

# **Antibiotikum terápia és bakteriális rezisztencia**

**Ludwig Endre, Székely Éva**  
**SE Infektológiai Tanszéki Csoport,**  
**Szent László Kórház**

# **A hatékony antibiotikum-terápia alappillérei**

- **Korrekt diagnózis**
- **A kórképet okozó lehetséges  
kórokozó(k)**
- **Az adott baktérium(ok)  
antibiotikumokkal szembeni  
érzékenysége**

# A baktérium érzékenysége

- **Primer, veleszületett rezisztencia**
  - **Gram-negatívok – penicillin**
  - **Enterococcusok – kefalosporinok**
  - **Legionellák – béta-laktámok**
    - **diszkrepancia az in vitro és in vivo érzékenységben**
- **Szekunder, szerzett rezisztencia**
  - **egyértelmű összefüggés mutatható ki az antibiotikum használati szokások és a rezisztencia alakulása között**

## Általános jellemzők

- a fejlődő országokban változatlanul magas a járványosan is terjedő vagy klasszikus infekciók száma
- a fejlett országokban ezek száma jelentősen csökkent, de a megváltozott populációs struktúra miatt új infekciós kórképek jelentek meg vagy a klasszikus infekciók nagyobb számban jelentkeznek:  
idősek, korábban gyógyíthatatlan betegséget túléltek, nozokomiális infekciók
- új kórokozók, új kórképek megjelenése, kórképek megváltozása illetve az infekciós kórképek felismerése
- a közlekedés illetve globalizáció miatt a kórokozók gyors terjedése
- környezeti változások
- rezisztencia problémák

# ŐK és MI

- **„hat évtizede vagyunk tanúi az egyik leggyorsabb és legnagyobb jelentőségű biológiai evolúciónak, amit sajnálatos módon az emberiség provokált ki, és ez a baktériumok adaptációja az antibiotikumokhoz”**

**Blázquez J Clin Inf Dis 2003 37 1201-9**

## **Környezeti változás (stress)**

**(Martinez, Baquero Clin Microb Rev 2002 alapján)**

- **Higiénés szokások csökkentik a baktériumok és az ember érintkezését, ugyanakkor az emelkedő életkor és a medicina fejlődése, a csökkentimmuntású állapotok elősegítik bizonyos mikróbák emberbe jutását**
- **Kémiai pollutio (beleértve a gyógyszereket) befolyásolják a baktériumok diverzitását**
- **Antimikróbás gyógyszerek használata az állattenyésztésben, gyógyászatban (a termelt antibiotikumok 70-80 %-a)**
- **Globalizációval járó mobilitás, felmelegedés (csökkenő biodiverzitás fokozódó infekció veszéllyel járhat, pl. West-Nile virus, Lyme-kór )**
- **Vakcináció, immunmoduláció (pl. pneumococcus serotipus eltolódás, szteroid provokálta aspergillosis)**

# **Alapvető konfliktus**

- **Egyre több infekció, egyre rezisztensebb kórokozók**
- **Leállított és csak most nekilendült antibiotikum fejlesztés (2010-től)**

## **Epidemiológiai helyzet**

- **Vannak kötelezően jelentendő infekciók (pl. salmonellosis, meningococcus okozta meningitis)**
- **Jelentős előrelépés, hogy elmúlt években lehet jelenteni a nozokomiális multirezisztens kórokozókat**
- **A morbiditási adatok vagy nincsenek, vagy bizonytalanok (néhány kivétellel)**
- **Az adatok pontatlansága, hiánya, technikai okok miatt retrospektív vizsgálatok alig végezhetők**
- **Igen alacsony a mikrobiológiai vizsgálatok száma, a nozokomiális infekciókat nem jelentik**



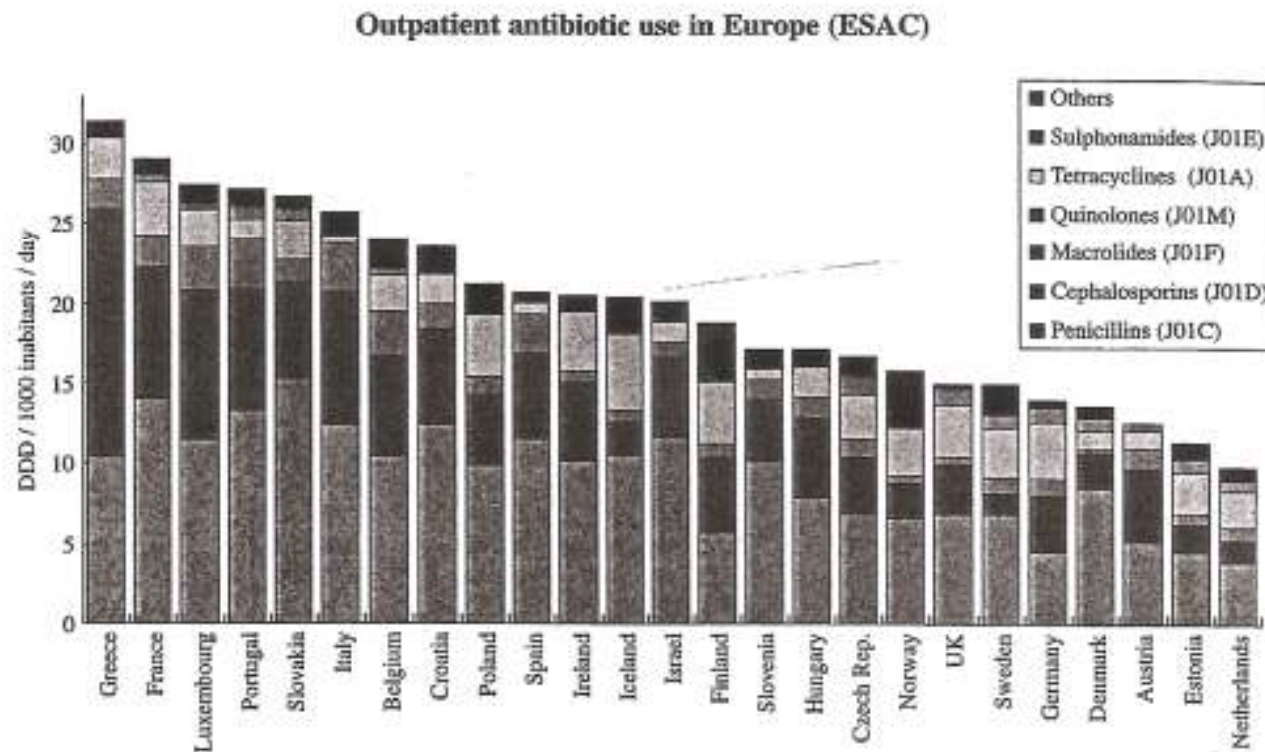
# Általános megjegyzések

- az antibiotikumokkal szemben mutatott rezisztencia „globálisan” együtt nő az antibiotikum fogyasztással
- a rezisztencia kialakulása illetve annak mértéke baktériumonként és antibiotikumonként változhat
- a homogén antibiotikum alkalmazás a nagy szelekciós nyomás következtében nagyobb mértékű rezisztencia kialakuláshoz vezethet

