



mikrobiológiai füzetek - 2

AZ ANTIBIOTIKUM-ÉRZÉKENYSÉG ÉS -REZISZTENCIA

írta:

dr. Barcs István
egyetemi adjunktus
az orvostudomány kandidátusa

**A Semmelweis Egyetem
Egészségtudományi Kar
Népegészségtani Intézetének kiadványa**

**Budapest
2009**

© Barcs István dr., 2006

© Barcs István dr., 2009

A kiadásért felel: Dr. Domján Gyula egyetemi tanár intézetigazgató

Minden jog fenntartva. A szerző írásos hozzájárulása nélkül sem a teljes kiadvány, sem annak részletei nem sokszorosíthatók és semmilyen formában nem használhatók fel, beleértve az előző kiadásokat és az internetes honlapokról (<http://mikrobiologia.sote.hu>) letölthető változatokat is. Kereskedelmi forgalomba nem hozható.

TARTALOM

BEVEZETÉS	4
AZ ANTIBIOTIKUM ALKALMAZÁSA	4
ANTIBIOTIKUM ÉRZÉKENYSÉG	5
HATÁRÉRTÉK KONCENTRÁCIÓ	6
A HATÉKONYSÁGOT BEFOLYÁSOLÓ TOVÁBBI TÉNYEZŐK	7
AZ ANTIBIOTIKUM-REZISZTENCIA ALAPJA	8
REZISZTENCIA FENOTÍPUSOK	9
A REZISZTENCIA MÉRÉSE	11
A MEGHATÁROZÁS MENETE	12
GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK	12
ANTIBIOTIKUM SOROK	13
KIEGÉSZÍTŐ VIZSGÁLATOK	14
AZ ÉRZÉKENYSÉGI VIZSGÁLATOK HELYE AZ INFEKCIÓ KONTROLLBAN	15
A REZISZTENCIA TERJEDÉSÉNEK MEGAKADÁLYOZÁSA	16
A KÓROKOZÓK FOKOZÓDÓ ANTIBIOTIKUM-REZISZTENCIÁJA	16
AZ ANTIBIOTIKUM NEMCSAK GYÓGYÍT, HANEM SZELEKTÁL IS	18
REZISZTENCIA-PROBLÉMÁK	19
AZ ANTIBIOTIKUM FELHASZNÁLÁSI SZOKÁSOK KÖVETKEZMÉNYEI	20
ANTIBIOTIKUM POLITIKA	22
CIKLIKUS VAGY ROTÁCIÓS ANTIBIOTIKUM FELHASZNÁLÁS	24
TERÁPIÁS ÚTMUTATÓK	25
FELHASZNÁLT IRODALOM	26
MELLÉKLETEK	28
JAVASOLT ANTIBIOTIKUM SOROK	28
A MAGYARORSZÁGON ELÉRHETŐ ANTIBIOTIKUMOK CSOPORTOSÍTÁSA ÉS AZ EGYES CSOPORTOK TÍPUS ANTIBIOTIKUMAI	30

BEVEZETÉS

A fertőző betegségek gyógyítása során a kórokozót az élő szervezeten belül, a betegség megelőzése terén többnyire azon kívül igyekszünk elpusztítani. A diagnosztikai sor a beteg első megvizsgálásával veszi kezdetét, amikor megjelenik a rendelésen, háziorvosa felkeresi otthonában, vagy súlyosabb esetben kórházba kerül. A fizikális vizsgálatok, és a kórelőzmény felvételét követően laboratóriumi vizsgálatok végzésére kerül sor, majd ha állapota ezt indokolja, a gyógyító orvos empirikus (tapasztalati) terápiát kezd. De még a gyógyszer első adagjának beadása előtt, hogy a kimutathatóságot ne befolyásolja, sor kerül a mikrobiológiai mintavételre és a vizsgálati anyag továbbítására a mikrobiológiai diagnosztikát végző laboratóriumba. A vizsgálati eredmény kézhez vételét követően, amennyiben szükséges, a kezelés módosítható, de folytatódik a klinikai gyógyulás után is a mikrobiológiai gyógyulásig, azaz amíg a kontroll tenyésztés eredménye negatív lesz. Mindezeknek sarokköve tehát, hogy ***a beteg a megfelelő antibiotikumot a megfelelő dózisban és a szükséges ideig kapja***. Ennek pedig alapfeltétele, hogy a mikrobiológiai eredmény a valósághoz hűen tükrözze a kórokozók érzékenységét a kezelés során számításba jövő antibakteriális szerekekkel szemben.

AZ ANTIBIOTIKUM ALKALMAZÁSA

Az infekció okaként elfogadható mikroorganizmus azonosítása mellett a mikrobiológiai diagnosztika másik fő feladata tehát a hatásos antiinfektív terápia megválasztásához nyújtott segítség. Az antibiotikum-alkalmazás célja a kórokozó elpusztítása az infekció góciában (gyógyítás), vagy a hordozás helyén (pl. a bőrön, a nyálkahártyákon, a bélflórában) a továbbterjedés megakadályozása céljából. Mindezt oly módon kell tennünk, hogy az antibiotikum jövőbeni hatékonyságát megőrizzük, elkerülve a rezisztens mutánsok kialakulását vagy kisselektálódását. A ***célzott terápia*** a kórokozó természetes rezisztenciáját, a fertőzött terület átjárhatóságát és a nemzetközi ajánlásokat figyelembe vevő, típus-antibiotikumokat használó standardizált antibiogramra támaszkodik. Az ***empirikus terápia*** és a ***profilaktikus*** szokások közvetetten épülnek a mikrobiológiai eredményekre, alapjukat a helyi vagy a legfrissebb országos rezisztencia-felmérések alkotják.

Az antibiotikum szervezeten belüli hatását számos tényező alakítja. A ***farmakokinetika*** (PK) a hatóanyag molekula és a szervezet kölcsönhatásait vizsgálja. Ezek fizikai és fiziko-

kémiai folyamatok, mint az oldódás, a felszívódás, a megoszlási tér nagysága, a fehérjekötődés mértéke, a metabolizáció, a kiürülés útja, a felezési idő, az ún. görbe alatti terület (AUC, AUC₀₋₂₄), amely megmutatja az antibiotikum mennyiségének időbeli eloszlását, többnyire 24 órára kalkulálva, a csúcskoncentráció, a szöveti szintek, a mellékhatások. Az ezeket alakító vagy ezekről informáló mutatókat (pl. creatinin clearance, karbamid nitrogén, szérum albumin szint) a kémiai laboratórium automatái segítségével egyértelműen meg képes határozni, hasonlóan az aktuális (a csúcsidőben és a kiürülést követendő a következő beadást megelőzően mért) szérumkoncentrációkhoz.

A mikrobiológia szemléleti körébe a *farmakodinamika* (PD) tényezői tartoznak: a hatóanyag molekula és a receptor (a mikroorganizmus) kölcsönhatásait írják le, esetenként az élő szervezeten belül. Ezek a baktériumot *in vitro* elpusztító vagy szaporodását gátló antibiotikum koncentráció, az egyes antibiotikumok kölcsönhatásai, valamint a testfolyadékok antibakteriális titere (milyen hígításban gátolja a minta a betegből izolált kórokozó növekedését) és a terápiás index, az adott helyen elérhető antibiotikum koncentráció és a kórokozót gátló koncentráció hányadosa.

ANTIBIOTIKUM ÉRZÉKENYSÉG

Az antibiotikum érzékenység értelmét a viszonyítási pont adja meg. Elsősorban *klinikai* fogalom, a beteg gyógyulása vagy állapotának javulása mutatja. *Mikrobiológiailag* az érzékenység egysége a baktérium szaporodását gátló legkisebb antibiotikum koncentráció, a MIC (minimal inhibitory concentration). Az orvosi mikrobiológiában jelentése az, hogy az **adott szernek a szervezetben elérhető koncentrációja (tartósan) meghaladja a kórokozó MIC értékét.** E két érték viszonyán

Mikrobiológiai antibiotikum érzékenység

- **Kvantitatív**
 - legkisebb gátló koncentráció
 - legkisebb baktericid koncentráció
- **Interpretatív**
 - a mért adatok módosítása, értelmezése, értékelése
 - rezisztens/mérsékeltlen érzékeny/érzékeny (R/M/É)
 - alapja a breakpoint (az érzékenység határát jelentő koncentráció érték) kijelölése
 - érzékeny = a MIC tartósan az átlagosan elérhető szérumkoncentráció alatt marad

alapulóan az *interpretatív* érzékenység három kategóriája használatos. *Érzékeny* a baktérium,

ha a szokásos adagolás mellett kialakuló koncentráció elegendő az *in vivo* antibakteriális hatás kialakításához. *Mérsékeltén érzékeny* (mérsékeltén rezisztens) a törzs, ha az aktív koncentráció a szervezetben csak az antibiotikum szokásosnál nagyobb, emeltebb dozizálásával biztosítható. *Rezisztens* akkor, ha a szervezetben antibakteriális koncentráció nem alakítható ki. Hogy a határ hol húzódik az érzékeny és mérsékeltén érzékeny, a mérsékeltén érzékeny és rezisztens koncentráció-mezők között, szakértő testületek döntésén múlik, figyelembe véve számos szempontot.

HATÁRÉRTÉK KONCENTRÁCIÓ

A MIC és a szervezetben (értelemszerűen elsősorban a véráramban) kialakuló koncentráció mechanikus egymásra vetítése helyett ma már számításokra alapozottan igyekeznek meghatározni az érzékenységet jelző határértéket (breakpoint). Ez az adott antibiotikumnak az a koncentráció minimuma, amely egy bizonyos kórokozó ellen terápiás hatást biztosít. Különböző kórokozók ugyanazon antibiotikummal szemben eltérő érzékenységet mutatnak, más a határértékük, vagyis más-más koncentrációk jelentik az

A rezisztencia határérték megállapítás szempontjai

- **Populáció megoszlás**
 - a kórokozók MIC tartománya
- **Rezisztencia mechanizmusok**
 - aktív folyamat működésekor magasabb határ
- **Klinikai megerősítés**
 - az anatómiai területhez igazított értékek
 - a klinikai kimenetel követi-e a mikrobiológiai előrejelzést
- **PK/PD összefüggések**
 - az elérhető helyi koncentrációk, fehérjekötődés, felezési idő, stb.
 - van mikrobiológiai, klinikai, farmakológiai, valamint szérumban, liquorban, tüdő-, szöveti, vizelet breakpoint

érzékenység határát. Ebből az is következik, hogy ugyanannak az antibiotikumnak ugyanazzal a kórokozóval szemben más a határérték-koncentrációja szisztémás és lokális (pl. húgyúti) infekció esetén, illetve a szérumban, liquorban, kötőszövetben, csontban, stb.

A határérték koncentrációk megállapításakor figyelembe veszik az antibiotikumnak az első beadás után kialakuló szérumban csúcskoncentrációját, a beadás után 4 órával (kb. 10 osztódás után) mért antibiotikum koncentrációt, a proteinkötődés mértékét, az antibiotikum felezési idejét, a különböző specíesek MIC értékeinek megoszlását.

