

Kórokozóspektrum egy hematológiai osztályon

Sipos Dávid^{1,*}, Nyul Adrienn², Kovács Krisztina²,
Hussain Alizadeh³, Péterfi Zoltán¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Infektológia Tanszék, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet,
Bakteriológiai és Kórházhigiénés Laboratórium, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, Pécs

Bevezetés: Míg korábban az antibiotikumok felfedezésével, klinikai alkalmazásával az orvostudomány jelentős előrelépést tett az infekciós kórkepek kezelésében, a 21. században az antibiotikumok igen széles körű, gyakorta nem megfelelő felhasználásával e betegségek ismét reneszánszukat élik, a multirezisztens kórokozók pedig egyre nagyobb kihívást jelentenek a mindennapi orvoslásban. Különösen igaz ez a csökkent védekezőképességű betegekre. Mindezek szükségessé teszik, hogy az antibiotikumokat megfontoltan, az országos és helyi rezisztenciaviszonyoknak megfelelően alkalmazzuk. **Célkitűzés:** Egy hároméves periódusban felmérni tanszékünkön a véráramfertőzések leggyakoribb bakteriális kórokozóit, azok antibiotikum-érzékenységét és a multirezisztens kórokozók arányát. **Módszer:** A vizsgált időszakban a valós véráramfertőzést mutató pozitív hemokultúrák minták eredményeinek feldolgozása. **Eredmények:** A vizsgálati eredmények alapján tanszékünkön a véráramfertőzések legnagyobb részéért Gram-negatív kórokozók tehetőek felelőssé, előtérben az *Enterobacteriaceae* család tagjaival. Hematológiai betegek esetében megszokott módon, emellett fontos kórokozó a *Pseudomonas aeruginosa*. A Gram-pozitív baktériumok és multirezisztens kórokozók okozta véráramfertőzések gyakorisága kisebb. A *Pseudomonas* törzsek között magasabb carbapenemrezisztencia mellett kedvezőbb érzékenységi eredmények észlelhetők piperacillin/tazobaktám, valamint cefepim tekintetében. **Következtetések:** Ahogy vizsgálatunk is mutatja, Hematológiai Tanszékünkön a *Pseudomonas*-ellenes antibiotikumok kiegyensúlyozott alkalmazásával sikerült egy olyan középutat megtalálni, amely mind a magas rizikójú betegcsoport empirikus kezelésének, mind pedig a multirezisztens kórokozók adta kihívásoknak meg tud felelni.

Kulcsszavak: hemokultúra, multirezisztens, antibiotikum-rezisztencia

Spectrum of bacteria on a haematological ward

Introduction: In the past, with the discovery and subsequent usage of antibiotics, medicine has made significant progress in the treatment of infectious diseases. However, in the 21st century, with the widespread and often inappropriate use of antibiotics, these diseases are re-emerging, and multidrug-resistant pathogens are increasingly challenging in everyday medicine. This is especially true for immunocompromised patients. Therefore, antibiotics should be used cautiously, based on national and local resistance data. **Aims:** Our goal was to assess the spectrum of most important bacterial pathogens causing bloodstream infections. Also, to evaluate their antibiotic susceptibility and the rate of multidrug-resistant bacteria in our haematology ward. **Method:** We examined results of the positive blood cultures during a three-year period. **Results:** Based on data from our survey, the most common pathogenic bacteria causing bloodstream infections in our ward were Gram-negatives, the majority belonging to the *Enterobacteriaceae* family. In addition to these strains, *Pseudomonas aeruginosa* remains a common pathogen in haematology patients, too. Gram-positive and multidrug-resistant bacteria are less prevalent. Antibiotic susceptibility tests showed a higher resistance against carbapenem antibiotics among *Pseudomonas aeruginosa* isolates compared to cefepime or piperacillin/tazobactam. **Conclusions:** For an empiric antibiotic therapy in our haematology ward, compounds that have a good Gram-negative spectrum also covering *Pseudomonas aeruginosa* seem to be appropriate. With an antibiotic stewardship that aims at the balanced use of antipseudomonal beta-lactams we could achieve a sufficiently effective empiric antibiotic therapy that does not significantly increase the risk of multidrug-resistant infections.