# Általános megjegyzések

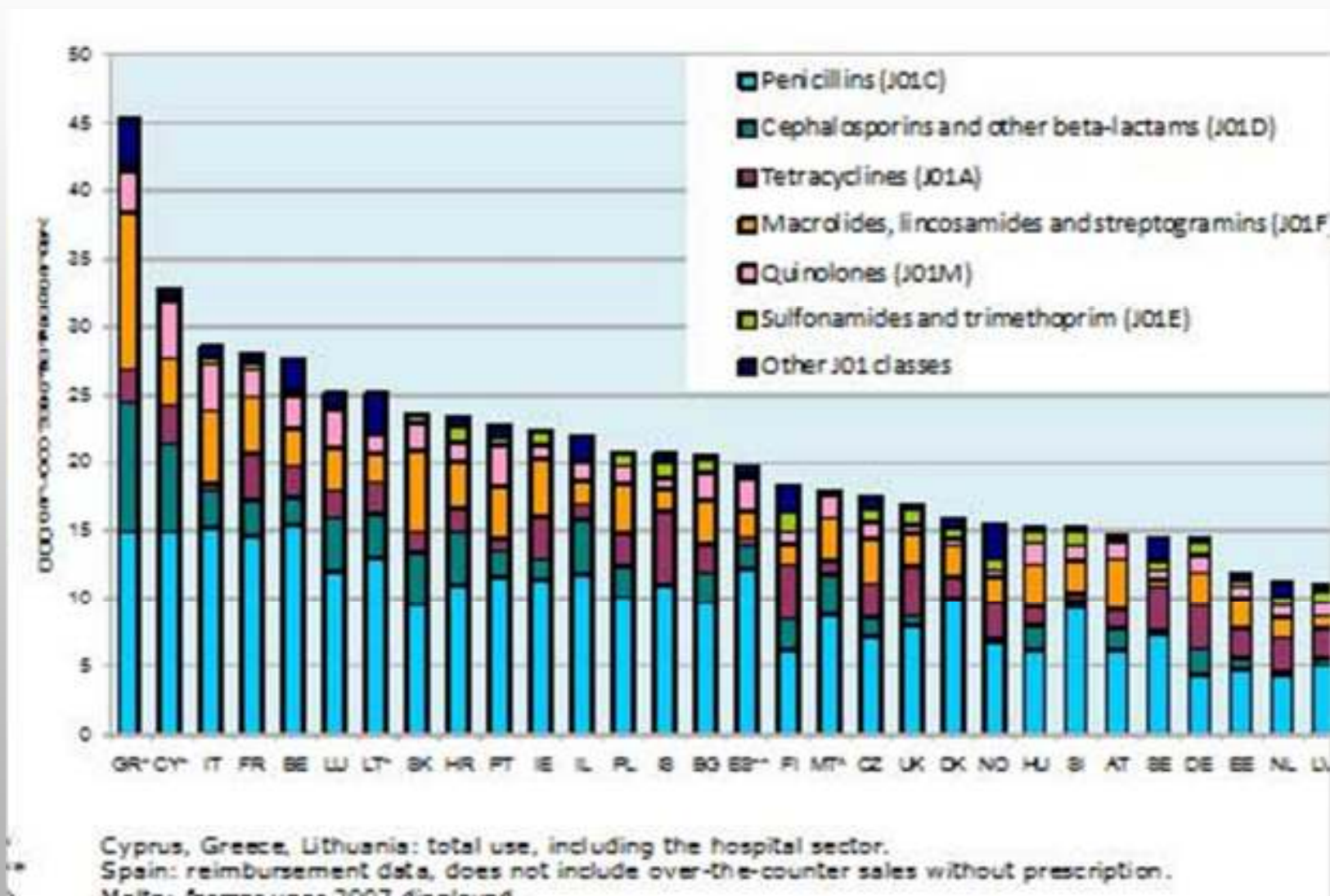
- **a kialakuló rezisztencia általában egy bizonyos szinten megáll, az antibiotikum expozíció csökkenése után a rezisztencia gyakorisága csökkenhet, de maradhat változatlan**
- **a rezisztencia alakulását befolyásoló tényezők sokasága miatt a rezisztencia gyakoriságának megítélése és okainak felderítése igen nehéz**

## Ambuláns antibiotikum felhasználás Európában 2003-ban (Magyarországon a DDD/1000 lakós/nap érték 1995 körül 20 volt)



**Figure 1.** Total outpatient antibiotic use in 25 European countries in 2003. Cephalosporins includes monobactams and carbapenems; macrolides includes lincosamides and streptogramins; sulphonamides includes trimethoprim; and others includes J01B, J01G, J01R and J01X. For Iceland total data are used; for Poland 2002 data are used.