Az érzékenységi vizsgálatok laboratóriumi szabványosítását több ország nemzeti szervezete elvégezte, az egyes előírások értékhatárai több esetben is kisebb-nagyobb eltérést mutatnak egymástól. Ha egy országon belül az egyes laboratóriumok más-más szabványhoz igazodnának, követhetlenné válhatna, melyik laboratórium antibiogramját hogyan fordítsák le a terápia nyelvére. Ezért Magyarországon – számos országhoz hasonlóan – az amerikai CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ajánlásait vesszük egységesen alapul. Ez a szervezet az útmutatókat rendszeresen felülvizsgálva naprakészen tartja, igyekszik a legfrissebb ismeretekhez igazítani, kiadványai a legkörültekintőbben tartalmazzák a vizsgálatok kvantitatív és kvalitatív kivitelezésének leírásait, az értelmezés és az interpretálás szabályait.

A HATÉKONYSÁGOT BEFOLYÁSOLÓ TOVÁBBI TÉNYEZŐK

A *klinikai érzékenységet* a PK/PD mérhető faktorok és a valós rezisztencia mellett a mikroorganizmusok kölcsönhatásai és a gazdaszervezet egyéni variációi is befolyásolhatják. A normál flóra megbomlása, részleges vagy teljes hiánya megkönnyíti a kórokozók megtelepedését: azok gyorsabb lefolyású, esetenként antibiotikumokkal nehezebben befolyásolható fertőzéseket okoznak.

Az antibiotikumot inaktiváló enzim, pl. *bétalaktamáz* az extracelluláris környezetben hat. Ezáltal nemcsak azt a baktériumot védi meg az antibiotikum hatásától, amelyik termeli, hanem az azonos térben előforduló összes (penicillinekre érzékeny) baktériumot is. Emiatt penicillin-érzékeny baktérium ellen is bétalaktamáz-gátlóval potenciózott készítményt választunk, ha a fertőzés góca baktériumokkal benépesített anatómiai területen (pl. garat) található.

A szervezetbe ültetett implantatumok felszínén képződő *biofilmben* az antibiotikumok bejutása nehezített, a glyocalix belsejében élő összes baktérium, nemcsak az anyagát termelők viszonylagos védettségét élveznek. A biofilmen belül a MIC értékek 64 – 32000-szeres emelkedést mutatnak, ezért a mikrobiológiai módszerrel érzékeny baktériumok gyakorlati szempontból rezisztenssé válnak.

A beteg gyógyításáért közvetlenül felelős orvos segítséget vár a terápia megválasztásához, vagy visszaigazolást az empirikus terápiáról. Őt az antibiotikum

érzékenység érdekli. A laboratórium a jelenség természetéből adódóan a *rezisztencia* kimutatására képes. **Érzékeny az a mikroorganizmus, amelyikben rezisztencia nem mutatható ki.** Ahhoz, hogy az érzékenységi vizsgálatok eredménye a valóságosnak megfelelő legyen, a rezisztenciát kell pontosan mérni.

AZ ANTIBIOTIKUM-REZISZTENCIA ALAPJA

A mikroorganizmusok antimikróbás szerekekkel szembeni rezisztenciája természetes és szerzett lehet. A **természetes rezisztencia** állandó örökletes tulajdonság, specierekre vagy nagyobb rendszertani egységekre jellemző. Esszenciális komponensek vagy biokémiai láncolatok meglétén alapul a sejtben.

Klinikai szempontból a mindenkori problémát a **szerzett antibiotikum-rezisztencia** jelenti. Ez a természetes érzékenységi spektrum örökletes megváltozása egy generáción belül. Jellemzője, hogy egyedi, vagyis ugyanazon a speciesen belül az adott szerrel szemben egyaránt előfordulhatnak rezisztens és érzékeny izolátumok. Ez az, ami elengedhetetlenné teszi, hogy a célzott antibiotikum terápiát antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok előzzék meg. *Ex juvantibus* alkalmazás esetén fennáll a veszélye, hogy a terápia a gyógyszergyár által megadott indikáció ellenére is hatástalan marad.

A bakteriális rezisztencia erősen leegyszerűsítve három fő csoportba sorolható. Az első mechanizmus távol tartja az antibiotikumot a fogékony sejttől. A baktérium olyan enzimet termel, amely kémiai úton

inaktiválja a hatóanyag molekuláját, lehetőleg még a sejten kívül, mint a penicillináz esetében, vagy a sejtbe bejutás után. Enzimes inaktiváláson alapulhat az

Az antibiotikum rezisztencia lehetőségei

- A hatóanyag elbontása
 - enzimes inaktiválás (extra- vagy intracelluláris)
- A hatásos koncentráció kialakulásának megakadályozása
 - a membrán átjárhatóságának változása
 - aktív kiáramoltatás (efflux)
- Az antibiotikumhatás támadáspontjának védelme
 - a támadáspont módosítása
 - a biokémiai folyamatláncok módosulása

aminoglikozidokkal, a chloramphenicolal szembeni rezisztencia, de előfordul a makrolid antibiotikumokkal, linkozamidokkal szemben is. Az enzimtermelés lehet folyamatos, vagy indukálható módon a szubsztrát jelenlétében jelentkező. Az inaktiváló enzimek jellemző

szubsztrát-spektrumúak, a kémiai rokon molekulákat is inaktíválják, ezáltal jellegzetes *kereszt-rezisztenciát* alakítanak ki a mikroorganizmusban.

A rezisztencia elérésének második módja a baktériumsejten belüli hatásos antibiotikum-szint kialakulásának megelőzése: megakadályozza az antibiotikum molekula áthatolását a sejtmembránon, vagy a bejutás után egy aktív transzport folyamat által kiáramoltatja azt. A membránpermeabilitás csökkenése általában több, egymással össze nem függő antibiotikumcsoporttal szembeni társrezisztenciában, multirezisztenciában nyilvánul meg. Energiaigényes specifikus efflux folyamat állhat többek között az erythromycin-, a tetracyclin- vagy a fluoroquinolon-rezisztencia hátterében.

A harmadik védekezési lehetőségre akkor kerül sor, ha az antibiotikum molekula aktív formában bejutott a sejtbe és megfelelő transzport folyamat híján ott hatékony koncentrációt alakított ki. Ilyenkor a rezisztens sejt az antibiotikumot támadáspontjának megváltoztatásán keresztül teszi hatástalanná. Jellemző példái ennek a sejtfelszintézist katalizáló transzpeptidáz és karboxipeptidáz enzimek, amelyekhez kötődve a penicillin és származékai a peptidoglikán szintézisének elakadását eredményezik. Ezeket az enzimeket ebből következően az angol nyelvű irodalom PBP (penicillin binding protein, penicillin-kötő fehérje) néven említi. A pneumococcusokban, a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*-ban (MRSA) vagy a penicillin-rezisztens gonococcusok jelentős részében a PBP megváltozott szerkezetű formája van jelen, amelyhez a hatóanyag molekulája nem képes kötődni: a baktérium valamennyi penicillin- és cefalosporin-származékkal szemben rezisztenssé válik.

Másik példa a fehérjeszintézist gátló antibiotikumok, pl. az erythromycin elleni rezisztencia során a támadáspontot jelentő riboszómális RNS kémiai módosítása. A megváltozott szerkezetű riboszóma nem képes megkötni a hatóanyag molekuláját, a bakteriosztatikus hatás elmarad. Ez a típus szintén jellemző keresztrezisztenciában nyilvánul meg a rokon antibiotikumok között.

REZISZTENCIA FENOTÍPUSOK

Az antibiotikum rezisztencia örökletes módon rögzített tulajdonság. Amennyiben a gének működőképesek és termékeik megjelenéséhez minden biokémiai vagy genetikai feltétel adott, a rezisztencia expresszáldik, a fenotípusban megnyilvánul. Az egyedi rezisztencia bélyegnek tekinthető, azaz a törzset jellemző tulajdonság. Az egyes rezisztencia bélyegek jól

felismerhető csoportokban fordulnak elő. Amennyiben a rezisztencia mechanizmusa egyidejűleg más, kémiaiailag rokon vagy azonos módon ható antibiotikummal szemben is ellenállóvá teszi a baktériumot, **keresztrezisztenciáról** beszélünk. Ha az együttes rezisztencia az antibiotikumcsoport minden tagjára kiterjed, teljes keresztrezisztencia jön létre. Amennyiben csak egyes antibiotikumokkal szemben jelentkezik, részleges keresztrezisztencia jelenségével állunk szemben.

A rezisztencia fenotípusok ismerete mikrobiológiai és klinikai okból egyaránt fontos. Ezek tudatában választják ki a típus antibiotikumokat, amelyek az antibiotikum csoport további tagjaira is érvényes eredményt szolgáltatnak. Így pl. a benzilpenicillinek típus antibiotikuma a penicillin G, az aminopenicillineké az ampicillin vagy a jobban felszívódó, de azonos antibakteriális aktivitású amoxicillin, az ureidopenicillineké a piperacillin, a makrolidoké az erythromycin (kivéve a *Haemophilus* specieseket, amikkel szemben a clarythromycin a hatékonyabb), stb.

Amikor az egyes szerekkel szembeni rezisztencia különféle kombinációkban fordulhat elő, több antibiotikum egyidejű vizsgálatára mindenképpen szükség van. A bétalaktamáz enzimek négy osztályba (A, B, C, D) sorolhatók, az elsődleges szubsztrát vagy a jellemző gazda alapján jelölt típusaiknak (TEM, SHV, IRT, PSE, OXA, stb) is nagy számú, szubsztrát spektrumukban jelentősen eltérő tagja van. Ezért azon Gram-negatív speciesekben, amelyek várhatóan bétalaktamáz-termelők, több fajta félszintetikus penicillin, carbapenem, első, második és harmadik generációs cefalosporin, valamint ezek bétalaktamáz-gátlókkal kiegészített készítményeinek egyidejű vizsgálatára is szükség van.

Ugyanígy az aminoglikozidokat inaktiváló enzimek három csoportján (aminoglikozid-acetiltranszferáz, -foszfortranszferáz, -nukleotidiltranszferáz) belül százon felül van az ismert enzimek száma, szubsztrátspecifitásuk változó, a törzsekben közösen jelentkeznek a permeabilitás megváltozásával és az efflux pumpával. Klinikai mintákból származó izolátumok rezisztencia mechanizmusait vizsgálva azok nagyfokú változatossága volt kimutatható. A *Nemzetközi Aminoglikozid Rezisztencia Munkacsoport* pl. 2080 *Enterobacteriaceae* családba tartozó izolátumban 12 különféle mechanizmus 53 kombinációját mutatta ki. Ez azt támasztja alá, hogy a fenotípus csak egyetlen típusantibiotikum vizsgálatával nem jósolható meg, valamennyi hazánkban elérhető korszerű aminoglikozid (gentamicin, amikacin, tobramycin, netilmicin) egyidejű vizsgálata indokolt.

A keresztrezisztencia - ezzel összefüggésben, ezekből eredően - fontos terápiás konzekvenciákat hordoz magában. A viszonyokkal tisztában lévő orvos a típus antibiotikum érzékenysége alapján biztonsággal választhat - esetleg a laboratórium által nem is vizsgált -

antibakteriális készítményt. Ez a magyarázata, hogy a vizsgált és a leleten szereplő antibiotikumok száma korlátozott.

