazai irányelvek alapján (2003). In: Csalay L (szerk.) Családorvosok kézikönyve 2003. Válogatás a Medicus Anonymus továbbképzési rovatából. Budapest. Anonymus Kiadó, 385-394.

Nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

Vahlensieck, W., Perepanova, T., Bjerkklund Johansen, T.E., **Tenke, P.**, Naber K. G., Wagenlehner, F. M. (2016): Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections. Eur Urol Suppl (X) Paper doi:10.1016/j.eursup.2016.04.007.

Wagenlehner, F. M., Tandogdu, Z., Bartoletti, R., Cai, T., Cek, M., Kulchavenya, E., Köves, B., Naber K. G., Perepanova, T., **Tenke, P.**, Wullt, B., Bogenhard, F., Bjerkklund Johansen, T.E., (2016): The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. Pathogens 5:(1) 10.

Bata, A., Köves, B., **Tenke, P.** (2015): The importance of using correct profilaxis in cases of recurrent cystitis. Eur Urol Suppl 14:(6) e1174.

Tandogdu, Z., Bartoletti, R., Cai, T., Cek, M., Grabe, M., Kulchavenya, E., Köves, B., Menon, V., Naber K. G., Perepanova, T., **Tenke, P.**, Wullt, B., Bjerkklund Johansen, T.E., Wagenlehner, F. M. (2015): Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. World J Urol in press.

Wagenlehner, F. M., Bartoletti, R., Cai, T., Cek, M., Grabe, M., Köves, B., Kulchavenya, E., Naber K. G., Perepanova, T., Pilatz, A., Tandogdu, Z., **Tenke, P.**, Weidner, W., Wolf, J., Wullt, B., Bjerkklund Johansen, T.E. (2015): 255 Infective complications after prostate biopsy: Outcome of the Global Prevalence of Infections in Urology (GPIU) prostate biopsy side study 2010 – 2013. A prospective, multinational, multicenter study. Eur Urol Suppl 14:(2) e255.

Bjerkklund Johansen, T.E., Tandoğdu, Z., Cek, M., Grabe, M., Köves, B., Naber K. G., Pickard, R., **Tenke, P.**, Wagenlehner, F. M. (2014): 449 Clinical properties of multi & extensive drug resistance Enterobacteriaceae in urosepsis: Outcome of the global prevalence of infections in urology (GPIU) study: 9 Year results of a multinational, multicenter study. Eur Urol Suppl 13:(1) e449-e449a.

Cek, M., Tandogdu, Z., Wagenlehner, F. M., **Tenke, P.**, Naber K. G., Bjerkklund Johansen, T.E. (2014): Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients-a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. World J Urol 32:(6) 1587-1594.

Tandogdu, Z., Cek M., Wagenlehner, F. M., Naber K. G., **Tenke, P.**, van Ostrum, E., Bjerkklund Johansen, T.E. (2014): Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. World J Urol 32:(3) 791-801.

Tenke, P., Köves, B., Bjerkklund Johansen, T.E. (2014): An update on prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis 27:(1) 102-107.