## Antibiotikum fogyasztás Európában (2008)



# **Nemzetközi szintű megközelítés**

- **A mikrobiológiai diagnosztika fejlesztése (szenzitivitás és gyorsaság)**
- **Az infektológiai szaktudás integrálása a beteg ellátásba**
- **Infekció kontroll és antibiotikum alkalmazás irányítás**
- **Az antibiotikum fejlesztés felgyorsítása**

# Hazai problémák

- **A mikrobiológiai diagnosztika elsorvasztása**
- **A mikrobiológiai diagnózis iránti klinikusi igénytelenség**
- **Érdektelenség az infektológiai szaktudás integrálásának megvalósításában**
- **A kórházi infrastruktúra hiányosságai**
- **Téveszme: „az antibiotikum drága”**

# **Amit az antibiotikum választásnál szem előtt kell tartani még**

- **Az empirikus kezelésnek hatékonynak kell lennie:**
  - **enyhe, közép súlyos (?) infekció esetén legalább 80%-os valószínűséggel**
  - **súlyos, életveszélyes infekció esetén legalább 95%-os valószínűséggel**

# *S. pneumoniae* – penicillin (béta-laktám)

1940. penicillin MIC < 0,02 mg/l

1977. penicillin MIC 4-8 mg/l

1978. multirezisztencia

## ➤ Receptor (PBP) megváltozás:

- emelkedett MIC értékek a béta-laktámokkal szemben
- dózisémeléssel a klinikai hatékonyság megmaradhat

penicillin > amoxicillin (penicillin É, MÉ) > 2.,  
3. gen. kefalosporin > karbapenemek



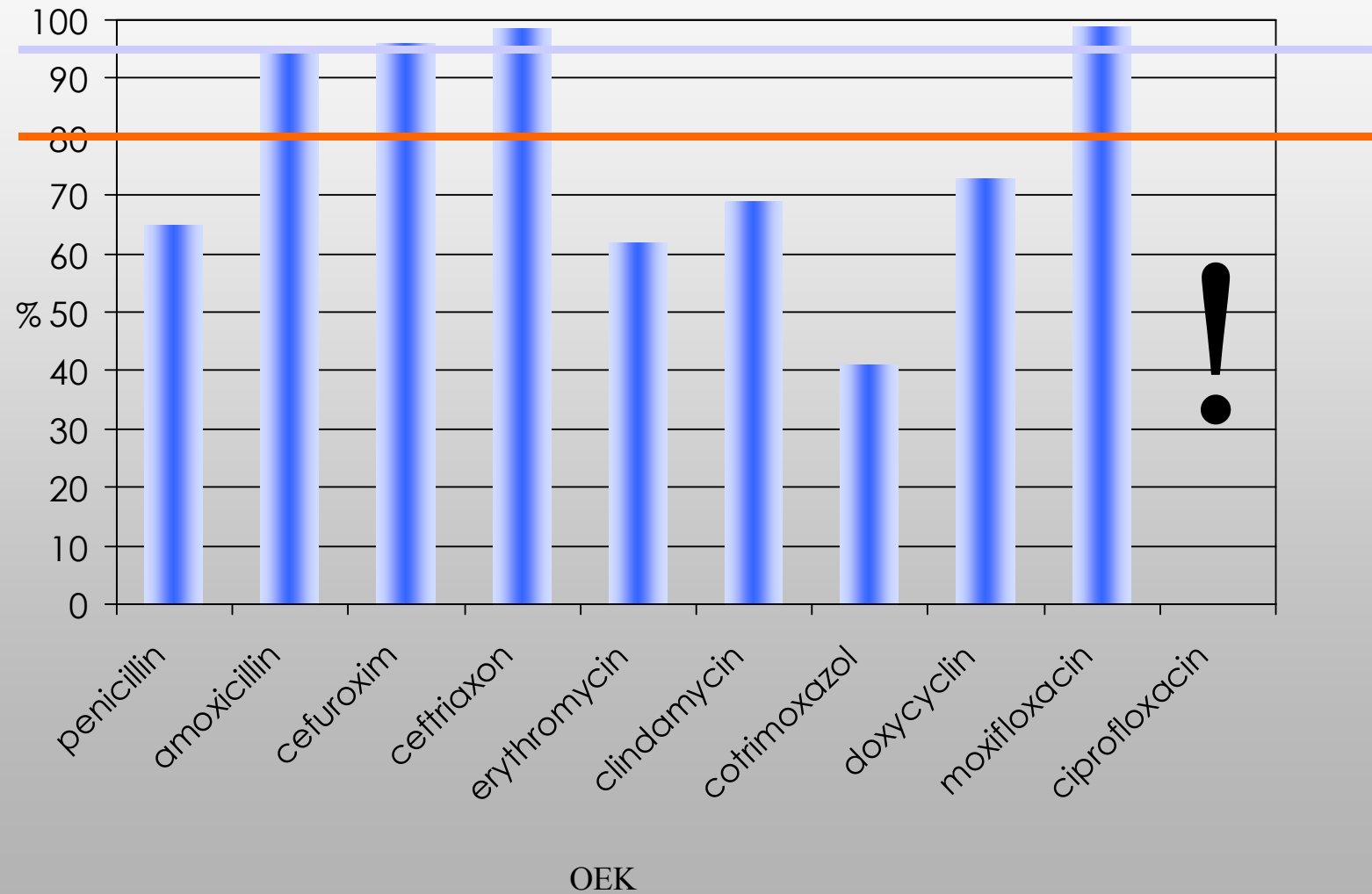
# *S. pneumoniae* – makrolid

## ➤ Receptor megváltozás (metilálás)

- *erm* gének kódolják
- lehet konstitutív és indukálható
- mindig együtt jár a clindamycin rezisztenciával
- magas szintű (dózisemeléssel nem kompenzálható)
- Magyarországon 90%-ban ez a rezisztencia fordul elő

**TELJES KERESZTREZISZTENCIA A  
MAKROLIDEK KÖZÖTT**

## *S. pneumoniae* érzékenysége Magyarországon



# És ami ebből következik

**Amennyiben *S. pneumoniae* kóroki szerepe felmerül, empirikus terápiában:**

- **makrolid, clindamycin adása még enyhe infekció esetében sem javasolható (PC allergia esetén sem!)**
- **2. gen. fluorokinolonok adása ellenjavallt**
- **enyhe, középsúlyos infekcióban amoxicillin, 2. gen. kefalosporin (dózis!); középsúlyos, súlyos esetben 3. gen. parenterális kefalosporin, karbapenem (vancomycin?), légúti infekcióban 3., 4. gen. fluorokinolon adása javasolt**
- **cotrimoxazol, doxycyclin adása célzott kezelésben sem választandó**

# *Streptococcus pyogenes*

- **Változatlanul 100%-os érzékenység a penicillinnel = béta-laktámokkal szemben**
- **Növekvő erythromycin (9,7%)~ clindamycin (8,9%) rezisztencia**

OEK 2009.