Keywords: blood culture, multidrug-resistant bacteria, microbial drug resistance

(Beérkezett: 2019. február 6.; elfogadva: 2019. március 4.)

* *Levelezési cím:* Dr. Sipos Dávid, PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, 7632 Pécs, Rákóczi út 2.,
Tel.: 06-30-469-7379, E-mail: sipos.david@pte.hu

Rövidítések

Qnr = Quinolone-resistance (kinolon-rezisztencia); PBP = Penicillin Binding Protein (penicillinkötő fehérje); MALDI-TOF MS = Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (tömegspektrometrián alapuló mikrobiológiai diagnosztika); EUCAST = European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing; MECO = Multirezisztens *Escherichia coli*; MKLE = Multirezisztens *Klebsiella* spp.; ESBL = Extended Spectrum Beta-Lactamase; MPAE = Multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa*; VRE = Vancomycinrezisztens *Enterococcus* spp.; MRSA = Methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*

Az orvostudomány fejlődésével egyre több diagnosztikus és terápiás kihíváson tudunk felülkerekedni. A kórokozókkal szembeni küzdelem 1940-ben a penicillin klinikai alkalmazásával vette kezdetét, mely nagy áttörést jelentett az infekciók kezelésében. Ez a felfedezés azonban olyan versengést indított el a tudomány és a természet között, amelyben az eddig elért eredményekkel aligha tudunk valószínűleg úrrá lenni a kórokozókon. Az antibiotikumok igen elterjedt, sok esetben indokolatlan használata, nem megfelelő dózisban, ideig vagy indikációval történő alkalmazása a kórokozókat arra sarkallja, hogy vegyék fel a harcot a rendelkezésre álló gyógyszerekkel. Erre számos rezisztenciamechanizmus áll rendelkezésükre, úgymint az antibiotikumokat inaktíváló enzimek termelése (pl. béta-laktamázok, aminoglikozidmodifikáló enzimek), a kötőhelyek megváltozása (pl. *Qnr* génmediálta fluorokinolonrezisztencia, PBP megváltozása), különböző efflux pumpák vagy a permeabilitás csökkenése [1]. Ezekkel a mechanizmusokkal olyan multirezisztens kórokozók alakulnak ki és terjednek el egyre inkább, melyekkel szemben nem, vagy csak nagyon korlátozott számban rendelkezünk hatékony antibiotikumokkal. Mindezek a tényezők a multirezisztens kórokozókat a 21. század orvostudományának egyik legnagyobb kihívásává tették [2, 3].

Másrészről nem csupán a kórokozók megváltozott természetete jelent nehézséget a napi gyakorlatban. A terápiás lehetőségek bővülésének köszönhetően egyre több betegséget tudunk kezelni, adott esetben akár gyógyítani is, ami az életkilátások javulásához, a várható élettartam növekedéséhez vezet. Ez ugyanakkor az alapbetegség természetéből adódóan vagy a kezelés mellékhatásaként olyan helyzetet teremt, amelyben a beteg esendőbb bizonyos fertőző ágensekkel szemben. Ilyen állapot például a diabetes, amelyet a neutrophil kemotaxis, a vascularis endothelhez való adhézio, a phagocytafunkció, valamint komplement mediálta phagocytosis hyperglykaemia okozta károsodása jellemez [4]. A felsorolt tényezők károsítják az extracelluláris kórokozókkal (pl. gennykeltő baktériumok, gombák) szembeni védekezést, így bakteriális, valamint gombasepsis kialakulását eredményezhetik. A krónikus veseelégtelenség, illetve egyes malignus betegségek okozta fehérjevesztés az antitestszint csökkenéséhez, a következményes katabolizmus pedig a T-sejtek működésének zavarához vezet, mely a bakteriális fertőzések mellett a vírusinfekciók tekintetében is magasabb rizikót

jelent. Hasonló következményekkel járhat különböző monoclonalis ellenanyagok és proteinkinázgátlók alkalmazása. Emellett a kemoterápia okozta neutropenia szintén az extracelluláris kórokozók elleni védelem csökkenéséhez vezet.