Az *interpretatív érzékenység* egyik eleme a keresztrezisztencia jellegek értékelése. Pl. oxacillin-rezisztencia mellett minden bétalaktám antibiotikumra rezisztens egy staphylococcus törzs.

Amennyiben a társult rezisztencia jellegek együttes megjelenése nem azonos mechanizmusnak, csupán az önálló rezisztencia gének szorosan egymáshoz kapcsolt elhelyezkedésének következménye, társrezisztencia (korezisztencia) lép fel közöttük. A gyakori kapcsolt fenotípusok figyelése előrevetítheti egyes antibiotikumok hatékonyságának várható alakulását, így a nosocomiás felügyelet tevékenységének egyik pillére.

A REZISZTENCIA MÉRÉSE

Az antibiotikum-érzékenység meghatározására a kvantitatív és a kevésbé informatív, de könnyebben kivitelezhető szemikvantitatív módszer terjedt el. A *kvantitatív rezisztencia* a MIC értékben fejeződik ki: az antibiotikumnak az a legkisebb koncentrációja, ami a vizsgált törzs növekedését teljesen gátolja 24 órás inkubálás után. A gyakorlatban kevésbé használatos az MBC, a legkisebb baktericid koncentráció meghatározása. Ez utóbbi baktericid antibiotikumoknál egybeesik a MIC-cel, bakteriosztatikus szereknél annak többszöröse. Egyes antibiotikumoknak speciosekkel, nagyobb rendszertani egységekkel vagy meghatározott infekciók kórokozóival szembeni hatékonyságát szokás a MIC₅₀, ill. MIC₉₀ értékekkel jellemezni. Ez az a koncentráció, amely a törzsek 50, ill. 90%-ának a növekedését gátolja *in vitro*. Ez a kalkuláció terápiás protokollok megtervezésénél, az epidemiológiai munka során nagy segítség.

Rutinszerűen a MIC meghatározására ritkán van szükség. A pneumococcus kezelésében elsősorban fontos penicillin és ceftriaxon, *Enterococcus*-okozta endocarditis esetében a gentamicin és streptomycin, a bakteriális meningitis kezelésében a szóbajövő hatóanyagok kvantitatív vizsgálata, vagy az ESBL termelés megerősítése mellett törekedni kell a szisztémás fertőzések kezelésekor aktuálisan adott antibiotikum MIC értékeinek közlésére. Hasonlóképpen MIC meghatározást végeznek multirezisztens izolátumok esetében is. A mycoplasma- és a gomba-érzékenységi vizsgálatok MIC alapján történnek.

A MEGHATÁROZÁS MENETE

A vizsgálat során a törzsek antibiotikum-rezisztenciáját, nem pedig -érzékenységét vizsgáljuk. Antibakteriális hatás azoktól a szerektől remélhető, amelyekkel szemben nem rezisztens a vizsgált izolátum. Ebből következik a mindig szem

A *rezisztens* a laboratórium értelmezésében két jelentést hordozhat:

BIZONYOSAN REZISZTENS

vagy:

NEM BIZTOS, HOGY ÉRZÉKENY

Az *érzékeny* jelentése viszont kétségtelenül:

BIZTOS, HOGY ÉRZÉKENY

előtt tartandó általános szabály: „Érzékeny” eredmény csak akkor közölhető, ha azzal szemben a legkisebb kétely sem merülhet fel „Rezisztens” antibiotikum alkalmazásakor a terápiás eredmény kétséges, de nem kizárt, hogy behatóbb vizsgálatok (MIC meghatározás, molekuláris biológiai gének kimutatás, stb.) után ezek valamelyike választható lehet. Ha egy rezisztens baktériumot esetleg érzékenynek adnánk ki egy szerre, terápiás kudarcot készítenénk elő.

GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK

Antibiotikumot nem csak monoterápiában alkalmazhatunk. Kombináció előírásának három indikációja lehet: ismeretlen kórokozó vagy polimikróbás fertőzés kezelése; célzott terápia esetén a klinikai kép súlyossága indokolja a minél gyorsabb és biztosabb eradikációra törekvést, a hatékony antibiotikumok közül két vagy több szer egyidejű alkalmazását; illetőleg ha a készítmények együttes adásától szinergista hatás várható. A gyógyszerinterakció azonban nemcsak szinergén, hanem egymást gyengítő, antagonistá is lehet. Ezért célszerű, hogy laboratóriumi eszközökkel alapozzuk meg a megfelelő kombináció választást.

Minden mikrobiológiai laboratóriumban van lehetőség bizonyos kölcsönhatások vizsgálatára. Ezek segítségével történik pl. a szélesspektrumú béta-laktamázt (ESBL) termelő törzsek felismerése is. Ha egy Gram-negatív baktériumtörzs fenotípusa ESBL-termelést jelez, a carbapenemek kivételével minden béta-laktám antibiotikumra rezisztensként interpretáljuk.

Az enterococcusok érzékenységi vizsgálata során az aminoglikozidok (gentamicin, esetleg streptomycin) vizsgálata arra vonatkozó információval szolgál, hogy az illető törzssel

szemben szinergista kombináció hatásos lehet-e. Amennyiben a gentamicin (streptomycin) mérsékelten érzékeny (M) eredményt mutat, béta-laktám antibiotikummal (pl. ampicillinnel) kombinálva fokozott antibiotikum hatásra számíthatunk, pl. endocarditis kezelésében.

Egyedileg, az éppen alkalmazott vagy tervezett antibiotikumok közötti esetleges kölcsönhatások vizsgálata megbeszélés után, hígítási módszerekkel lehetővé válhat.

ANTIBIOTIKUM SOROK

A keresztrezisztencia miatt valamennyi antibiotikum vizsgálata értelmetlen. Az egyes specierek vagy nagyobb rendszertani egységek természetes és gyakori szerzett rezisztencia bélyegeinek, valamint az általuk okozott infekciók esetében alkalmazott terápiás gyakorlatnak a figyelembe vételével, a nemzetközi ajánlásokra támaszkodva, de a helyi igényeket a legmesszebbmenőkig kielégítve *antibiotikum sorok* összeállítása szolgálja leginkább a célzott terápia megválasztását és a korszerű antibiotikum politika megvalósítását.

Az antibiogrammal törekedni kell alternatívák biztosítására az antibiotikum terápia megválasztásakor. Ezért minden antibiotikummal szemben rezisztens vagy csak egy szerre érzékeny törzsön külön kérés nélkül is a laboratórium lehetőségeihez mérten bővített érzékenységi vizsgálatot végez.

A beküldők speciális igényeinek megfelelően a protokoll szerinti antibiotikum sorok módosulhatnak, pl. lokális (szemcsepp, fülcsepp, kenőcs, stb.) alkalmazású szerekkel egészülnek ki, vagy ambuláns betegektől vett mintákból kitenyésztett törzsek vizsgálatokor gyógyszerügyi forgalomban elérhető készítményekből tevődnek össze.

Az antibiogram összetétele igazodik a vizsgált baktérium természetes rezisztencia spektrumához (az ilyen szerek vizsgálata csak diagnosztikus bélyeg), a csoporton belüli keresztrezisztencia viszonyokhoz, az infekció típusához (az egyes szereknek eltérő lehet a klinikai indikációjuk), a beteg státuszát is figyelembe véve az elérhetőséghez (bizonyos szerek csak kórházi alkalmazásban elérhetőek) és a helyi rezisztencia viszonyokhoz, terápiás szokásokhoz. Az egyes antibiotikum csoportokon belül kiválasztott, a csoport többi tagjának érzékenységét is reprezentáló *típus antibiotikum* megválasztásánál a kezelés költségére is tekintettel kell lennünk, gondolva arra, hogy a lelet (az antibiogram) egyfajta terápiás javaslatként is szolgál.

Az antibiogram továbbá nemcsak a terápiás javaslat alapja, hanem jellemzi is a baktériumot. Például szepszis forrása lehet egy korábban lezajlott húgyúti fertőzés. Ha eltérő antibiogramot adnánk a hemokultúrából és a vizeletből kitenyésztett izolátum mellé, szigorúan *csakis* az indikációt szem előtt tartva, akkor nem tesszük lehetővé a két törzs azonosítását, azonosságuk felismerését. A kialakult szisztémás fertőzés korai kezelésére támpontot ad a kórokozó megelőző antibiogramja.

Ha eltérő érzékenységi spektrumot vizsgálunk ambuláns és fekvőbetegek mintáiban, hogy a járóbeteg-, illetve a kórházi forgalomban elérhető antibiotikumok közül lehessen választani kezelésükkor, a két antibiogram között legalább részleges átfedést célszerű biztosítani. Ha egy beteg kórházba kerül, korábbi, ambuláns betegként végzett mikrobiológiai vizsgálatainak eredményei támpontot jelenthetnek a kórházi kezelés megkezdésében is. Az országos rezisztencia surveillance számára pedig az is lényeges információ lehet, van-e különbség egy csakis kórházon belül elérhető antibiotikum (pl. aminoglikozid) rezisztencia adataiban területen szerzett és kezelt infekciók, valamint kórházi fertőzések kórokozói között.

KIEGÉSZÍTŐ VIZSGÁLATOK

Az antibiotikum terápia biztonságának, hatékonyságának növeléséhez a laboratórium kiegészítő vizsgálatokkal járulhat hozzá.

A *terápiás index* azt adja meg, hányszorosan múlja felül az antibiotikum átlagos adagolás mellett várható helyi koncentrációja a kórokozó MIC értékét. Mivel a határértékek az átlagos szérumkoncentrációra vonatkoztatott érzékenységet adják meg, azon szervek vagy anatómiai területek (liquor, epe, vizelet, tüdőszövet, stb.) fertőzéseinek kezelésére, ahol ettől eltérő koncentráció alakul ki, a rutin antibiogram kevés támpontot szolgáltat. Akkor várható antimikrobás hatás a szertől, ha az adott helyen elérhető antibiotikum koncentráció és az *ismert* kórokozó MIC értékének hányadosa 4-nél nagyobb. *Ennek a vizsgálatnak tehát feltétele, hogy korábban már a kórokozó izolálása megtörténjen.*

Az érzékenységi vizsgálatokat kiegészíthetjük az *antibakteriális titer* meghatározásával is. Ez a betegből kezelés közben nyert testfolyadék (szérum, liquor, pericardiális punktátum, hasúri folyadék, vizelet, stb.) legnagyobb hígítása, amelyik a betegből az adott helyről izolált kórokozó szaporodását gátolja. Ez az adat közelíti meg a legjobban az *in vivo* hatékonyságot, mivel a MIC és az antibiotikum koncentráció mellett a specifikus és az aspecifikus

immunrendszeri elemek, egyéb PK és PD faktorok befolyását is figyelembe veszi. *Ehhez a vizsgálathoz a betegből izolált kórokozóra és a betegről nyert testfolyadékra van egyidejűleg szükség.*

Az optimális adagolás megválasztását segítik a *szintmeghatározási vizsgálatok*. Elsősorban a toxikus antibiotikumok (aminoglikozidok, vancomycin) aktuális szintjeinek meghatározásának van hagyománya. Amennyiben az antibiotikum koncentrációja átlépte a toxikus szintet, vagy a korábbi mérésekhez viszonyítva emelkedik, kisebb adagokra térnek át vagy megnyújtják az egyes adagok beadása közötti intervallumot. A szervezetre nem toxikus antibiotikumok esetén is szükséges lehet a szérumszintek ismerete. Amennyiben dóziszfüggő mellékhatásoktól nem kell tartani (mint pl. a penicillinek estében), megemelt dózissal elérhető az antibakteriális hatáshoz szükséges antibiotikum szint.