- **Marginális hatékonyság: cotrimoxazol, 2. gen. fluorokinolonok**

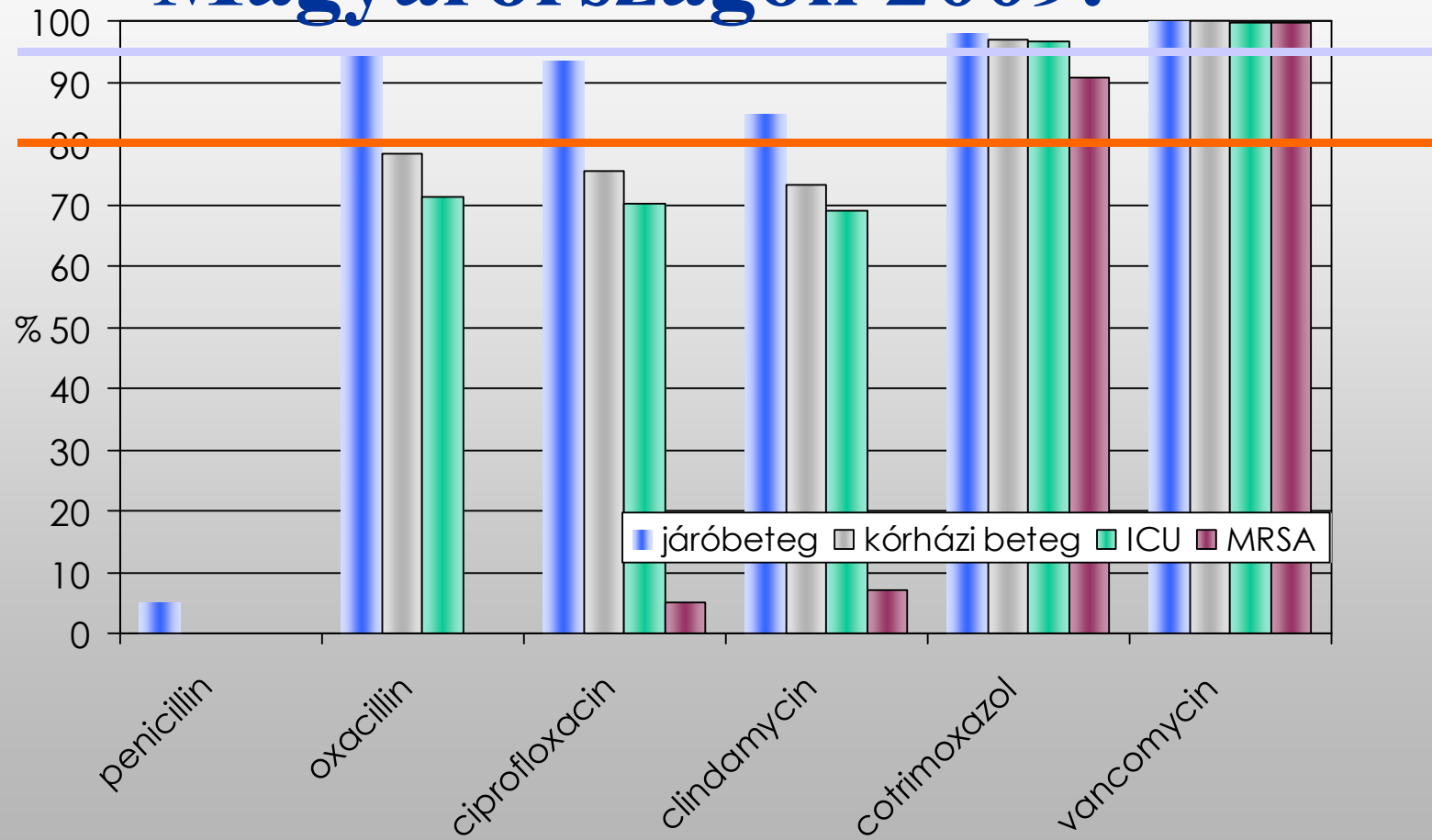
## És ami ebből következik

- ***S. pyogenes* okozta infekciókban a penicillin az első választandó gyógyszer**
  - **súlyos, életveszélyes infekciókban, toxintermelés gyanúja esetén clindamycinnel kiegészítve**
- **Makrolid, clindamycin monoterápia nem súlyos infekcióban alternatíva**

# *Staphylococcus aureus*

- Születetten penicillin érzékeny
- PR *S. aureus* – penicillináz (50-es évek)
  - csak a penicillináz érzékeny béta-laktámokat bontja
- MRSA – PBP megváltozás (70-es évek)
  - minden béta-laktámra rezisztens
  - gyakran társul más antibiotikumokkal szembeni rezisztenciával
- CA MRSA
  - genotípusban: SCC*mec* IV, V
  - fenotípusban: érzékeny cotrimoxazol, erythromycin, doxycyclin, rifampicin

# *S. aureus* érzékenysége Magyarországon 2009.



OEK

## Összefüggés a MRSA MIC és a gyógyulási arány között

<b>1.</b>	<b>MIC 1,5 mg/l</b>	<b>MIC 1,5 mg/l alatt</b>
	<b>n=66</b>	<b>n=26</b>
<b>30 napos letalitás</b>	<b>18,2 %</b>	<b>11,5 %</b>
<b>Mikrob kudarc</b>	<b>9,1 %</b>	<b>0 %</b>
<b>Rekurráló inf.</b>	<b>16,7 %</b>	<b>3,8 %</b>

