

Az infektológia aktuális problémái

Ludwig Endre

**Délpesti Centrumkórház,
Semmelweis Egyetem, Budapest**

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

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

A rezisztencia mint klinikailag fontos jelenség

1970

20??

**változó beteg populáció növekvő
antibiotikum igénnyel**

Több idős, illetve csökkentimmunitású beteg

Több idegentest, intervenció, műtét,

Szélesedő kórokozó spektrum

Növekvő rezisztencia, növekvő antibiotikum
igény

És így tovább.....

2018

2030

„One Health”

Állattenyésztés,
állatgyógyászat

Globalizáció,
nagyfokú mobilitás,
human populáció
változás

**rezisztencia
fokozódás**

humán
felhasználás

Környezeti
mikrobák,
antimikrobás
anyagok

alacsony hatékonyságú
infekciókontroll



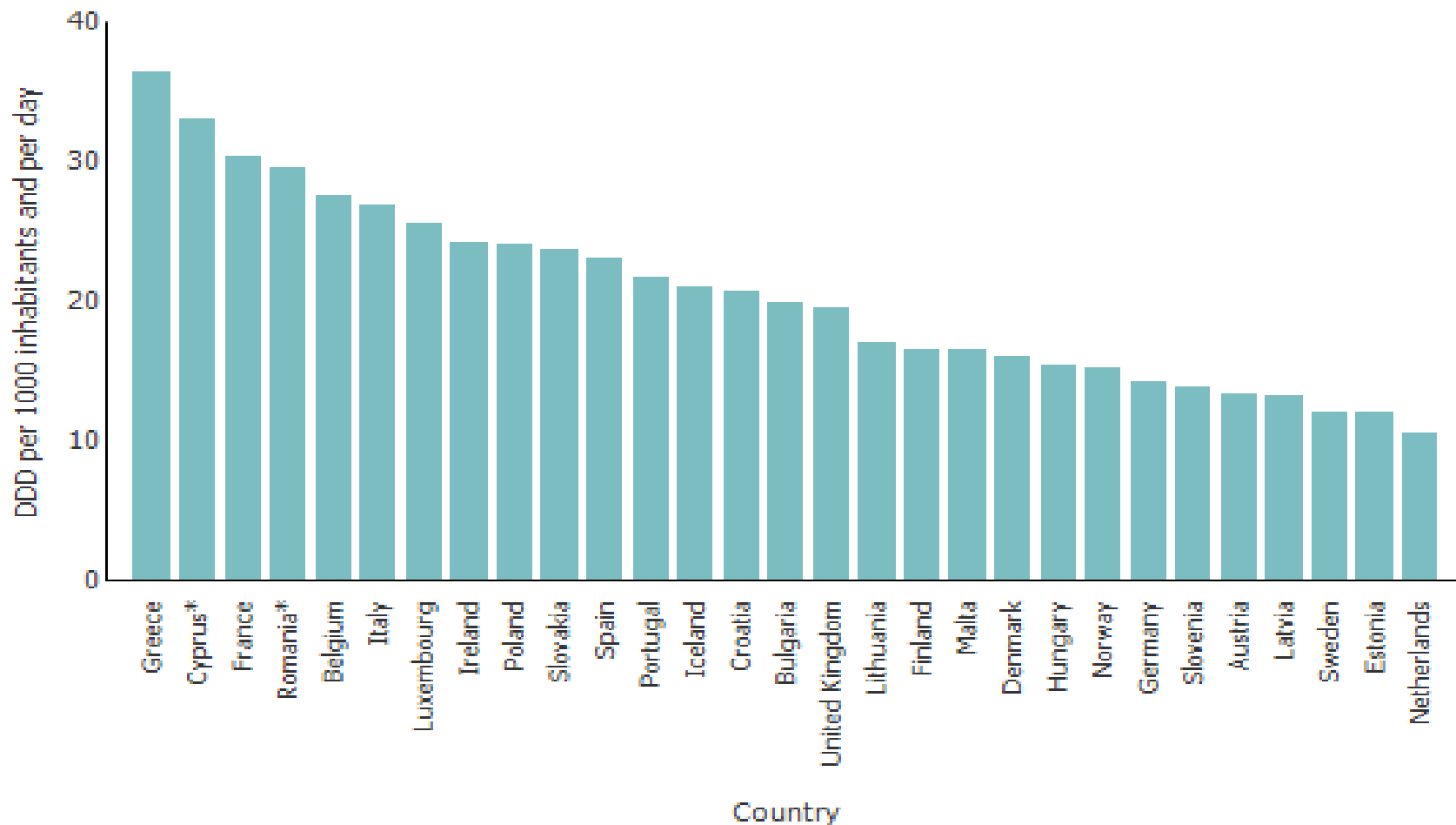
**Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers
(COMBAT study)**