AZ ÉRZÉKENYSÉGI VIZSGÁLATOK HELYE AZ INFEKCIÓ KONTROLLBAN

Az infekció kontroll a kórházi ápolással összefüggő fertőzések felderítésére, megelőzésére és következményeik enyhítésére irányuló tevékenységek összessége. Az ápolási idők rövidülése már önmagában csökkenti a kórházi tartózkodás költségeit. A mikrobiológia költséghatékonysága elsősorban a racionális antibiotikum-felhasználás megalapozásán keresztül jelentkezik: a célzott terápia olcsóbb, mint az empirikusan választott szélesspektrumú, (majdnem) bizonyosan hatékony, de magas költségű antibiotikum alkalmazása. A rezisztencia fenotípusok epidemiológiai markerként is szolgálnak. Rendszeres figyelésük révén a nagykockázatú multirezisztens törzsek nosocomiás megjelenése érzékenyen jelezhető, a szükséges intézkedéseket idejében meghozhatja az infekció kontroll munkacsoport.

A mikrobiológiai adatok naprakész elemzése jelzi, ha egy osztály anyagában a szokásos baktériumflóra megváltozott, egyes antibiotikumokkal szemben emelkedik a rezisztens törzsek aránya, kiemelt jelentőségű kórokozó (pl. methicillin-rezisztens *S. aureus*, vancomycin-rezisztens *Enterococcus*, multirezisztens baktérium, ESBL-termelő baktérium, non-albicans *Candida*, stb.) vagy ritka kórokozó jelent meg, azonos fenotípusú törzsek halmozódása figyelhető meg. Ez biztosítja az infekció kontroll érzékeny reagálását a nosocomiás fertőzések megelőzésére.

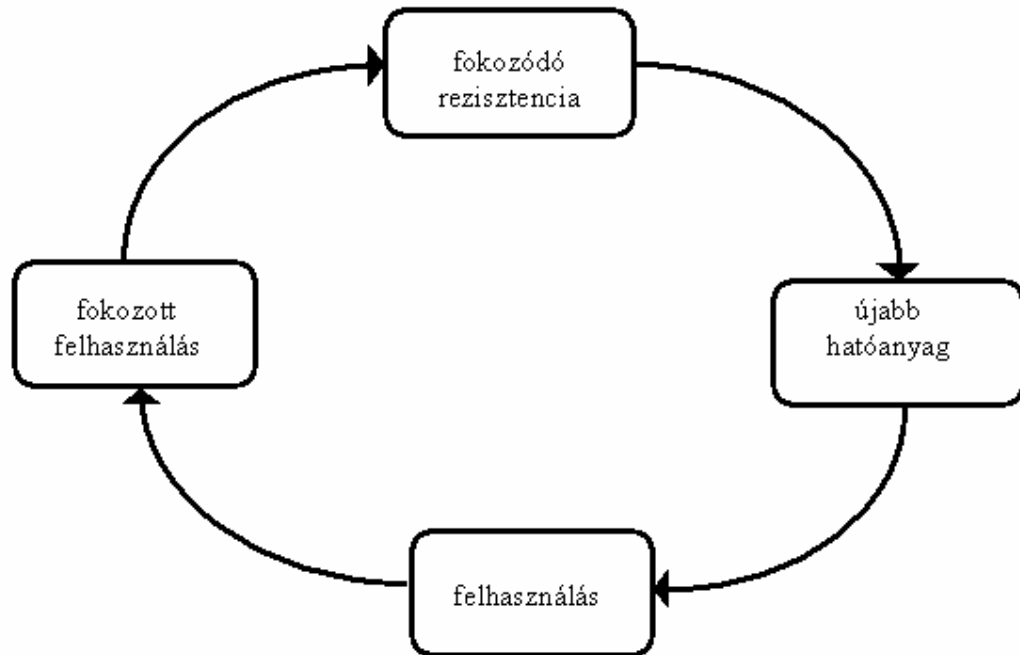
A REZISZTENCIA TERJEDÉSÉNEK MEGAKADÁLYOZÁSA

Az antiinfektív terápia célja az infekciók mikrobiológiai okának megszüntetése. A kórokozókat úgy kell elpusztítani a gazda szervezetén belül, hogy annak normál flórája minél érintetlenebb maradjon. Ellenkező esetben a beteg állapota még rosszabbra is fordulhat, mint volt a kezelés megkezdésekor. A nem kellő körültekintéssel megválasztott terápia további, hosszú távon jelentkező veszélye, hogy a felügyelet nélkül használt antimikrobás szereink elveszíthetik hatékonyságukat, amire a közeli múlt is számos példával szolgál.

A KÓROKOZÓK FOKOZÓDÓ ANTIBIOTIKUM-REZISZTENCIÁJA

A remélt antibiotikum-hatás elmaradásának mikrobiológiai oka az, hogy a kórokozó nem érzékeny a választott szerre. Kezelés közben is rezisztenssé válhat egy, a terápia megkezdésekor még érzékeny baktérium és ez súlyos terápiás kudarchoz vezethet. Különös súllyal jelentkezik ez az intenzív betegellátás terén, ahol már a betegek alapállapota önmagában is indokolja a lehető legnagyobb biztonságra és hatékonyságra törekvést, az esetleges téves döntések korrigálására nem mindig nyílik lehetőség.

Új rezisztencia gének terápia közbeni megszerzése a gyakorlatban ritka. Általánosabb, hogy rezisztens baktérium sejtvonalak kerülnek túlsúlyba egy osztály flórájában, éppen az antibiotikumok egyoldalú alkalmazásából eredő szelekcióra támaszkodva. A kórházi környezetben vagy a vektorként szereplő egészségügyi személyzet normál flórájában fennmaradva egyre polirezisztensebb nosocomiás infekciók formájában ölt ez a folyamat testet. Meg lehet érteni azt, aki életveszélyes állapotú betegét a legbiztosabb hatású, „legkorszerűbb” antibiotikummal óhajtja kezelni, azzal, amivel korábban jó tapasztalatokat szerzett. Ha azonban ez egyoldalúvá válik, a következménye az, ami a korábbi, kezdetben szintén biztos hatású szerekkel történt.



Az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának ciklusa

A cephalosporinok túlzott fogyasztása a bétalaktám antibiotikumok erőteljesen beszűkült hatékonyságához vezetett mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív baktériumok körében. Az Egyesült Államokban a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) mára már gyakorlatilag csak glycopeptid antibiotikumokra érzékeny. A részben ebből fakadó parttalan vancomycin-kezelés miatt az egyik leggyakoribb izolátummá vált a vancomycin-rezisztens *Enterococcus* (VRE), ami néha semmilyen antibiotikumra sem érzékeny; az USA egyes területein a penicillin-rezisztens pneumococcusok gyakorisága 90 % fölé emelkedett.

Ezektől az adatoktól Magyarországon még szerencsére messze vagyunk, bekövetkeztüket is meg kellene előzni. Úgy, hogy *azzal kezeljük az infekciót, amire érzékeny a kórokozó*. Ha szükséges empirikus terápiát kezdeni, azt jobb nem külföldi surveillance adatokra alapoznunk, hanem az Országos Epidemiológiai Központ által minden évben közzétett, az intézet honlapján megtekinthető (www.oek.hu) hazai adatokra, vagy még inkább a saját mikrobiológiai laboratórium által szolgáltatott helyi rezisztencia-viszonyokra. Emellett a legfontosabb: igyekeznünk kell elkerülni az egyoldalú kezelések szelekciós következményeit.

AZ ANTIBIOTIKUM NEMCSAK GYÓGYÍT, HANEM SZELEKTÁL IS

Antibiotikumhoz célzott terápiában, empirikus terápiában vagy profilaktikus céllal nyúlunk. Számításba kell venni az állatgyógyászati és mezőgazdasági felhasználást is (pl. a növényvédelemben, hozamnövelő takarmányadalékként). Mindezek az alkalmazások segítenek a rezisztens sejtvonalak kiszelektálódásában; minél kontrollálatlanabb a felhasználás, minél inkább vaktában történik, annál nagyobb veszély rejlik benne.

Természetesen az antibiotikum nemcsak ott fejt ki hatását, ahol várjuk. Lehet a gyógyulás klinikai és mikrobiológiai szempontból egyaránt teljes, nem találunk rezisztenssé vált törzseket a kontroll mintákban. De esetleg a bélflórában igen, aminek következtében később más jellegű, nehezen kezelhető vagy kezelhetetlen infekciók lépnek fel, esetleg más betegeknél.

Hosszabb időszakokat felölelő elemzések azt bizonyították, hogy az antibiotikum felhasználás és a rezisztencia aránya között szoros összefüggés áll fenn. Azokban az országokban, ahol az antibiotikumokat az indokoltnál gyakrabban alkalmazzák, vagy *forgalmazásuk kikerült a szakmai kontroll alól*, a kórokozó baktériumok körében a rezisztens izolátumok száma magasabb, mint a megfontolt gyakorlatot folytató országok adatai mutatják. Ahol pl. a bétalaktám antibiotikumok összetételén belül a cephalosporinok kerültek túlsúlyba az aminopenicillinekkal szemben, ott emelkedett a penicillin-rezisztens pneumococcusok aránya. Ugyanez a tendencia uralkodott a TEM típusú bétalaktamáz termelő Gram-negatív kórokozók között is.

Nem meglepő az antibiotikum profilaxis szelekciós hatása sem. Égési osztályokon a műtét előtti 4 napos pefloxacin profilaxist követően négy év alatt a pefloxaccinnal szemben rezisztens törzsek aránya 2-3-szorosára emelkedett.

Ha antibiotikum adása mellett döntöttünk, a rezisztencia szempontjából *is* fel kell merülnön, hogy monoterápiát vagy antibiotikumok kombinációját, széles- vagy szűk spektrumú szert, szereket válasszunk-e. A döntés nehéz, érvek és ellenérvek állnak egymással szemben. Monoterápia esetén könnyebben alakulhat ki a rezisztencia, mint egyidejűleg két vagy három különböző hatóanyaggal szemben. A kombináció nehezebben szelektál, de ha igen, egyből multirezisztens törzseket eredményez. Szélesspektrumú vagy kombinált terápia viszont a normál flórát is jobban károsítja.