**Lodise et al Antimicrob Agents Chemother 2008, 52, 3315**



## **Elvárások az optimális vancomycin terápiával kapcsolatban MRSA bakteriaemiában**

➤ **MIC meghatározás**

➤ **Individuális dozírozás**

**célérték: C<sub>min</sub> 15-20 mg/l**

***1-1,5 mg/l MIC érték felett egyéb MRSA-  
ellenes aktivitású antibiotikum javasolt,  
különösen pneumoniában***

# És ami ebből következik

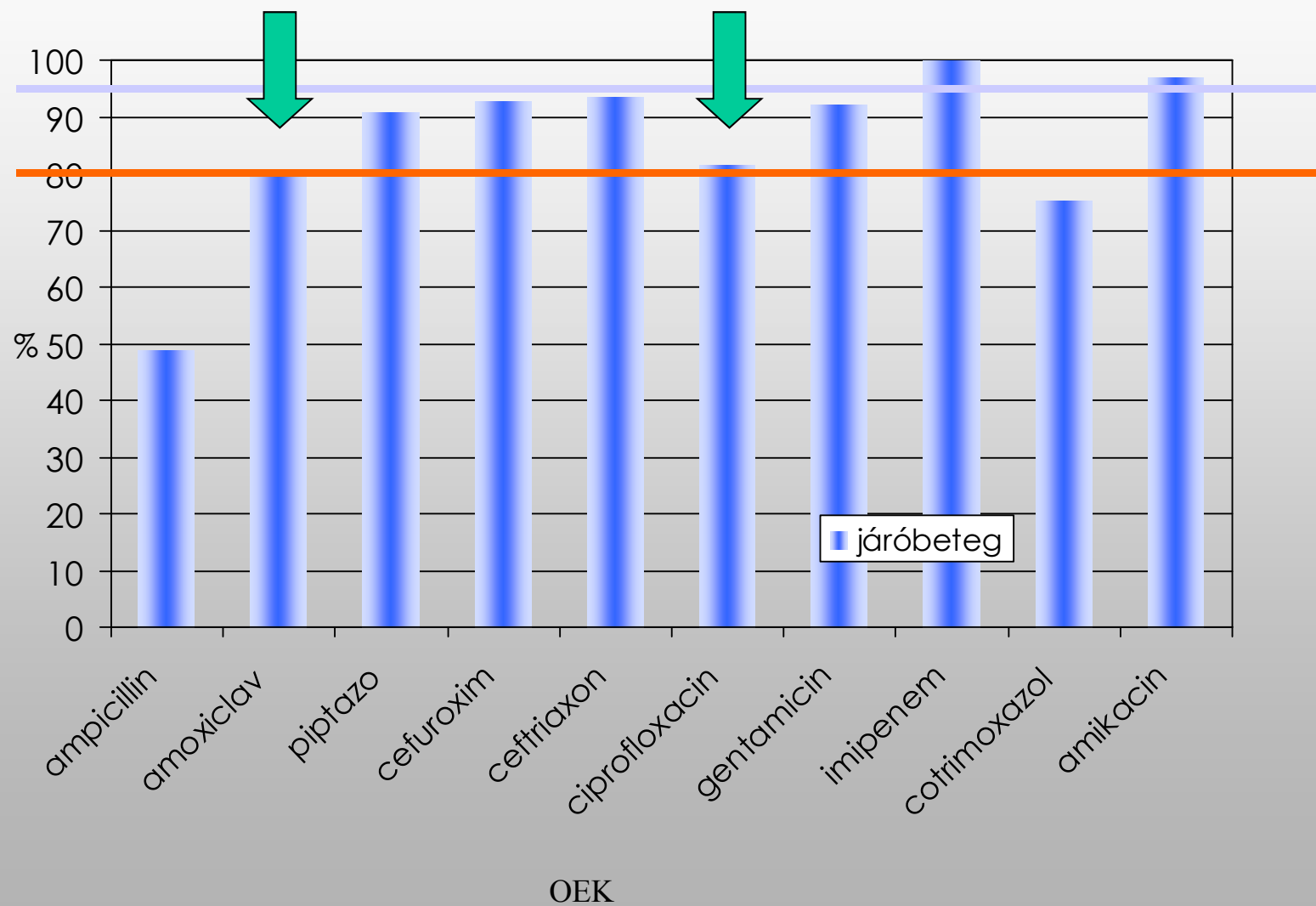
***S. aureus* infekció gyanúja esetén,  
amennyiben MRSA gyanúja nem merül fel,  
empirikus terápiában:**

- **penicillináz stabil béta-laktám adása javasolható,  
makrolid, clindamycin nem súlyos infekcióban  
alternatíva**
- **fluorokinolonok alkalmazása csak komplikált  
esetben, sz.sz. kombinációban jön szóba**
- **az optimális kezelést a penicillináz stabil penicillin  
jelenti (vancomycin nem ajánlott)**

# És ami ebből még következik

- **Kórházi infekcióban MRSA-val számolni kell**
- **Szisztémás MRSA infekció kezelésére glikopeptid választandó**
  - vancomycin MIC
  - szérumszint monitorozás
- ± gentamicin
- **Óvatos megfontolással cotrimoxazol, rifampicin és különböző kombinációk alkalmazása lehetséges (infektológus!)**
- **Megfelelő indikációban a tigecyclin elérhető**