Különösen nagy rizikójú betegcsoport a hematológiai betegségekből szenvedők köre, hiszen náluk mind az alapbetegség természetéből, mind pedig a kezeléssel adódó immunszuppresszív hatásra számítanunk kell. Emellett különösen nehézé teszi a megfelelő antibiotikum-választást az a körülmény, hogy ezek a betegek a gyakori infekciók miatt több alkalommal részesülnek antibiotikum-kezelésben, gyakrabban szorulnak hospitalizációra. Mindennek folytán ebben a betegpopulációban az infekciók rapid lefolyása miatt igen nagy szerepe van a korai, megfelelő empirikus antibiotikus terápiának, amely nélkül a mortalitás jelentősen megemelkedik. Ezt támasztja alá Weinstein és mtsai által, kanülinfekcióban szenvedő betegek körében végzett vizsgálat is. Jól megválasztott empirikus antibiotikum-kezeléssel a mortalitás 10% körüli volt. Amennyiben a kezdetben inadekvát empirikus kezelést az izolált kórokozó ismeretében megfelelően módosították, úgy a halálozás 13%-nak adódott, amennyiben viszont a helytelen empirikus kezelést csak az antibiogram ismeretében cserélték célzott terápiára, úgy a mortalitás 26%-ra emelkedett [5].

Ilyen helyzetekben segítenek a döntésben a különböző ajánlások, irányelvek. Nem szabad ugyanakkor elfelejteni, hogy a sikeres empirikus antibiotikum-kezelés elengedhetetlen feltétele a rezisztenciaviszonyok, különösen a lokális eredmények ismerete. A multirezisztens kórokozók térhódításával viszont egyre nehezebb lesz a megfelelő empirikus antibiotikum-választás. A döntésben segíthetnek az országos surveillance eredményei is. A multirezisztens kórokozók arányának, antibiotikum-érzékenységének ismerete különösen fontos olyan osztályokon (mint pl. hematológia, intenzív osztály), ahol az ápolott betegek vonatkozásában jelentős az antibiotikumok okozta szelekciós nyomás. Erre hívja fel a figyelmet az Országos Epidemiológiai Központ vonatkozó irányelve is [3]. A felsorolt információk figyelembevételével tudunk olyan, a fenti kritériumoknak megfelelő antibiotikum-stewardship elveket követni, amelyek nemcsak a beteg gyógyulását eredményezik, de a multirezisztens mikrobák okozta veszélyeket is csökkentik.

A hematológiai osztályon kezelt betegek (különösen 7 napon túl tartó, <0,1 G/l abszolút neutrophil számmal jellemzett neutropenia esetén) a fentiek folytán igen nagy veszélynek vannak kitéve a különböző fertőző ágensekkel szemben. Az 1960–70-es években – a citotoxikus kemoterápia bevezetésével – a Gram-negatív törzsek kóroki szerepe emelkedett meg, amelyet a 80-as években az intravascularis műanyag eszközök térhódításával a Gram-pozitív baktériumok dominanciája váltott fel. Jelenleg a hemokultúrákból leggyakrabban izolált koaguláz-negatív *Staphylococcus*ok mellett az *Enterobacteriaceae* család tagjai (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.), továbbá a

nem fermentáló Gram-negatívok, (mint a *P. aeruginosa*, az *Acinetobacter* spp., a *S. maltophilia*), illetve ezek multirezisztens törzsei jelentik a legnagyobb kihívást [6, 7]. Egy Gedik és mtsai által 2014-ben az isztambuli Okmeydani oktatókórházban elvégzett vizsgálat bacteriaemiák tekintetében 74%-os Gram-negatív dominanciát talált. Az izolátumok jelentős része ebben a vizsgálatban is az *Enterobacteriaceae* család tagja volt, amelynek hátterében a kemoterápia okozta barrierkárosodás talaján kialakult endogén fertőzés oki szerepe valószínűsíthető. Az igazolt bacteriaemiák 14%-át multirezisztens Gram-negatívok, 7%-át multirezisztens Gram-pozitívok okozták [6].