REZISZTENCIA-PROBLÉMÁK

Az empirikus terápia megválasztásához szükséges ismerni a nosocomiás infekciókban előforduló legjelentősebb kórokozók jellemző rezisztencia viszonyait. Az ún. „probléma baktériumok” közül ma még az MRSA okozta infekciók kezelésében több antibiotikum közül választhatunk a glycopeptideken kívül. A VRE már megjelent Magyarországon is, de még nem jelent súlyos problémát. Vigyázni kell, ne is váljon azzá, és csak akkor nyúljunk a vancomycinhez (teicoplaninhoz), ha valóban nincs alternatíva. A vancomycinre (glycopeptidekre) mérsékeltén érzékeny *S. aureus* (VISA, GISA) már előfordult Magyarországon is. A penicillinre nem érzékeny pneumococcus előfordulási gyakorisága 32-34 %, emelkedő tendenciát mutat. Az intenzív osztályok betegeinek légúti mintáiban multirezisztens Gram-negatív baktériumok (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*) szerepelnek, amelyek részben a kolonizáló flóra tagjai. Ezek körében a bétalaktám típusú antibiotikumokkal és az aminoglikozidokkal szembeni rezisztencia fokozódása jelenti a legnagyobb gondot, figyelemmel az e csoportokba tartozó antibiotikumok számára és fogyasztási gyakoriságára.

A bétalaktám antibiotikumokat inaktiváló számos enzim közül a szélesspektrumú bétalaktamázok (ESBL), az indukálható bétalaktamázok és a metallo-bétalaktamázok klinikai jelentősége a legnagyobb. Az ESBL termelés a *Klebsiella pneumoniae* körében a leggyakoribb, de más Gram-negatívak között is előfordul. Az ilyen törzsek okozta infekciók kezelésében piperacillin/tazobactam vagy egy carbapenem jöhet szóba elsősorban, amíg a célzott terápiát meg nem lehet kezdeni. Mivel carbapenemekkel szemben terápia közben általában nem fejlődik ki rezisztencia (kivéve a *P. aeruginosa* törzsek kb. 20 %-át és néhány *Acinetobacter* törzset), biztonságosan adhatók monoterápiában is.

Elterjedt az a laktamáz típus, mely a törzsekben alvó, represszált állapotban van jelen, de egyes antibiotikumok hatására indukálódik, rezisztenssé teszi a gazdatörzset egyéb bétalaktám antibiotikumokkal szemben is. Ilyen indukálható bétalaktamáz *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *Pseudomonas* törzsekben fordulhat elő. Erős induktorok a cefamycin, az I. generációs cephalosporinok és a carbapenemek, gyenge induktorként hatnak az ureidopenicillinek, a monobactam és a III. generációs cephalosporinok.

A működéséhez Zn^{2+} ionokat igénylő metallo-bétalaktamáz a legteljesebb rezisztenciát alakítja ki. Ezek a törzsek (főleg *Pseudomonas aeruginosa*) III. és IV. generációs

cephalosporinokkal, carbapenemekkel és bétalaktamáz-gátlóval kombinált készítményekkel szemben egyaránt rezisztensek lehetnek.

Természetesen nem csak ezek a bétalaktamázok fordulnak elő, hanem más enzimek, valamint egyéb formájú rezisztencia típusok is: pl. a támadáspont megváltozása. A carbapenem rezisztencia kifejlődhet úgy is, hogy a hatóanyag külső membránon való átjutásáért felelős porin fehérjét elveszítik a mutáns törzsek. A probléma súlya abban rejlik, hogy az említett mechanizmusok multirezisztenciát okoznak és gyakran kapcsolnak egyéb antibiotikumokkal szembeni rezisztenciával, valamint genetikai lokalizáltságuk eredményeképpen különböző speciesek között is terjedhetnek.

Másik kiemelten fontos rezisztencia az aminoglikozidokkal szembeni. Jelenleg több mint 90 különféle aminoglikozidot inaktíváló enzim ismeretes, melyek szubsztrát-spektruma változatos keresztrezisztencia formákat határoz meg. Az aminoglikozid-rezisztenciát rendszerint transzpozon, ill. multirezisztencia plazmidok, mozgékony genetikai elemek hordozzák, így a szelekció egy lépésben nem rokon antibiotikum csoportokkal szembeni rezisztenciához is vezet.

AZ ANTIBIOTIKUM FELHASZNÁLÁSI SZOKÁSOK KÖVETKEZMÉNYEI

A rezisztens törzsek gyakorisága érzékenyen követi az antibiotikum felhasználást. Ez a követés nagyobb egységekben, mint pl. országok statisztikai adataiban szoros. Kisebb mintavételi egységeket figyelve (amilyen egy-egy kórházi osztály) a változások sokkal drámaiabban hatnak. Hirtelen, ugrásszerűen következhetnek be mennyiségi és minőségi változások a rezisztencia viszonyokban, súlyos kihatásokkal járva a kimeneteli esélyekre és az ápolási költségekre egyaránt. A 870 ágyas brüsszeli Erasmus Kórházban 1993 és 1996 között a III. generációs cephalosporinok felhasználása másfélszeresére, a fluoroquinolonoké közel háromszorosára emelkedett. Ezzel összevetve a kórház Intenzív Terápiás Osztályán izolált *Enterobacteriaceae* törzsek között a ceftazidim-rezisztencia aránya 7 %-ról 17 %-ra, a ciprofloxacin-rezisztenciáé 3 %-ról 20 %-ra nőtt. Válaszlépésként programozott antibiotikum váltást vezettek be. A ceftazidim felváltása piperacillin/tazobactámra a ceftazidim-rezisztens *Klebsiella pneumoniae* gyakoriságát 75 %-kal, cefepim-amikacin kombinációra pedig az indukálható módon ceftazidim-rezisztens *Enterobacteriaceae* törzsek gyakoriságát 80-100 %-

kal csökkentette. A ceftazidim és a ciprofloxacín helyett cefepimét alkalmazva a két szerre rezisztens endémiás *Enterobacter aerogenes* előfordulása 75 %-kal csökkent. A VRE gyakoriságát 70 %-kal vetette vissza, hogy a cefotaxim, a clindamycin és a vancomycin helyett inkább piperacillin/tazobactámot vagy sulbactam/ampicillint használtak.

ANTIBIOTIKUM POLITIKA

El kell tehát kerülni, hogy tartós szelektív nyomás nehezedjen az osztály jellemző mikroflórájára. Ennek ugyanúgy része a széleskörű felvilágosító munka, mint az, hogy az erre hivatott munkacsoport az antibiotikum felhasználás körülményeiről és indikációiról kötelező érvényű ajánlásokat bocsásson ki. Kiemelendő ebben is az antibiotikum bizottságok szerepe. Ezek magvát négy szakterület alkotja, az infektológus, a *klinikai* mikrobiológus, a *klinikai* epidemiológus és a *klinikai* gyógyszerész.

Az antibiotikum bizottságok életre hívásának legfőbb szempontja az volt, hogy az antibiotikum felhasználás hatásosságát és biztonságát növeljék azok, akik ehhez a legjobban értenek. A hatékonyságot ezzel összhangban *nem* a

A fokozódó antibiotikum-rezisztencia megelőzési rendszerének elemei

- **FELVILÁGOSÍTÓ TEVÉKENYSÉG**
 - **Az antibiotikum alkalmazás indikációinak kijelölése**
 - ∴ Antibiotikum kezelést igénylő infekciók
 - ∴ Antibiotikum kezelést nem igénylő kórképek/tünetek
 - ∴ Az antibiotikumok hatásmechanizmusa, spektruma, farmakokinetikája, farmakodinámiája
 - ∴ Az antibiotikum-rezisztencia mechanizmusa
 - ∴ Antibiotikum csoportok, típus antibiotikumok, kereszt-rezisztencia
 - **Helyi terápiás előiratok alkotása**
 - ∴ Antibiotikum surveillance adatok
 - ∴ Szakmai kollégiumi ajánlások
 - ∴ Nemzetközi terápiás ajánlások
 - ∴ Klinikai tanulmányok
 - **ADMINISZTRATÍV FELÜGYELET**
 - ∴ Case-mix index, az ágykihasználtság figyelési rendszere
 - **INFEKCIÓ KONTROLL**
 - ∴ NOSOCOMIÁLIS kórokozók surveillance adatai
 - **ANTIBIOTIKUM KONTROLL**
 - **Antibiotikum bizottság felügyelete (infektológus, mikrobiológus, epidemiológus, gyógyszerész részvételével)**
 - ∴ Csak rendelésre (csak indokolt esetben) nyúlni antibiotikumhoz
 - ∴ Külön engedélyhez kötött antiinfektív készítmények listája
 - ∴ Mennyiségi korlátozás (DDD csökkenés)
 - ∴ A gyógyszergyári promóció visszaszorítása
 - **Megalapozott antibiotikum rendelés**
 - ∴ Mikrobiológiai indikáció (mit, mi ellen?)
 - ∴ Optimális (egyéni) dózis (mennyit, mikor, meddig?)
 - **Helyi terápiás előiratok alkotása**
 - ∴ Antibiotikum surveillance adatok
 - ∴ Szakmai kollégiumi ajánlások
 - ∴ Nemzetközi terápiás ajánlások
 - ∴ Klinikai tanulmányok
 - **Váltott terápiás protokollok**
 - ∴ Időszakos kivonás a felhasználásból
 - ∴ Generikus helyettesítés
- Ciklikus alkalmazás**

felhasznált antibiotikumok mennyiségén, költségén vagy a készítmények „korszerűségén”,

hanem a kezelések hatékonyságán mérik. Közvetett módon mutatja ezt a case-mix index és az ágykihasználtság alakulása. Az egyik fővárosi kórházban 1996. óta működik Antibiotikum Bizottság. Az első évben az antibiotikum költségek jelentős megtakarítása mutatkozott, kiérdemelve a gazdasági irányítás elismerését. A következő évben azonban ismét emelkedtek a költségek. Ezt azzal magyarázták, hogy a folyamatos kontroll következtében hatékonyabbá vált a terápia választás és alkalmazás: elsősorban az intenzív osztályokon olyan betegek is meggyógyultak, akiket korábban hamar elveszítettek volna. *A bizottság tevékenységének itt jelentkezik a valódi eredménye, nem a költségek alakulásában.*

Az infekció kontroll és az ehhez kapcsolódó surveillance tevékenység adatai érzékeny jelzői lehetnek a megelőző munka hatékonyságának. A nosocomiás eredetű rezisztens törzsek ezer betegfelvételre vonatkoztatott megjelenési gyakorisága jellemzi az aktuális rezisztencia viszonyokat.