# *E. coli* érzékenysége Magyarországon

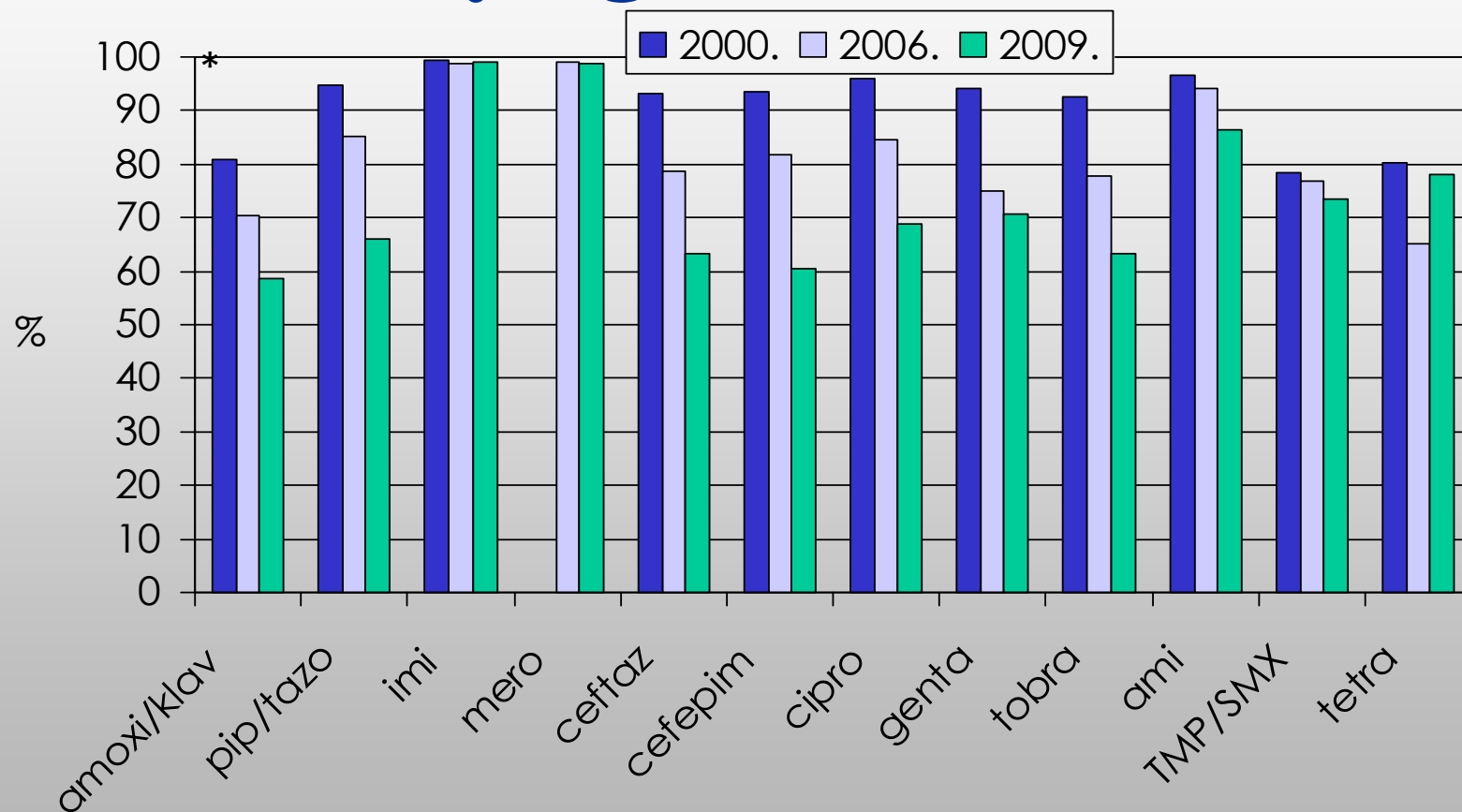


# És ami ebből következik

***E. coli* fertőzés gyanúja esetén  
empirikus kezelésre**

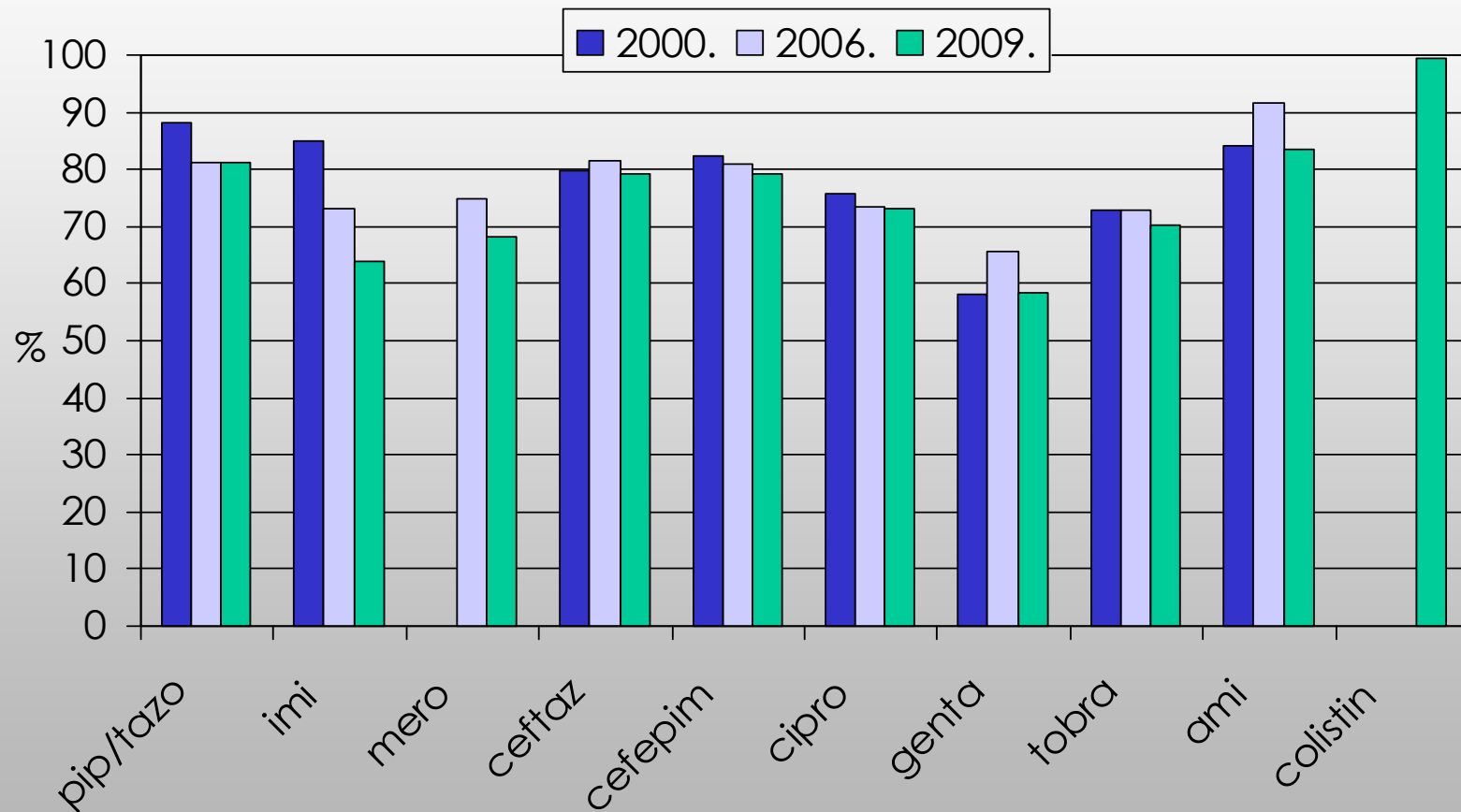
- **ampicillin, cotrimoxazol, doxycyclin empirikus adása nem javasolt**
- **a coamoxiclav és a fluorokinolonok empirikus adása – még enyhe fertőzésekben is – meggondolandó**
- **középsúlyos, súlyos fertőzésben 2., 3. gen.  
kefalosporin, életveszélyes fertőzésben karbapenem ±  
aminoglikozid adása javasolt**