- Cek, M., Tandogdu, Z., Naber K. G., **Tenke, P.**, Wagenlehner, F. M., van Oostrum, E., Kristensen, B., Bjerklund Johansen, T.E. (2013): Global Prevalence Study of Infections in Urology Investigators Antibiotic Prophylaxis in Urology Departments, 2005-2010. *Eur Urol* 63:(2) 386-394.
- Bjerklund Johansen, T.E., Grabe, M., Tandogdu, Z., **Tenke, P.**, van Ostrum, E., Naber K. G., Wagenlehner, F. M., Cek, M. (2013): What did we learn from the Global Prevalence studies on Infection in Urology (GPIU)? *Int J Antimicrob Agents* 42:(2) S33-S34.
- Tenke, P.**, Köves, B. (2013): How to reduce infectious complications in patients with indwelling catheters? *Int J Antimicrob Agents* 42:(2) S34.
- Wagenlehner, F. M., van Oostrum, E., **Tenke, P.**, Tandogdu, Z., Cek, M., Grabe, M., Wullt, B., Pickard, R., Naber K. G., Pilatz, A., Weidner, W., Bjerklund Johansen, T.E. (2013): Infective Complications After Prostate Biopsy: Outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, A Prospective Multinational Multicentre Prostate Biopsy Study. *Eur Urol* 63:(3) 521-527.
- Grabe, M., Botto, H., Cek, M., **Tenke, P.**, Wagenlehner, F. M., Naber K. G., Bjerklund Johansen, T.E. (2012): Preoperative assessment of the patient and risk factors for infectious complications and tentative classification of surgical field contamination of urological procedures. *World J Urol* 30:(1) 39-50.
- Tandogdu, Z., Cek, M., **Tenke, P.**, Wagenlehner, F. M., Grabe, M., Bjerklund Johansen, T.E. (2012): Multi-drug resistant hospital acquired urinary tract isolates: Prevalence and demographic properties: Outcome of the Global Prevalence of Infections in Urology (GPIU) Study: Six year results of a multinational, multicenter study. *Eur Urol Suppl* 11:(1) E297.
- Tenke, P.**, Köves, B., Nagy, K., Hultgren, S. J., Mendling, W., Wullt, B., Grabe, M., Wagenlehner, F. M., Cek, M., Pickard, R., Botto, H., Naber K. G., Bjerklund Johansen, T.E. (2012): Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol* 30:(1) 51-57.
- Wagenlehner, F. M., Van Oostrum, E., **Tenke, P.**, Tandogdu, Z., Cek, M., Grabe, M., Naber K. G., Weidner, W., Bjerklund Johansen, T.E. (2012): Infective complications after prostate biopsy: Outcome of the Global Prevalence of Infections in Urology (GPIU) prostate biopsy side study 2010-a multinational, multicenter study. *Eur Urol Suppl* 11:(1) E37.
- Wyndaele, J. J., Brauner, A., Geerlings, S. E., Köves, B., **Tenke, P.**, Bjerklund Johansen, T.E. (2012): Clean intermittent catheterization and urinary tract infection: review and guide for future research. *BJU Int* 110:(11) E910-E917.
- Bjerklund Johansen, T.E., Botto, H., Cek, M., Grabe, M., **Tenke, P.**, Wagenlehner, F. M., Naber, K. G. (2011): Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 38:(Suppl) 64-70.
- Nagy K., Köves B., **Tenke P.** (2011): The effectiveness of acoustic energy induced by uroshield device in the prevention of bacteriuria and the reduction of patients' complaints related to long-term indwelling urinary catheters. *Eur Urol Suppl* 10(2) 163-164.

- Bjerkklund 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.
- Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C., Saint, S., Schaeffer, A. J., Tambayh, P. A., **Tenke P.**, Nicolle, L. E., (2010): Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 50(5) 625-663.
- Köves B., **Tenke P.**, Bálint P., Nagy K., Bóde I., Hagymási N. (2009): Spectrum and antibiotic susceptibility of uropathogens in our department between 2004 and 2007. *Eur Urol Suppl* 8(4) 230.
- Tenke P.**, Kovács B., Bjerkklund Johansen, T. E., Matsumoto, T., Tambyah, P. A., Naber, K. G. (2008): European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 31(suppl 1) S68-78.
- Bjerkklund Johansen, T. E., Cek, M., Naber, K., Grabe, M., **Tenke P.** (2007): Nosocomial urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 29(suppl 2) S82.
- Bjerkklund Johansen, T. E., Cek, M., Naber, K., Stratchounski, L., Svendsen, M, V., **Tenke P.** (2007): Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol* 51(4) 1100-1112.
- Tenke P.**, Kovács B., Jäckel, M., Nagy E. (2006): The role of biofilm infection in urology. *World J Urol* 24(1) 13-20.
- Tenke P.**, Kovács B., Benkő R., Ashaber D., Nagy E. (2006): Continuous versus intermittent levofloxacin treatment in complicated urinary tract infections caused by urinary obstruction temporarily relieved by foreign body insertion. *Int J Antimicrob Agents* 28(suppl 1) S82-85.
- Bjerkklund Johansen, T. E., Çek, M., Naber, K. G., Stratchounski, L., Svendsen, M. V., **Tenke P.** (2006): Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *Int J Antimicrob Agents* 28(suppl 1) S91-107.
- Bichler, K. H., Savatovsky, I., Naber, K. G., Bishop, M. C., Bjerkklund Johansen, T. E., Botto, H., Cek, M., Grabe, M., Lobel, B., Redorta, J. P., **Tenke P.** (2006): EAU guidelines for the management of urogenital schistosomiasis. *Eur Urol* 49(6) 998-1003.
- Çek, M., Lenk, S., Naber, K. G., Bishop, M. C., Bjerkklund Johansen, T. E., Botto, H., Grabe, M., Lobel, B., Redorta, J. P., **Tenke P.** (2005): EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol* 48(3) 353-362.
- Tenke P.**, Jackel, M., Nagy E. (2004): Prevention and treatment of catheter-associated infections: Myth of reality? *EAU Update Series* 2(3) 106-115.
- Tenke P.**, Riedl, C. R., Jones, G. L., Williams, G. J., Stickler, D., Nagy E. (2004): Bacterial biofilm formation on urologic devices and heparin coating as preventive strategy. *Int J Antimicrob Agents* 23(suppl 1) s67-s74.