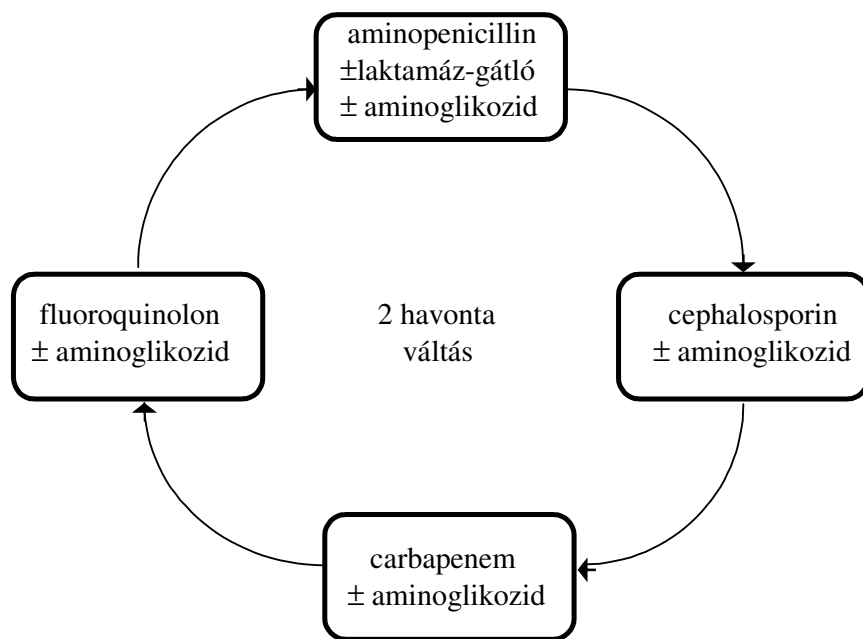
Arról viszonylag sokat beszélünk, hogy ha alkalmazunk antibiotikumot, azt milyen módon lehet eredményessé és biztonságossá tenni. Legfontosabb ebben *az infekció patofiziológiájának ismeretében megválasztott készítmény farmakokinetikai és farmakodinámiai paramétereinek messzemenőig történő figyelembe vétele, nem átlagos, hanem a beteg minden adatát és leletét (életkor, nem, alapterületek, vese- és májparaméterek, immunstátusz, immunológiai mutatók) alapul vevő egyéni dozírozás.* Arról viszont kevés szó esik, hogy ugyanúgy súlyos hiba, ha mindig csak ugyanazt a már bevált, hatásos protokollt követjük.

A rezisztens baktériumtörzsek fitness vizsgálatai azt mutatják, hogy kevésbé életképesek, mint az érzékeny anyatörzsek. Erre alapozott az az egyes intézményekben alkalmazott gyakorlat, hogy bizonyos antibiotikumokat periodikusan kivonnak a forgalomból. A változó ideig tartó „pihentetés” alatt a velük szembeni rezisztencia gyakorisága csökken, ismételt alkalmazásukra újra hatékonyabbá válnak.

A rezisztencia kifejlődése és terjedése megakadályozható különböző, egymással nem keresztrezisztenciát adó antibiotikum csoportokból kialakított terápiás protokollok állandó váltogatásával. Erre a „*vetésforgó*” elnevezést is használják.

CIKLIKUS VAGY ROTÁCIÓS ANTIBIOTIKUM FELHASZNÁLÁS

Az ábrán egy példa látható a ciklikus antibiotikum protokoll alkalmazására. A legismertebb változat szerint kéthavonta váltogatják az *empirikusan* alkalmazott bétalaktám antibiotikumokat, amelyeket szükség esetén aminoglikoziddal egészítenek ki. Természetesen a csoporton belül az osztály aktuális viszonyainak megfelelően választják meg az alkalmazást. Ha *P. aeruginosa* számít probléma baktériumnak, pseudomonas-ellenes szereket választanak; aminopenicillineket vagy oxacillint alkalmaznak, ha Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzésektől kell tartani. A cephalosporin fázisban a IV. generációs cefepim szerepel akkor, ha gyakori a multirezisztens *Enterobacter* törzsek előfordulása.



Ciklikus antibiotikum alkalmazás lehetősége

Az ilyen ciklus csakis az empirikus terápia biztonságosabbá tételére szolgál. Ahogy a bakteriológiai háttér tisztázódik, **célzott terápiára váltanak** az antibiogramnak megfelelően. A kéthónapos periódusidő sem szigorúan rögzített. Ha pl. egy fluoroquinolon szerepel a ciklus egyik fázisában, a rezisztencia emelkedése általában már korábban érezhetővé válik, ezért a kereket hamarabb kell tovább forgatni.

Lehet élni azzal a lehetőséggel is, hogy több terápiás kombinációt egyidejűleg alkalmazzanak, az azonos kórteremben fekvő betegek részesüljenek különböző kezelésben, azaz nem időben, hanem betegenként forog a ciklus. Az egyik kapja az egyes számú, a másik a kettes, a harmadik a hármas és a negyedik a négyes protokoll szerinti kombinációt, így *egyetlen nosocomiás kórokozó sem részesülhet szelekciós előnyben.*

Ezen belül az aminoglikozidok ciklusa is kialakítható, ha rezisztencia jelentkezik egy vagy több szerrel szemben. A leggyakoribb enzimek inaktiválják a gentamicint, a tobramycint és a netilmicint, de az amikacint nem. Az aminoglikozid 6' acetiltranszferáz (AAC 6') enzim viszont az amikacint, tobramycint és a netilmicint inaktiválja, a gentamicint nem. Ezért amikacint használva az ilyen jellegű törzsek szelektálódnak ki, a *P. aeruginosa* és a *S. marcescens* törzsek aminoglikozid-rezisztenciájának emelkedését okozva. Farmakológiai okok miatt is valamennyi aminoglikozidnak megvan a maga helye a klinikumban. Természetesen különböző antibiotikum csoportok váltogatása a hatásos.

TERÁPIÁS ÚTMUTATÓK

Minden gyógyító intézményben vannak bevált kezelési szokások. A szakmai kollégiumok is kidolgoznak útmutatásokat, amikben szerepelnek alternatívák. Ezeket kell váltogatni egymással, még akkor is használni a másikat a következő betegnél, ha hatásos volt a korábbi kezelés. A protokollok összeállítása komoly feladat, minden intézménynek magának kell megtennie a helyi viszonyokhoz igazítva. Ismerni kell a rezisztencia surveillance legfrissebb adatait, de legfőképpen a rezisztencia mechanizmusokat és az egyes szerek közötti keresztrezisztencia kapcsolatokat. Segíthetnek a klinikai tanulmányok is. Ha egy infekció jól dokumentáltan egyaránt sikerrel volt gyógyítható három antibakteriális szerrel is, ne válasszunk ki közülük egyet, hanem használjuk mindhármát, egymással váltogatva.

Az antibiotikum választás minden esetben tudatos kell legyen. Vegye figyelembe az osztályon uralkodó flórát és a várható kórokozót. Ha ESBL termelő törzs várható, ne nyúljanak cephalosporinhoz, csak IV. generációshoz vagy a kombinációt egészítsék ki bétalaktamáz-gátlót tartalmazó készítménnyel. Ha indukálható laktamáz termelhető baktériumra lehet számítani, kerülni kell az induktorok alkalmazását is. Ha az osztályon

megjelenik egy rezisztencia típus, egy ideig kerülni kell még a rokon antibiotikumok alkalmazását is.

Ehhez csapatmunka szükséges. A klinikai mikrobiológus az, aki naprakészen megmondja, milyen baktériumok fordulnak elő, és ő szolgál az antibiotikum surveillance adatokkal is. A klinikai gyógyszerész az, akinél senki sem ismeri jobban az antibiotikumok tulajdonságait és a dozírozást. Az pedig csak az infektológus lehet, aki megmondja, kit mi ellen kell kezelni, kell-e egyáltalán antibiotikum, mikor és hogyan kell alkalmazni a rendelkezésre álló antibiotikum palettát.

FELHASZNÁLT IRODALOM

- A hazai mikrobiológiai surveillance antibiotikum rezisztencia eredményei. <http://www.oek.hu/oek.web?to=1403&nid=505&pid=1&lang=hun>
- *Amyes S.G.B., Gemmell C. G.*: Antibiotic resistance in bacteria. *J Med Microbiol*, 36:4(1992)
- *Barcs I*: Hogyan segítheti a klinikai mikrobiológiai laboratórium az infekció kontrollt? *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 5;172-179(1998)
- *Barcs I*: Váltott antibiotikum protokoll: eszköz a rezisztencia terjedésével szemben. *Infektol. Klin. Mikrobiol* 7:10-16(2000)
- *Barcs I*: Rezisztencia problémák – probléma baktériumok. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 8:68-74(2001)
- *Barcs I*: Probléma baktériumok – rezisztencia problémák. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 9:35-41(2002)
- *Barcs I, Nagy K*: Aktív infekciókontroll – a megelőzéshez nyújtott támasz. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 12:132-139(2005)
- *Chambers H F*: Penicillin-binding protein-mediated resistance in pneumococci and staphylococci. *J Infect Dis*, 179 (Suppl 2):S353-S359(1999)
- *Courvalin P*: Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). *Clin Microbiol Infect*, 2 (Suppl. 1):S26-S34(1996)
- *Degener JE, Philips I*: Comparison of antimicrobial susceptibility test breakpoints of national societies. *Clin Microbiol Infect*, 7:51-54(2001)
- *Ellner PD, Neu HC*: The inhibitory quotient. *JAMA*, 246:1575-1578(1981)
- *Gerding DN*: Antimicrobial cycling: lessons learned from the aminoglycoside experience. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 21 (Suppl.): S12-S17(2000)
- *Gillespie SH*: Failure of penicillin in *Streptococcus pyogenes* pharyngeal infection. *Lancet*, 352:1954-1955(1998)
- *Gould IM*: A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.*, 43:459-465(1999)
- *John JF, Rice LB*: The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 21(Suppl): S22-S31(2000)
- *Klustersky J, Daneau D, Swings G, Weerts D*: Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. *J Infect Dis*, 129:187-193(1974)
- *Levy SB*: Active efflux mechanism for antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 36:695(1992)

- *Ludwig E*: Új szemléleti megközelítés: az infekció kontroll és az antibiotikum politika egysége. *Infektol Klin Mikrobiol*, 5:169-171(1998)
- *Ludwig E*: Antibiotikum adagolás és klinikai hatékonyság. *Infektol Klin Mikrobiol*, 6:49-54(1999)
- *Ludwig E*: Farmakoökonomia - alulnézetből. *Infektol. Klin. Mikrobiol.*, 7:119-124(2000).
- *Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L et al*: The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms – Combined results of surveys in eight regions of the world. *J Chemother*, 7 (Suppl 2):17-30(1995)
- *Clinical and Laboratory Standards Institute*: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. M100-S17, CLSI, Wayne PA, 2006
- *Nikaido H*: Outer membrane barrier as a mechanism of antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1831(1989)
- *Ramirez de Arellano E, Pascual A, Martinez-Martinez L, Perea EJ*: Activity of eight antibacterial agents on *Staphylococcus epidermidis* attached to teflon catheters. *J. Med. Microbiol.* 40:43(1994)
- *Reid G*: Biofilms in infectious disease and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents*, 11:223-226(1999)
- *Sanders WE, Jr., Sanders CC*: Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital. *Clin. Microbiol. Infect.*, 1:223-225(1996)
- *Shlaes DM, Gerding DN et al.*: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin. Infect. Dis.*, 25: 584-599(1997)
- *Schierholz JM, Beuth J, Pulverer G*: “Difficult to treat infections”. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 47:1-8(2000)
- *Struelens MJ*: The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *Br. Med. J.*, 317: 652-654(1998)
- *Struelens MJ, Byl B, Vincent J-L*: Antibiotic policy: a tool for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin. Microbiol. Infect.*, 5 (Suppl. 1): S19-S24(1999)
- *McGowan JE*: Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 21(Suppl): S36-S43(2000)

MELLÉKLETEK

JAVASOLT ANTIBIOTIKUM SOROK

A nemzetközi ajánlások és a természetes rezisztencia figyelembe vételével összeállított, praktikus szempontokat követő antibiotikum sorok javaslata:

Gram pozitív baktériumok (kivéve *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pneumococcus*):

penicillin, erythromycin, clindamycin, doxycyclin, levofloxacin,
szulfametoxazol/trimetoprim

***Staphylococcus*:**

Oxacillin (cefoxitin), erythromycin, clindamycin, doxycyclin, ciprofloxacin,
szulfametoxazol/trimetoprim, gentamicin, amikacin, tobramycin, netilmicin

***Enterococcus*:**

amoxicillin, imipenem, doxycyclin, ciprofloxacin, vancomycin, valamint a gentamicin
alacsony- és magasszintű rezisztencia

***Streptococcus pneumoniae*:**

oxacillin, erythromycin, clindamycin, doxycyclin, levofloxacin,
szulfametoxazol/trimetoprim

**Gram negatív baktériumok (kivéve *Pseudomonas* csoport, *Neisseria*, *Haemophilus*,
Moraxella):**

amoxicillin, amoxicillin/klavulánsav, piperacillin/tazobactam, cefazolin, cefuroxim,
ceftazidim, ceftriaxon, cefepim, cefixim, imipenem, doxycyclin,
szulfametoxazol/trimetoprim, amikacin, gentamicin, tobramycin, netilmicin,
ciprofloxacin, levofloxacin

***Pseudomonas* csoport:**

piperacillin/tazobactam, aztreonam, imipenem, meropenem, ertapenem, ceftazidim,
cefepim, amikacin, gentamicin, tobramycin, netilmicin, ciprofloxacin, colistin

***Haemophilus*:**

amoxicillin, amoxicillin/klavulánsav, tetracyclin, clarithromycin, ciprofloxacin,
szulfametoxazol/trimetoprim

Vizeletből izolált baktériumok esetében az antibiogram *nitrofurantoin* vizsgálatával,
sebváladék, conjunctiva váladék, fülváladék esetén az adott területen *lokálisan*
alkalmazható antibiotikumokkal egészülhet ki.

A *Mycoplasma* és *Ureaplasma* izolátumok kvantitatív érzékenységét clindamycin,
erythromycin, josamycin, pristinamycin, ofloxacin, tetracyclin, minocyclin irányában
érdemes vizsgálni.

Az **anaerob baktériumok** érzékenységét minden esetben automatizált módszerrel, kvantitatív módon (MIC meghatározás) kell vizsgálni a következő antibiotikumokkal szemben: penicillin, amoxicillin, amoxicillin/klavulánsav, piperacillin, piperacillin/tazobactam, ticarcillin, cefoxitin, cefotetán, imipenem, clindamycin, chloramphenicol és metronidazol.

A **gomba izolátumok** érzékenységét a következő szerekkel szemben, hígítási módszerrel kell meghatározni: amphotericin B, fluconazol, itraconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, 5-fluorocitozin.

Lehetőségeink szerint törekedjünk arra, hogy antibiogramunk választási lehetőségeket biztosítson a kezelés megválasztásakor, és az aktuálisan alkalmazott szerek kvantitatív érzékenységét (MIC értékét) meghatározzuk.

**A MAGYARORSZÁGON ELÉRHETŐ ANTIBIOTIKUMOK
CSOPORTOSÍTÁSA ÉS AZ EGYES CSOPORTOK TÍPUS
ANTIBIOTIKUMAI**

<u>Típus antibiotikum</u>	<u>Hatóanyag</u>	<u>Gyári név</u>	<u>Gyártócég</u>
Penicillin és származékai			
Penicillin	Benzylpenicillin	Penicillin G Natrium 1M NE por injekcióhoz	Sandoz
	Benzylpenicillin	Penicillin 1M NE injekció	TEVA
	Benzathin benzil penicillin	Retarpen por injekcióhoz	Sandoz
	Penicillin g procaine	Promptcillin forte szuszpenziós injekció	TEVA
	Penicillin g procaine	Retardillin 1M NE szuszpenziós injekció	TEVA
	Penamecillin	Maripen tabletta	TEVA
	Penamecillin	Maripen extra tabletta	TEVA
	Phenoxymethyl penicillin	Ospen filmtabletta	Sandoz
Phenoxymethyl penicillin	Ospen szirup	Sandoz	
<u>Aminopenicillinek</u>			
Amoxycillin	Ampicillin	Semicillin kapszula	Sanofi Aventis
	Ampicillin	Standacillin 1g por injekcióhoz	Sandoz
	Amoxycillin	Amoxycillin B kapszula	TEVA
	Amoxycillin	Amoxycillin por sziruphoz	TEVA
	Amoxycillin	Clonamox kapszula	PannonPharma
	Amoxycillin	Clonamox por szuszpenzióhoz	PannonPharma
	Amoxycillin	Duomox tabletta	Yamanouche Europe
	Amoxycillin	Ospamox tabletta	Sandoz
	Amoxycillin	Ospamox granulátum szuszpenzióhoz	Sandoz

<u>Betalaktamáz-gátlóval potencírozott aminopenicillin</u>			
Amoxycillin+klavulánsav	Amoxycillin+klavulánsav	Aktil tabletta	Richter
	Amoxycillin+klavulánsav	Aktil forte szuszpenzió	Richter
	Amoxycillin+klavulánsav	Aktil injekció	Richter
	Amoxycillin+klavulánsav	Amoclan hexal tabletta	Sandoz
	Amoxycillin+klavulánsav	Amoclan hexal por szuszpenzióhoz	Sandoz
	Amoxycillin+klavulánsav	Augmentin tabletta	TEVA
	Amoxycillin+klavulánsav	Augmentin injekció	TEVA
	Amoxycillin+klavulánsav	Augmentin por szuszpenzióhoz	TEVA
	Amoxycillin+klavulánsav	Augmentin DUO tabletta	GlaxoSmithKline
	Amoxycillin+klavulánsav	Augmentin DUO por szuszpenzióhoz	GlaxoSmithKline
	Amoxycillin+klavulánsav	Augmentin Extra tabletta	GlaxoSmithKline
	Amoxycillin+klavulánsav	CO-Amoxi-Ratiopharma tabletta	ratiopharma
	Amoxycillin+klavulánsav	CO-Amoxi-Ratiopharma por	ratiopharma
	Amoxycillin+klavulánsav	Curam tabletta	Sandoz
	Amoxycillin+klavulánsav	Curam por szuszpenzióhoz	Sandoz
	Amoxycillin+klavulánsav	Enhancin tabletta	Ranbaxy
	Amoxycillin+klavulánsav	Enhancin szuszpenzió	Ranbaxy
	Amoxycillin+klavulánsav	Forcid solutab tabletta	Yamanouche Europe
	Ampicillin+sulbaktam	Unasyn injekció	Pfizer
		Unasyn tabletta	Pfizer
<u>Ureidopenicillinek</u>			
Piperacillin+tazobaktam	Piperacillin+ tazobaktam	Tazocin injekció	Wyeth

Cefalosporinok			
1.generáció			
	Cefalexin	Cephalexin kapszula	Merck
	<u>Cefalexin</u>	Pyassan kapszula	Sanofi Aventis
	Cefazolin	Cefazolin injekció	Sandoz
	Cefazolin	Totacef por injekcióhoz	Bristol Myers Squibb
	Cefadroxil	Cefadroxil kapszula	Merck
	Cefadroxil	Duracef kapszula	Bristol Myers Squibb
	Cefazolin	Duracef por szuszpenzióhoz	Bristol Myers Squibb
2. generáció			
Cefuroxim	Cefuroxim	Cefurin injekció	Magis
	Cefuroxim	Ceroxim por szuszpenzióhoz	Ranbaxy
	Cefuroxim	Ceroxim tableta	Ranbaxy
	Cefuroxim	Xorim por injekcióhoz	Sandoz
	Cefuroxim	Xorimax tableta	Sandoz
	Cefuroxim	Zinacef injekció	GlaxoSmithKline
	Cefuroxim	Zinnat tableta	GlaxoSmithKline
	Cefuroxim	Zinnat granulátum szuszpenzióhoz	GlaxoSmithKline
	Cefamandol	Cefam injekció	Pharma Marketing Group
	Cefaclor	Ceclor ganulátum szuszpenzióhoz	Lilly
	Cefaclor	Ceclor kapszula	Lilly
	Cefaclor	Cecloretta granulatum szuszpenzióhoz	Lilly
	Cefaclor	Cefaclor kapszula	Aliud
	Cefaclor	Cefaclor granulatum szuszpenzióhoz	Aliud
	Cefaclor	Vercef granulatum szuszpenzióhoz	Ranbaxy
	Cefaclor	Vercef kapszula	Ranbaxy
	Cefprozil	Cefzil tableta	Bristol Myers Squibb
	Cefprozil	Cefzil por szuszpenzióhoz	Bristol Myers Squibb

3. generáció			
Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefixim	Cefotaxim	Cefalekol por injekcióhoz	TEVA
	Cefotaxim	Cefotax injekció	T3A Pharma group
	Cefotaxim	Claforan por injekcióhoz	Sanofi Anventis
	Cefotaxim	Tirotax por injekcióhoz	Sandoz
	Ceftazidim	Ceftazim por injekcióhoz	T3A Pharma group
	Ceftazidim	Fortum injekció	GlaxoSmithKline
	Cefoperazon	Cefobid	Pfizer
	Ceftriaxon	Cefotrix por injekcióhoz	T3A Pharma group
	Ceftriaxon	Lendacin por injekcióhoz	TEVA
	Ceftriaxon	Megion por injekcióhoz	Sandoz
	Ceftriaxon	Rocephin injekció	Roche
	Cefixim	Suprax tableta	Richter
	Cefixim	Suprax por szuszpenzióhoz	Richter
	Ceftibuten	Cedax kapszula	SP Europe
Ceftibuten	Cedax por szuszpenzióhoz	SP Europe	
4. generáció			
Cefepime	Cefepime	Maxipime por injekcióhoz	Bristol Myers Squibb
Karbapenemek			
Imipenem, meropenem	Imipenem+cilastatin	Tienam injekció	MSD
	Meropenem	Meronem injekció	AstraZeneca
	Ertapenem	Invanz por injekcióhoz	MSD
Glikopeptidek			
Vancomycin	Vancomycin	Vancocin por infúzióhoz	Hungaron Gen
	Vancomycin	Vancomycin por infúzióhoz	TEVA
	Teicoplanin	Targocid injekció	Sanofi Aventis