Arcilla MS et al: Lancet Infect Dis. 2017 Jan;17(1):78-85

- 633 (34·3%) az 1847 utazó közül kolonizálódott ESBL-termelő bélbaktériummal**
- 136 utazó a 181-ből (75·1%) kolonizálódott azok közül, akik dél-kelet Ázsiában voltak,**
- A kolonizáció mediánja 30 nap volt,**
- 20%-uk kolonizált maradt 12 hónap múlva is.**

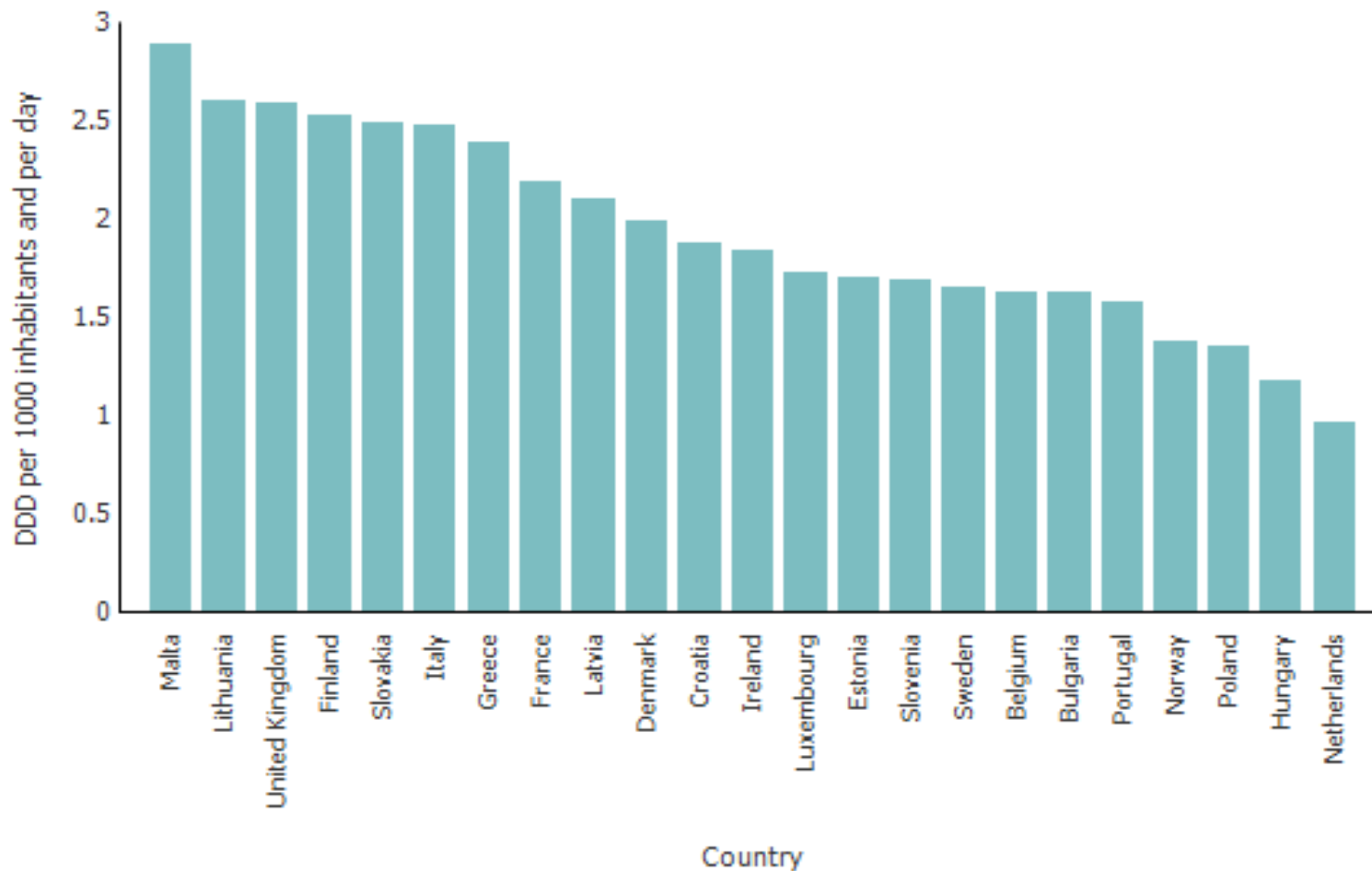
Házi orvosi antibiotikum fogyasztás Európában 2016-ban, (ECDC)