# ICU-ról származó *K. pneumoniae* érzékenységének alakulása

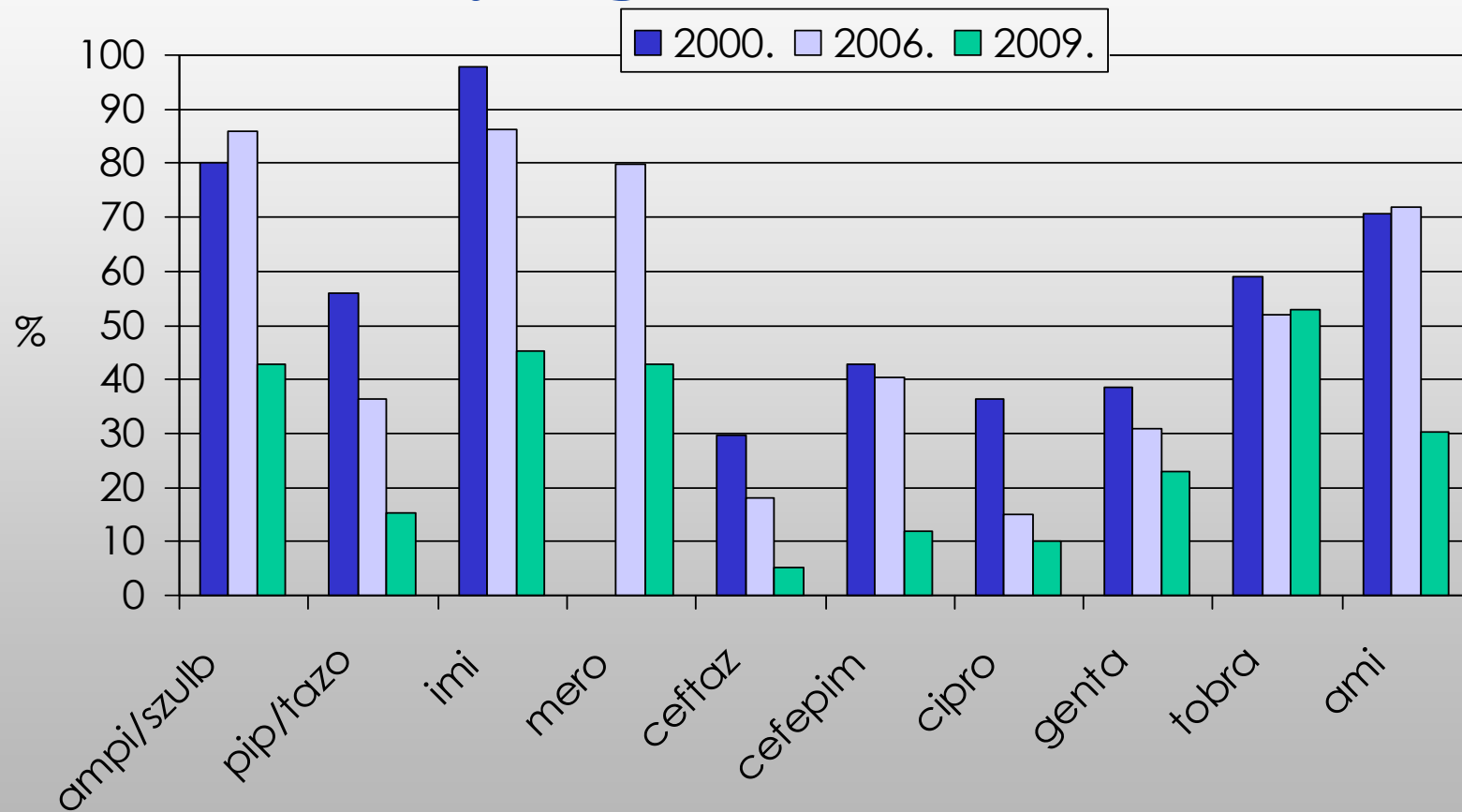


\* Nem csak *K. pneumoniae*

# Az ICU-ról származó *P. aeruginosa* érzékenységeinek alakulása



# Az *A. baumannii* et *calcoaceticus* érzékenységének alakulása



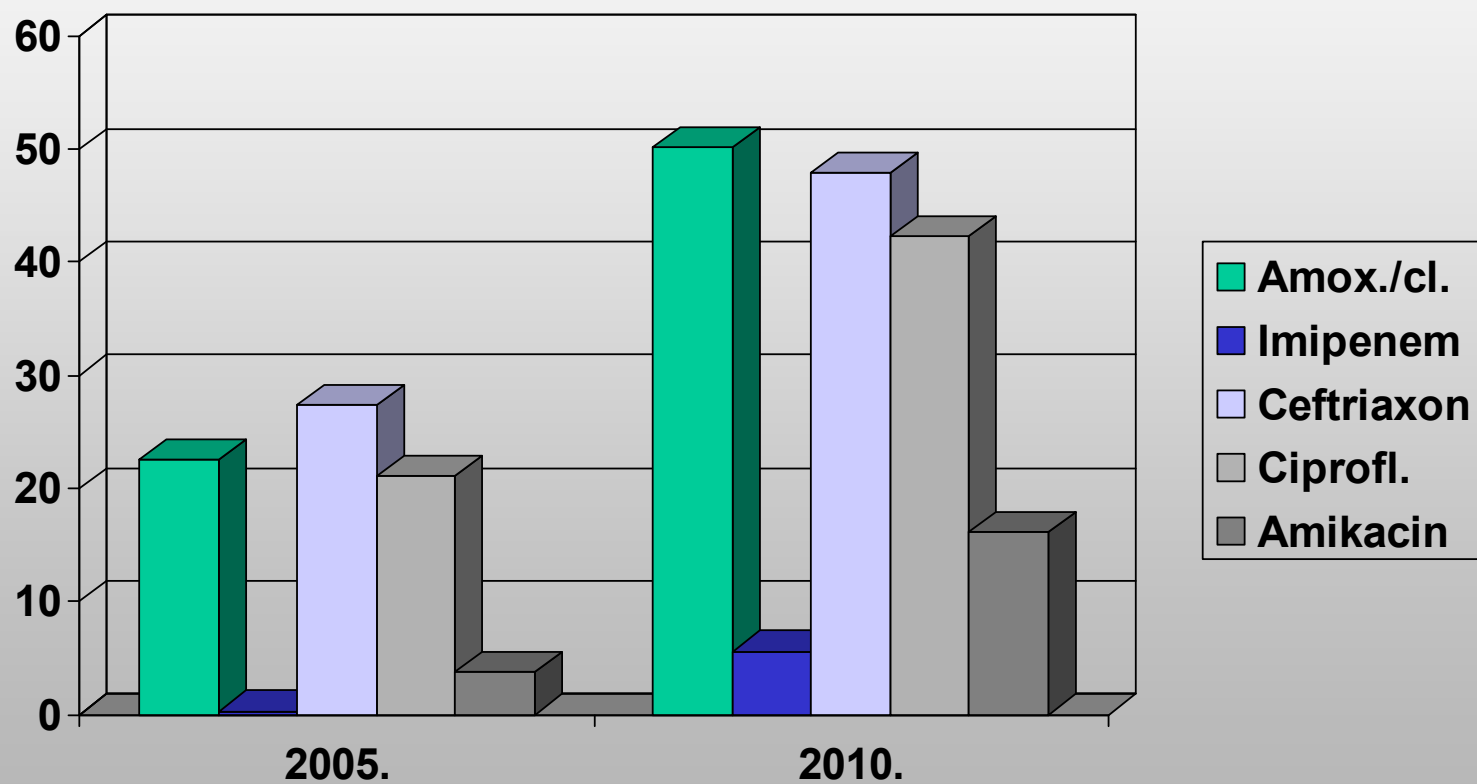


# TEM és SHV-ESBL

## (extended spectrum beta-lactamases)

- **Az ESBL-ek olyan szélesspektrumú béta-laktamázok, amelyek hidrolizálják a carbapenemek és cefamycinek kivételével a béta-laktámokat és hatásuk in vitro klavulánsavval felfüggeszthető.**
- **Jelentőségük:**
  - **klinikai rezisztencia a penicillinekkal kefalosporinokkal szemben**
  - **discrepantia az in vitro érzékenység és in vivo hatékonyság között**