Tetracyclinek			
Doxycyclin, tetracyclin	Tetracyclin	Tetracyclin	Dr. August Wolff
	Doxycyclin	Doxycylin kapszula	Aliud
	Doxycyclin	Doxycyclin tabletta	Bristol Myers Squibb
	Doxycyclin	Doxycylin kapszula	Sanofi Aventis
	Doxycyclin	Doxypharm tabletta	Praxipharm
	Doxycyclin	Humadoxylin kapszula	TEVA
	Doxycyclin	Tenutan kapszula	Pannonpharma
	Oxytetracyclin	Oxycort spray	Polfa
	Oxytetracyclin	Polcortolone spray	Polfa
	Oxytetracyclin	Tetran kenőcs	Wagner-Pharma
	Lymecycline	Tetralysal kapszula	Galderma
	Makrolidok		
Erythromycin, (clarithromycin)	Erythromycin	Aknefug EL oldat	Dr. August Wolff
	Erythromycin	Isotrexin gél	Stiefel
	Erythromycin	Aknemycin oldat	Hermal Kurt Herrmann
	Erythromycin	Aknemycin kenőcs	Hermal Kurt Herrmann
	Erythromycin	Eryc kapszula	TEVA
	Erythromycin	Erythromycin Lactobionate injekció	Akadimpex
	Erythromycin	Erythrotrop granulatum	TEVA
	Erythromycin	Meromycin oldat	ratiopharm
	Erythromycin	Meromycin tabletta	ratiopharm
	Erythromycin	Zineryt	Astellas pharma
	Spiramycin	Rovamycin tabletta	Sanofi Aventis
	Roxithromycin	Renicin tabletta	TEVA
	Roxithromycin	Roxithromycin tabletta	ratiopharm
	Roxithromycin	Rulid szuszpenzió	Sanofi Aventis
	Roxithromycin	Rulid tabletta	Sanofi Aventis
	Clarithromycin	Cidoclar tabletta	TEVA
	Clarithromycin	Clarithromycin tabletta	ratiopharm
	Clarithromycin	Fromilid tabletta	KRKA
	Clarithromycin	Fromilid granulatum	KRKA
	Clarithromycin	Klabax tabletta	Ranbaxy
	Clarithromycin	Klabax granulatum	Ranbaxy
	Clarithromycin	Klacid tabletta	Abbott
	Clarithromycin	Klacid granulatum	Abbott
	Clarithromycin	Klacid por infúzióhoz	Abbott
	Clarithromycin	Lekoklar tabletta	LEK

	Azithromycin	Azithromycin tabletta	ratiopharm
	Azithromycin	Azi Sandoz tableta	Sandoz
	Azithromycin	Azicid tableta	Merck
	Azithromycin	Summamed tableta	Pliva
	Azithromycin	Summamed szuszpenzió	Pliva
	Azithromycin	Zitrocin tableta	Pliva
	Azithromycin	Zitrocin por infúzióhoz	Pliva
<u>Streptograminok</u>			
Dalfopristin/quinupristin	Dalfopristin/quinupristin	Synercid	Sanofi Aventis
Lincosamidok			
Clindamycin	Clindamycin	Dalacin hüvely krém	Pfizer
	Clindamycin	Dalacin C granulatum sziruphoz	Pfizer
	Clindamycin	Dalacin C injekció	Pfizer
	Clindamycin	Dalacin C kapszula	Pfizer
	Clindamycin	Dalacin T 1% emulzió	Pfizer
	Clindamycin	Dalacin T oldat	Pfizer
	Clindamycin	Klimicin injekció	LEK
	Clindamycin	Klimicin kapszula	LEK

Aminoglikozidok			
Streptomycin	Streptomycin	Streptomycin injekció	PannonPharma
Tobramycin	Tobramycin	Brulamycin injekció	TEVA
	Tobramycin	Brulamycin szemcsepp	TEVA
	Tobramycin	Tobi porlaszto oldat	Chiron
	Tobramycin	Tobradex szemcsepp	Alcon
	Tobramycin	Tobrex szemcsepp	Alcon
Gentamicin	Gentamicin	Gentason szemkenőcs	Wagner Pharma
	Gentamicin	Garamycin szivacs	SP Europe
	Gentamicin	Garasone szem csepp	SP Europe
	Gentamicin	Gentamicin injekció	Sanofi aventis
	Gentamicin	Gentamicin kenőcs	Wagner Pharma
	Gentamicin	Gentamicin injekció	Sandoz
	Gentamicin	Septopal lánc	Merck
Amikacin	Amikacin	Amikin injekció	Bristol Myers Squibb
	Amikacin	Likacin	Lisopharma
Neomycin	Neomycin	Banecin kenőcs	Sandoz
	Neomycin	Bivacyn kenőcs	LEK
	Neomycin	Bivacyn szemcsepp	LEK
	Neomycin	Bivacyn szemkenőcs	TEVA
	Neomycin	Dexapolcort spray	Polfa Tarchomin
	Neomycin	Fulcinar kenőcs	Jelfa
	Neomycin	Otosporin fülcsepp	TEVA
	Neomycin	Pimafucort kenőcs	Yamamnouchi Europe
Netilmicin	Netilmicin	Netromycine injekció	SP Europe
Szulfonamid			
Sulfamethoxazole és trimethoprim	Sulfamethoxazole és trimethoprim	Cotripharm tableta	Praxipharm
	Sulfamethoxazole és trimethoprim	Sumetrolim szirup	Egis
	Sulfamethoxazole és trimethoprim	Sumetrolim tableta	Egis

Kinolonok			
Nalidixsav	Nalidixsav	Nevigramon kapszula	Sanofi Aventis
Ciprofloxacin	Ofloxacin	Floxal szemcsepp	Dr. Mann-Pharma
	Ofloxacin	Oflogen tabletta	Merek
	Ofloxacin	Ofloxacin tabletta	TEVA
	Ofloxacin	Tarivid tabletta	Richter
	Ofloxacin	Tarivid infúzió	Sanofi Aventis
	Ofloxacin	Zanocin	Ranbaxy
	Ciprofloxacin	Ciprum tabletta	Pliva
	Ciprofloxacin	Cifloxin tabletta	Sandoz
	Ciprofloxacin	Cifran tabletta	Ranbaxy
	Ciprofloxacin	Ciloxan szemcsepp	Alcon
	Ciprofloxacin	Ciphin tabletta	Zentiva
	Ciprofloxacin	Ciplox tabletta	Neopharma
	Ciprofloxacin	Ciprinol filmtabletta	KRKA
	Ciprofloxacin	Ciprinol infúzió	KRKA
	Ciprofloxacin	Ciprobay tabletta	Bayer
	Ciprofloxacin	Ciprobay infúzió	Bayer
	Ciprofloxacin	Ciprofolxacin tabletta	1a Pharma
	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin tabletta	ratiopharm
	Ciprofloxacin	Ciprolen tabletta	AC Helcor
	Ciprofloxacin	Cipropharm tabletta	Actavis
	Ciprofloxacin	Cydonin tabletta	Egis
	Pefloxacin	Peflacin injekció	Egis
	Pefloxacin	Peflacin tabletta	Egis
	Pefloxacin	Abaktal injekció	LEK
	Pefloxacin	Abaktal tabletta	LEK
	Norfloxacin	Norfloxacin tabletta	AC Helcor
	Norfloxacin	Norfloxacin tabletta	ratiopharm
	Norfloxacin	Norfloxacin tabletta	KRKA
	Norfloxacin	Nolicin tabletta	KRKA
	Levofloxacin	Levofloxacin	Oftaquix szemcsepp
Levofloxacin		Tavanic tabletta	sanofi aventis
Levofloxacin		Tavanic infúziós oldat	sanofi aventis
Moxifloxacin		Avelox infúziós oldat	Bayer
Moxifloxacin		Avelox tabletta	Bayer
Moxifloxacin		Octegra tabletta	Bayer

Imidazole származékok			
Metronidazol	Metronidazol	Klion infúzió	Richter
	Metronidazol	Klion hüvelytabletta	Richter
	Metronidazol	Klion tabletta	Richter
	Metronidazol	Klion hüvely kúp	Pharmamagist
	Metronidazol	Metronidazol infúzió	TEVA
	Metronidazol	Rozex 0,75% gél	Galderma
	Metronidazol	Supplin filmtabletta	Sandoz
	Metronidazol	Supplin infúzió	Sandoz
Egyéb			
Mupirocin	Mupirocin	Bactroban kenőcs	Glaxo Smith Kline
Nitrofurantoin	Nitrofurantoin	Nitrofurantoin tablettá	Sanofi Aventis
Fosfomicin	Fosfomicin	Monural granulatum	Zambon
Linezolid	Linezolid	Zyvoxid tablettá	Pfizer
	Linezolid	Zyvoxid granulatum	Pfizer
	Linezolid	Zyvoxid infúzió	Pfizer
Fusidinsav	Fusidinsav	Fucicort krém	Leo Pharmaceuticals Products
	Fusidinsav	Fucidin krém	Leo Pharmaceuticals Products
	Fusidinsav	Fucithalamic gél	Leo Pharmaceuticals Products
Colistin	Colistin	Colomycin por	Forest
Rifampicin	Rifampicin	Rifamed tablettá	Pharmamed

Gombaellenes szerek			
Amphotericin B	Amphotericin B	Abelcet szuszpenzió infúzióhoz	Elan
	Amphotericin B	Ambisome por infúzióhoz	Fresenius Kabi
	Amphotericin B	Amphocil por infúzióhoz	Torrex Chiesi
	Amphotericin B	Fungizone por infúzióhoz	Bristol Myers Squibb
Ketoconazol	Ketoconazol	Ketospor tabletta	AC Helcor
	Ketoconazol	Nizoral 2% krém	Jansen-Cilag
	Ketoconazol	Nizoral sampon	Jansen-Cilag
	Ketoconazol	Nizoral tabletta	Jansen-Cilag
Fluconazol	Fluconazol	Dermyc kapszula	TEVA
	Fluconazol	Diflucan infúzió	Pfizer
	Fluconazol	Diflucan kapszula	Pfizer
	Fluconazol	Diflucan szuszpenzió	Pfizer
	Fluconazol	Flucohexal kapszula	Sandoz
	Fluconazol	Fluconazol kapszula	ratiopharm
	Fluconazol	Flucoric kapszula	Ranbaxy
	Fluconazol	Mycosyst infúzió	Richter
	Fluconazol	Mycosyst kapszula	Richter
	Fluconazol	Nofung kapszula	Egis
	Itraconazol	Itraconazol	Itraconazol kapszula
Itraconazol		Itraconazol kapszula	Sandoz
Itraconazol		Omicaral kapszula	Medico Uno
Itraconazol		Orungal kapszula	Janssen-Cilag
Voriconazol	Voriconazol	VFEND tabletta	Pfizer
	Voriconazol	VFEND por injekcióhoz	Pfizer
	Caspofungin	Cancidas por infúzióhoz	MSD
	Clotrimazol	Candibene hüvelytabletta	ratiopharm
	Clotrimazol	Candibene krém	ratiopharm
	Clotrimazol	Canesten krém	Bayer
	Clotrimazol	Canesten oldat	Bayer
	Clotrimazol	Canifug hüvelykúp	Dr. August Wolff
	Clotrimazol	Canifug krém	Dr. August Wolff
	Clotrimazol	Canifug spray	Dr. August Wolff
	Clotrimazol	Clotrimazol hüvelytabletta	Aliud
	Nystatin	Nystatin	PannonPharma
	Tolnaftate	Chinofungin spray	Sanofi Aventis
	Terbinafin	Lamisil krém	Novartis
		Lamisil spray	Novartis
		Lamisil gél	Novartis

		Lamisil tableta	Novartis
		Terbinafin tableta	Pharma
		Terbinafin tableta	Sandoz
		Terbisil krém	Richter
		Terbisil tableta	Richter
		Terfin tableta	TEVA