Tenke P., Ashaber D., Benkő R., Jacker M. (2004): Advantages of a continuous or intermittent levofloxacin (levofloxacin iv., tabl. 500 mg) treatment in case of urinary obstruction caused by a complicated urinary tract infection after temporary insertion of a foreign body (double J ureteral stent, percutan nephrostomy). *Int J Antimicrob Agents* 24(suppl 2) S251-S252.

Magyar nyelvű folyóiratokban megjelent közlemények

Tenke P., Hajdú, A., Magyar, A., Kovács, B. (2013): A háziorvos szerepe a női hólyaghurut diagnosztikájában és kezelésében. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 18:(9) 585-590.

Tenke P., Ludwig E., Köves B., Bálint P., Kovács B., Hagymási N. (2008): Az urológiai beavatkozások során alkalmazott perioperatív antibakteriális profilaxis részletes irányelve (Az Európai Urológus Társaság /EAU/ irányelve alapján). *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 15(1) 24-30.

Tenke P., Kovács B., Bálint P., Hagymási N. (2007): A nem-komplikált húgyúti fertőzések diagnosztikája és kezelése a bizonyítékok tükrében, az Európai Urológus Társaság (EAU) irányelve alapján (Szakmai irányelv). *Magyar Urológia* 19(2) 123-148.

Bán É., Kristóf K., Mátyus Á., **Tenke P.** (2006): A klasszikus húgyúti infekciók mikrobiológiai diagnosztikája: az Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium módszertani levele - 2005. december. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 13(1) 33-38.

Tenke P. (2005): Treatment of urinary tract infections.: A húgyúti fertőzések kezelése. *Orvosi Hetilap* 146(12) 565-570.

Tenke P. (2005): Helyzetkép az urológiai infekciók kezeléséről. *Orvostovábbképző Szemle* 12(4) 12-19.

Tenke P., Ashaber D., Benkő R., Jacker M., Nagy E. (2005): Folyamatos vagy megszakított levofloxacin kezelés előnyösebb-e a húgyúti obstrukció következtében kialakult fertőzés esetén, ahol az elzáródás átmeneti megoldására idegen test (dupla J-uréterkatéter, perkután nephrostoma) került behelyezésre. *Magyar Urológia* 17(1) 11-18.

Tenke P. (2005): A húgyúti infekciók kezelésének buktatói. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 10(1) 19-24.

Tenke P., Ashaber D., Bálint P., Kisbenedek L., Bán É., Konkoly-Tege M. (2004): Infekcióra hajlamosító tényezők dupla J-katéter viselése mellett. *Magyar Urológia* 16(4) 222-227.

Tenke P., Bálint P. (2003): Az állandó katéterezéssel kapcsolatos teendők. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 8(8) 642-645.

Tenke P., Hartmann G. (2003): A rekuráló női cystitis patogenezeise és kezelése. *Szabaduló Szakorvos* 3(1) 31-35.

Tenke P., Riedl, C. R., Stickler, D., Jäckel M., Nagy E., Bálint P. (2003): A heparinos felületkezelés megakadályozza a biofilm képződését a húgyúti idegentestek felszínén. *Magyar Urológia* 15(3) 172-181.