A kórokozóspektrum alapján neutropeniás betegek esetén empirikus kezelésként monoterápiában egy antipseudomonas aktivitással bíró cefalosporin (pl. cefepim), carbapenem- vagy piperacillin/tazobaktámkezelés javasolható. Empirikus vancomycinkiegészítés csak válogatott betegpopulációt tekintve (pl. kanülinfekció, haemodinamikai instabilitás stb.) szükséges [8, 9]. Ha a „menjünk biztosra” hozzáállást kívánjuk követni, hatáskörünk miatt csábító antibiotikumok lehetnek a carbapenemek. Ugyanakkor a carbapenemkezelés elrendelésekor ne feledkezzünk meg a carbapenemáztermelő kórokozókra és a nem fermentáló Gram-negatívokra gyakorolt szelekciós nyomásról. Ilyenkor inkább alternatív kezelések alkalmazására ösztönöznek a fent említett tanulmányban Gedik és mtsai. Vizsgálatuk során hematológiai kórképben szenvedő betegek bacteriaemiás epizódjai során 75%-ban sikerrel alkalmaztak carbapenemmentes antibiotikum-kezelést (pl. piperacillin/tazobaktám) [7].

Célkitűzés

A vizsgálat során célkitűzésünk a 2016. 01. 01. és 2018. 12. 31. között klinikánk Hematológiai Tanszékén kezelt betegek körében a véráramfertőzést okozó speciestek megoszlásának és antibiotikum-érzékenységének felmérése volt. Különös figyelmet szenteltünk azon kórokozóknak, melyek multirezisztens izolátumai meghatározzák az empirikus antibiotikum-kezelést. Adatgyűjtésünk nem terjedt ki a koaguláz-negatív *Staphylococcus*okra, amelyek a hemokultúrák leggyakoribb kontamináns baktériumai. Mivel ezek a törzsek a kanülasszociálta fertőzések leggyakoribb okozói, ugyanakkor antibiotikum-érzékenységük általában kedvezőtlen, esetükben pedig az irányelvek egyértelműen vancomycinkezelést javasolnak, így a lokális érzékenységi adatok érdemben nem befolyásolják a helyi empirikus antibiotikum-választás stratégiáját.

Vizsgálatunk további célja annak felmérése volt, hogy az osztályon korábban előnyben részesített, carbapenem alapú kezelések helyébe lépő új antibiotikum-felhasználási elvek hatására mi módon alakulnak a helyi rezisztenciaviszonyok. Utóbbi során egyéb, pseudomonasellenes hatással bíró, neutropeniás láz esetén használható antibiotikumok (cefepim, piperacillin/tazobaktám) carbapenemekkel egyenlő arányban történő felhasználására törekedtünk.