  - **gyakori társrezisztencia a fluorokinolonokkal, aminoglikozidokkal szemben**

## 2005. és 2010. évben invazív mintákból jelentett *Klebsiella* spp. törzsek antibiotikum rezisztenciája



# ESBL -BSI halálozás

Tumbarello et al AAC 2007, 51, 3469

**186 beteg ESBL+*E.coli*, *K.pneumoniae*,  
*P. mirabilis* bacteraemia**

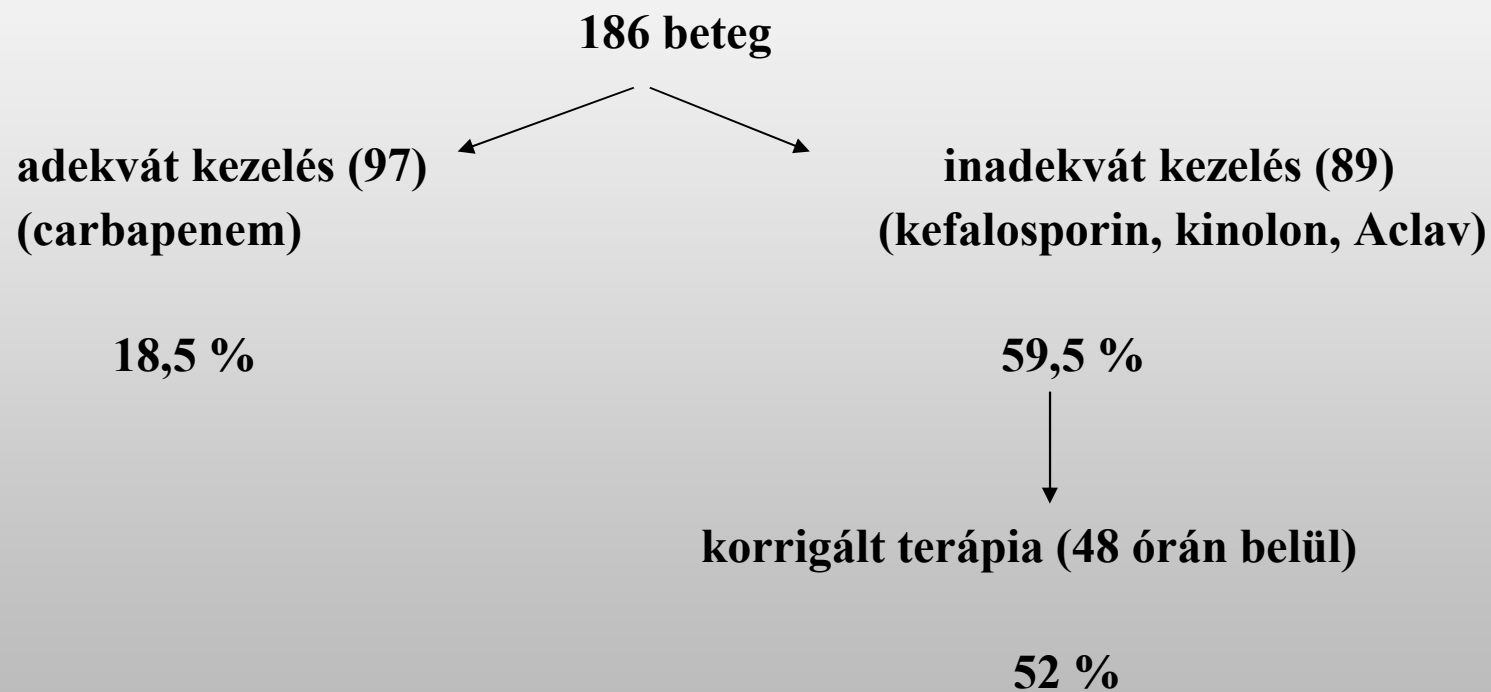
**21 napos halálozás 38,2 %**

**a halálozás rizikófaktorai:**

- **inadekvát kezdeti antibiotikum terápia**
- **ismeretlen infekciós góc**

# ESBL -BSI halálozás

Tumbarello et al AAC 2007 51, 3469



# Kezelési lehetőségek

- **Bacteraemiák, sepsissel járó kórképek:**
  - carbapenemek, tigecyclin (?), pip/tazo (?  
in vitro teszt alapján)
  - húgyúti infekciók:
    - amoxicillin/klavulánsav, foszfomicin,  
nitrofurantoin, fluorokinolon