-
- Tenke P.**, Ashaber D., Hartman G. (2002): Húgyúti infekció terhességben. Háziorvos Továbbképző Szemle 7(7) 509-512.
- Tenke P.**, Szalka A., Mészner Zs., Romics I., Kisbenedek L. (2002): Húgyúti bakteriális infekciók: diagnosztikus és terápiás irányelv. Magyar Urológia 14(3) 240-293.
- Tenke P.**, Kisbenedek L. (2001): Az állandó katéterekkel és az urológiai idegentestekkel kapcsolatos infekciók kezelése és megelőzése. Háziorvos Továbbképző Szemle 6(1) 32-35.
- Tenke P.**, Kisbenedek L., Kovács G., Pataki L., Fél T. (2000): First experience with the treatment of upper urinary tract infections with the levofloxacin.: A felső húgyúti infekciók levofloxacin kezelésével szerzett első hazai eredmények. Magyar Urológia 12(4) 375-382.
- Tenke P.**, Kisbenedek L., Fél T. (2000): A férfiak alsó-húgyúti infekciójának diagnosztikája és kezelése. Háziorvos Továbbképző Szemle 5(3) 198-204.
- Tenke P.**, Kisbenedek L. (1999): Perioperative antibiotics in urology. Az urológiai beavatkozások perioperatív antibiotikus profilaxisa. Magyar Urológia 11(3) 231-243.
- Tenke P.**, Kisbenedek L., Romics I., Buzogány I., Pintér J., Ludwig E., Szalka A. (1999): New classification, etiology and diagnosis of prostatitis. Antibiotic treatment, treatment strategy. A prostatitis új felosztása, etiológiája és diagnosztikája. Az antibiotikum választás szempontjai, kezelési stratégiák. Magyar Urológia 11(1) 81-90.
- Kovács G., **Tenke P.** (1999): The treatment of urinary tract infections - Pharmacokinetic view points.: A húgyúti infekciók terápiája - Farmakológiai szempontok. Magyar Urológia 11(2) 145-153.
- Tenke P.**, Kisbenedek L. (1998): A perioperatív antibiotikus prophylaxis urológiai vonatkozásai. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 5(1) 9-13.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Legelőször hálás köszönettel tartozom volt főnökömnek, dr. Kisbenedek László főorvos úrnak, akit nemcsak szakmai példaképemnek tekintek, hanem embersége miatt is felnézek rá. Hálas vagyok azért, hogy 25 évvel ezelőtt az Ő segítségével orientálódhattam az uroinfektológia irányába.

Köszönettel tartozom prof. dr. Nagy Erzsébetnek, aki mindvégig támogatta fejlődésemet, szakmai tanácsaival segítette tudományos munkámat. Sok munka volt és lesz is még, amíg felépül a húgyúti infekciók terén az első híd az urológiai és az infektológiai szakmák között. Köszönöm prof. dr. Ludwig Endrének az ehhez nyújtott segítségét és hálás szívvel emlékszem dr. Szalka Andrássra, a hazai infektológia kimagasló szaktekintélyére, aki tanácsaival segítette munkámat.

Dr. Bán Évának és dr. Konkoly-Tege Mariannak a mikrobiológiai tudományos háttér, dr. Jackel Mártának az elektronmikroszkópos, míg dr. Benkő Riának és dr. Korányi Lászlónak a HPLC vizsgálatok elvégzéséért mondok köszönetet.

Az Európai Uroinfektológiai Társaság Vezetősége tette lehetővé, hogy a világ legtöbb országára kiterjesztett nosocomialis húgyúti infekciókat felmérő prevalencia vizsgálat megtervezésében, kivitelezésében és értékelésében vezető szerephez juthattam. Köszönöm prof. dr. Kurt Nabernek, prof. dr. Truls J. Bjerklundnak és prof. dr. Claus R. Riedlnek, hogy segítették nemzetközi szakmai érvényesülésemet.

Hálás vagyok közvetlen munkatársaimnak, dr. Nagy Károlynak, dr. Köves Bélának és dr. Kovács Bélának, továbbá osztályom minden dolgozójának a tudományos és a hétköznapi feladatokban nyújtott segítségükért.

Bérczy Ildikónak az irodalomkutatásban és a szerkesztésben való aktív részvételéért külön köszönettel tartozom.

Ezúton köszönöm a kórház vezetőségének, hogy háttérrel nyújtottak kutatási tevékenységemhez és segítették munkámat.

Természetesen nem feledkezhetem meg szüleimről és családomról sem, akik végig mellett álltak, biztattak és támogattak szakmai előmenetelem során.