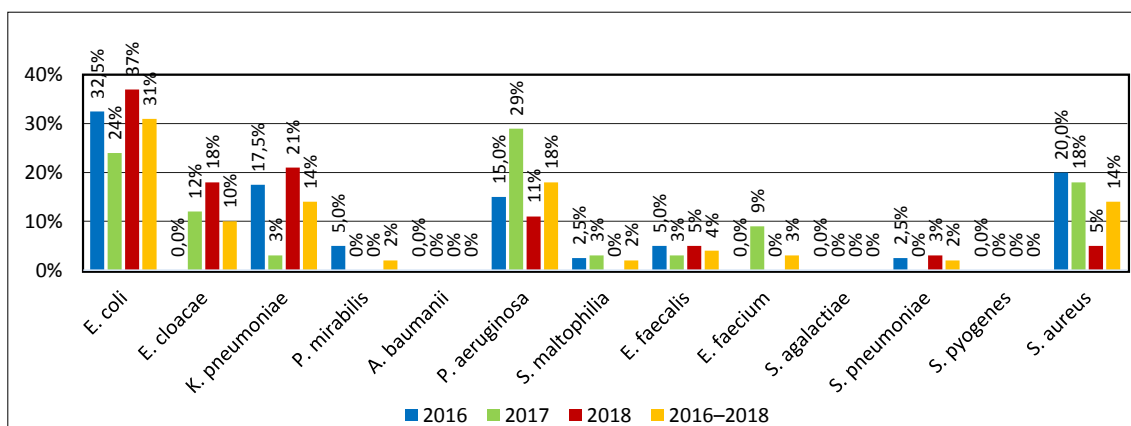
Módszer

A fenti időszakban a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézetében működő Bakteriológiai és Kórházhigiénés Laboratórium által vizsgált pozitív hemokultúra-eredmények statisztikai feldolgozását végeztük. Egy betegről származó, azonos pozitív eredményeket egyként kezeltük, így minden egyes pozitív eredmény külön betegre, illetve külön infekcióra vonatkoztatott bacteriaemiaepizódnak felel meg. Az adatgyűjtés során az Országos Epidemiológiai Központ által kiadott, multirezisztens kórokozókról szóló módszertani levél ajánlásának megfelelő táblázatot alkalmaztunk a fenti célkitűzések szerint. A szakmai irányelveknek megfelelően levett vérminták vizsgálata minden esetben a BACTEC (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) rendszer segítségével történt. A pozitív minták azonosítására a 2016. 08. 01. előtt standard biokémiai módszerekkel, ezt követően MALDI-TOF MS segítségével, a rezisztenciavizsgálatok pedig az EUCAST irányelveinek megfelelő módon, korongdiffúziós, illetve gradiens-diffúziós vizsgálattal történt.

Az Országos Epidemiológiai Központ definíciója szerint multirezisztens *E. coli* (MECO), illetve *Klebsiella* (MKLE) akkor beszélünk, ha azok 3. generációs cefalosporinokra rezisztensek és/vagy szerzett ESBL- és/vagy AmpC-termelő a törzsnek bizonyultak. Multirezisztens *P. aeruginosa* (MPAE) jellemző, hogy az ellene hatékony antibiotikum-csoportok közül csak kettőre vagy kevesebbre érzékeny. Vancomycinrezisztens *Enterococcus* spp.-ről (VRE), szerzett vancomycinrezisztenciával rendelkező *Enterococcus*ok esetén beszélünk.

Eredmények

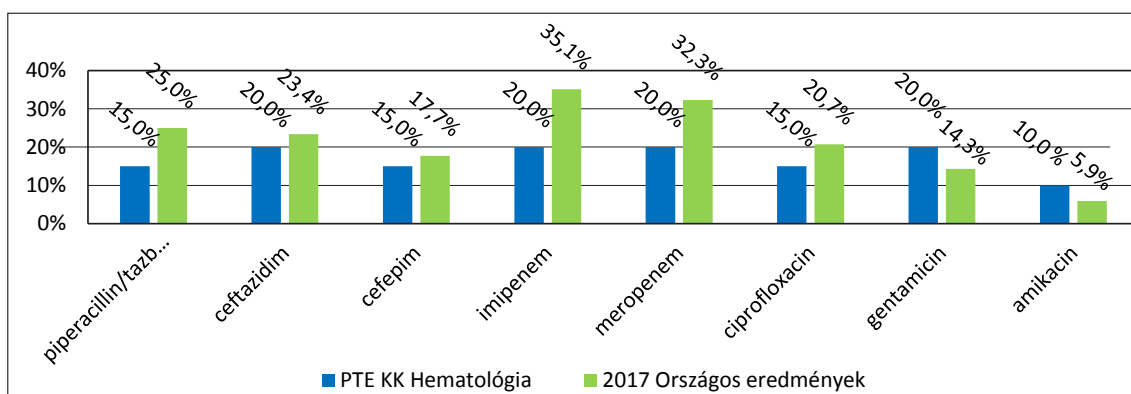
A fenti időszakban, a korábban említett kritériumoknak megfelelően, 112 pozitív eredmény született. A kórokozók túlnyomó többsége, 75%-a Gram-negatív kórokozónak bizonyult, ezen belül is az *Enterobacteriaceae* család adta a kórokozók 55%-át (*E. coli* 31%, *E. cloacae* 10%, *K. pneumoniae* 14%). Hematológiai betegek esetében a vártan megfelelően magas volt a *P. aeruginosa* okozta bacteriaemiák aránya is, az esetek 18%-ában sikerült ezt a kórokozót izolálni. *S. maltophilia* 2 esetben (2%) tenyésztett ki a vérmintákból. Gram-pozitív kórokozók közül legjelentősebb a *S. aureus* aránya volt, 14%, ezt az *Enterococcus*ok követték 7%-kal. *S. pneumoniae*-t az esetek 2%-ában tudtunk izolálni. Külön szemlélve az egyes éveket hasonló eredményekhez jutottunk, az elmúlt évben még kifejezettebb Gram-negatív dominanciával (1. ábra).



1. ábra. A kórokozók megoszlása évek szerint és a vizsgált időszakban összesítve

A fenti kórokozók közül talán legnagyobb terápiás nehézséget a *P. aeruginosa* okozza, hiszen még, ha nem multirezisztens törzsről van is szó, akkor is kevés kezelési lehetőség áll rendelkezésünkre. Ezért a *P. aeruginosa*-izolátumok antibiotikum-érzékenységét érdemes részletesebben áttekinteni. A 2017-es országos eredményekhez viszonyítva magasabb arányú gentamicin- és amika-

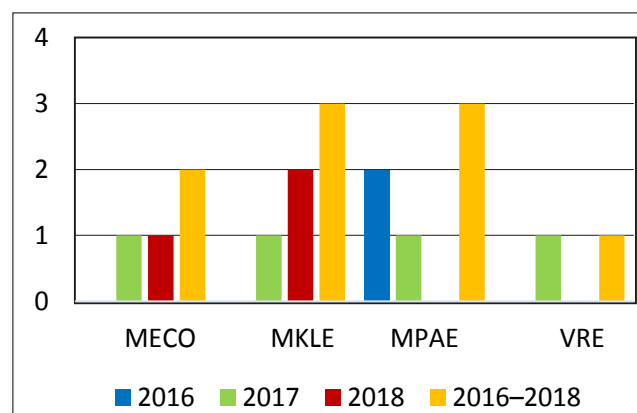
multirezisztens *Pseudomonas* spp., 2 (2,2%) multirezisztens *E. coli*, 1 (0,9%) vancomycinrezisztens *Enterococcus* spp. (VRE) (3. ábra). A vizsgált időszakban multirezisztens *Acinetobacter*-, *S. maltophilia*- és MRSA-fertőzés nem volt. Az *Enterobacteriaceae* családba tartozó öt multirezisztens törzs mindegyike érzékeny volt carbapenemekkel szemben. *P. aeruginosa*-izolátumok közül kettő



2. ábra. A *P. aeruginosa* antibiotikum-rezisztenciája. A kórokozó antibiotikum-rezisztenciája a vizsgált időszakban és a 2017. évi országos rezisztenciaeredmények. PTE KK = Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ

cinrezisztencia mellett kedvezőbb béta-laktám- és ciprofloxacínrezisztencia igazolódott. Az összes izolátum 20%-a (4-4 törzs) bizonyult rezisztensnek imipenemmel, meropenemmel szemben. Hasonló eredmények születtek ceftazidim és gentamicin esetén is. Piperacillin/tazobaktámmal, cefepimmal, ciprofloxacinnal szemben kedvezőbb módon, az izolátumok 15%-a (3-3 törzs) volt rezisztens, míg az amikacinrezisztencia 10% (2 törzs) volt (2. ábra). Fontos azonban megjegyezni, hogy a vizsgált időszakban mindösszesen 20 *P. aeruginosa* törzs került izolálásra, így azok antibiotikum-érzékenységi adataiból az alacsony esetszám miatt messzemenő következtetést nem lehet levonni.

Az izolált 112 törzsből a vizsgált időszakban 9 (az összes izolátum 8%-a) bizonyult multirezisztens kórokozónak, 3 (2,7%) multirezisztens *Klebsiella* spp., 3 (2,7%)



3. ábra. A multirezisztens kórokozók megoszlása évek szerint és a vizsgált időszakban összesítve. MEKO = Multirezisztens *E. coli*; MKLE = Multirezisztens *Klebsiella* spp.; MPE = Multirezisztens *P. aeruginosa*, VRE = Vancomycinrezisztens *Enterococcus* spp.

csak colistinre, egy pedig piperacillin/tazobaktámra és cefepimre volt érzékeny. Az egy VRE-izolátum érzékenynek bizonyult tigecyclinnel, linezoliddal és quinupristin/dalfopristinnel szemben.

Következtetések

A vizsgált adatok alapján az látható, hogy a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinikájának Hematológiai Tanszékén a véráramfertőzések legnagyobb részéért Gram-negatív kórokozók tehetőek felelőssé. Az irodalmi adatoknak megfelelően, e csoporton belül is a *P. aeruginosa* és az *Enterobacteriaceae* család tagjainak dominanciája figyelhető meg. A *P. aeruginosa* törzsek körében magasabb carbapenemrezisztencia mellett piperacillin/tazobaktám, cefepim és ciprofloxacinnal tekintetében az eredmények kedvezőbbek. Megállapítható továbbá, hogy a Hematológiai Tanszékünkön a multirezisztens kórokozók előfordulása alacsony szintű, közöttük nagyobb arányban a multirezisztens Gram-negatív kórokozók (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*), kisebb gyakorisággal Gram-pozitív kórokozók fordulnak elő.

Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy az irodalmi adatoknak, ajánlásoknak megfelelően az empirikus kezelésnél a *P. aeruginosa* kóroki szerepét minden esetben figyelembe kell venni. Emellett az *Enterobacteriaceae* család tagjai szintén meghatározóak az empirikus antibiotikumválasztásban. Az *Enterobacteriaceae* család tagjai körében észlelt alacsony multirezisztens arány, valamint a *P. aeruginosa* kedvezőtlen carbapenemérzékenysége ezen antibiotikumok empirikus kezelésként történő elsődleges felhasználása ellen szól. Emellett az is látható, hogy a tanszékünkön alkalmazott, a carbapenemek és más, pseudomonasellenes béta-laktámok kiegyensúlyozott alkalmazására törekvő antibiotikum-felhasználási elvek jelentősen nem emelik a multirezisztens Gram-negatívok előfordulását. Az eredmények alapján fontosnak tartjuk, hogy tartózkodjunk a carbapenemek széles körű, kizárólagos alkalmazásától, amivel ezzel nagy szelekciós nyomást gyakorolnánk a carbapenemrezisztens *Pseudomonas aeruginosa*- és carbapenemáztermelő Gram-negatív kórokozókra. Ugyanakkor a kis esetszám miatt hibás volna általános érvényű ajánlásokat megfogalmazni. Végetűl fontos emellett azt is megjegyezni, hogy a multirezisztens kórokozók terjedésének megelőzésében a megfelelő antibiotikum-stewardship mellett elengedhetetlenek a higiénés és izolációs szabályok és megfelelő surveillance alkalmazása.

nés és izolációs szabályok és megfelelő surveillance alkalmazása.

Nyilatkozat: A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová beküldésre nem került. A levelező szerző elolvasta a szerzői útmutatót.

Anyagi támogatás: A közlemény anyagi támogatásban nem részesült.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Szerzői munkamegosztás: S. D. eredmények feldolgozása, szöveges formátum megfogalmazása, Ny. A., K. K. nyers adatok gyűjtése, mikrobiológiai vizsgálatok elvégzése, P. Z. infektológiai konzulens, H. A. hematológiai konzulens. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Irodalom

- [1] Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016; 4(2). DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015
- [2] World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
- [3] National Center for Epidemiology. Prevention of bacterial infections caused by multidrug-resistant bacteria guideline. [Módszertani levél a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések megelőzéséről] 2016 Available from: <http://oek.hu/oek.web?to=16&nid=444&pid=1&lang=hun> [Hungarian]
- [4] Weintrob AC, Sexton DJ. Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus. 2017 Available from: <https://www.uptodate.com/contents/susceptibility-to-infections-in-persons-with-diabetes-mellitus>
- [5] Weinstein MP. Positive blood culture. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010; 8: 850–851.
- [6] Gedik H, Simsek F, Kantür A, et al. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal – cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 743–752.
- [7] Tóth E, Hajdú E, Piukovics K, et al. Bacteria causing bloodstream infection in acute leukaemia patients [Véráramfertőzést okozó baktériumok akut leukémiás betegeknél] *Bulletin of Medical Sciences [Orvostudományi Értesítő]* 2007; 80: 32–34. [Hungarian]
- [8] Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. 2010 Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/52/4/e56/382256>
- [9] Sinkó J. Treatment and prevention of infections in oncology patients with neutropenia [A neutropeniás onkológiai beteg infekcióink kezelése és megelőzése]. *Hungarian Oncology [Magyar Onkológia]* 2011; 55: 155–163. [Hungarian]

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)