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016



Kórházi antibiotikum használat Európában 2016-ban (ECDC)

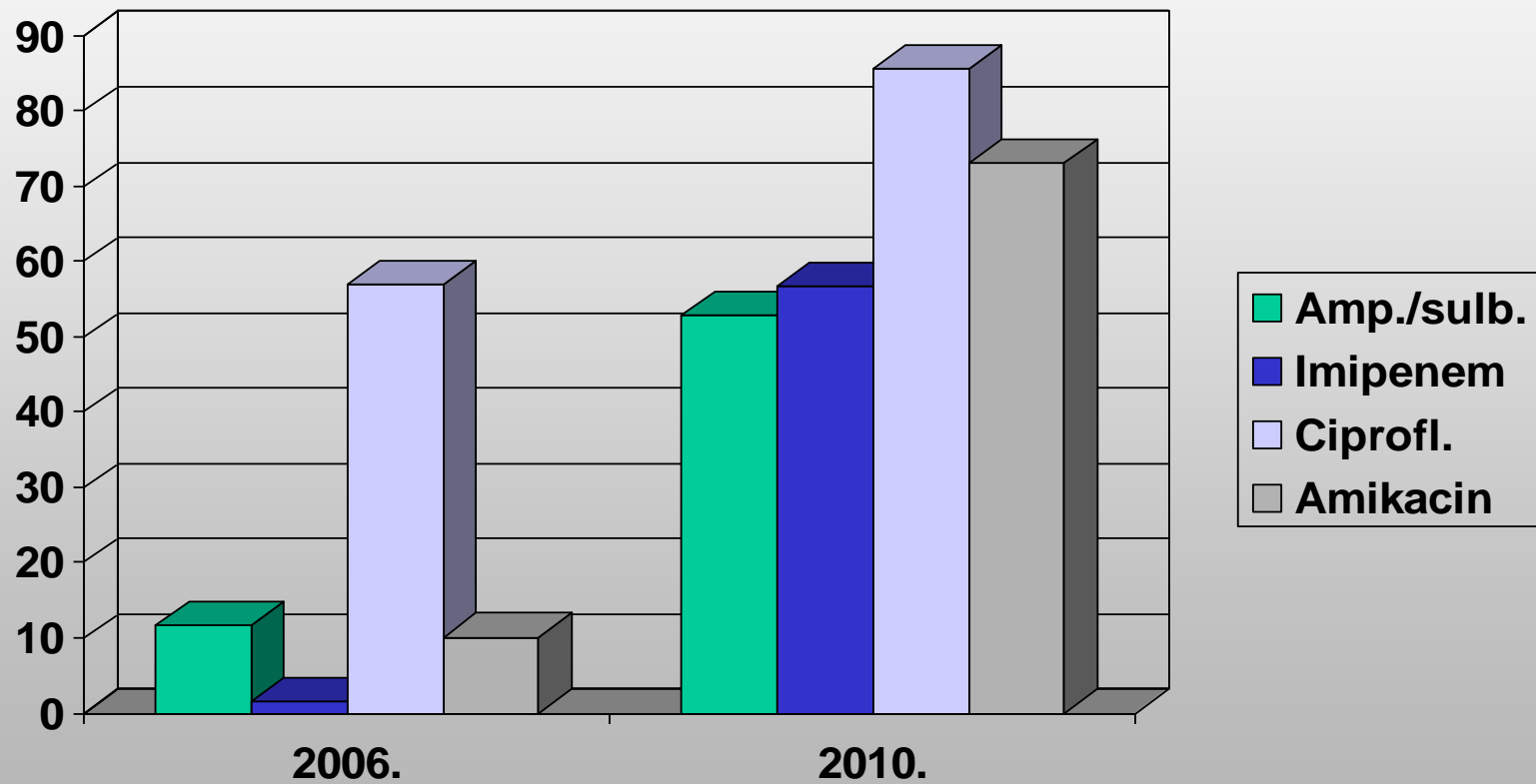
Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector in Europe, reporting year 2016



E.coli rezisztenciája (%) Magyarországon invazív mintákban

	2016	2010	2005
amoxyclav	32	31	14,3
ceftriaxon	16,5	15,4	3,2
imipenem	0	0	0
levofloxacin	27,4	36,7	21,3
gentamicin	10,5	12,7	7,6
sumetrolim	27,4	32	27.6

2005. és 2010. évben invazív mintákból jelentett
Acinetobacter spp. törzsek antibiotikum rezisztenciája



Alapvető ellentmondás

Alacsony fogyasztás

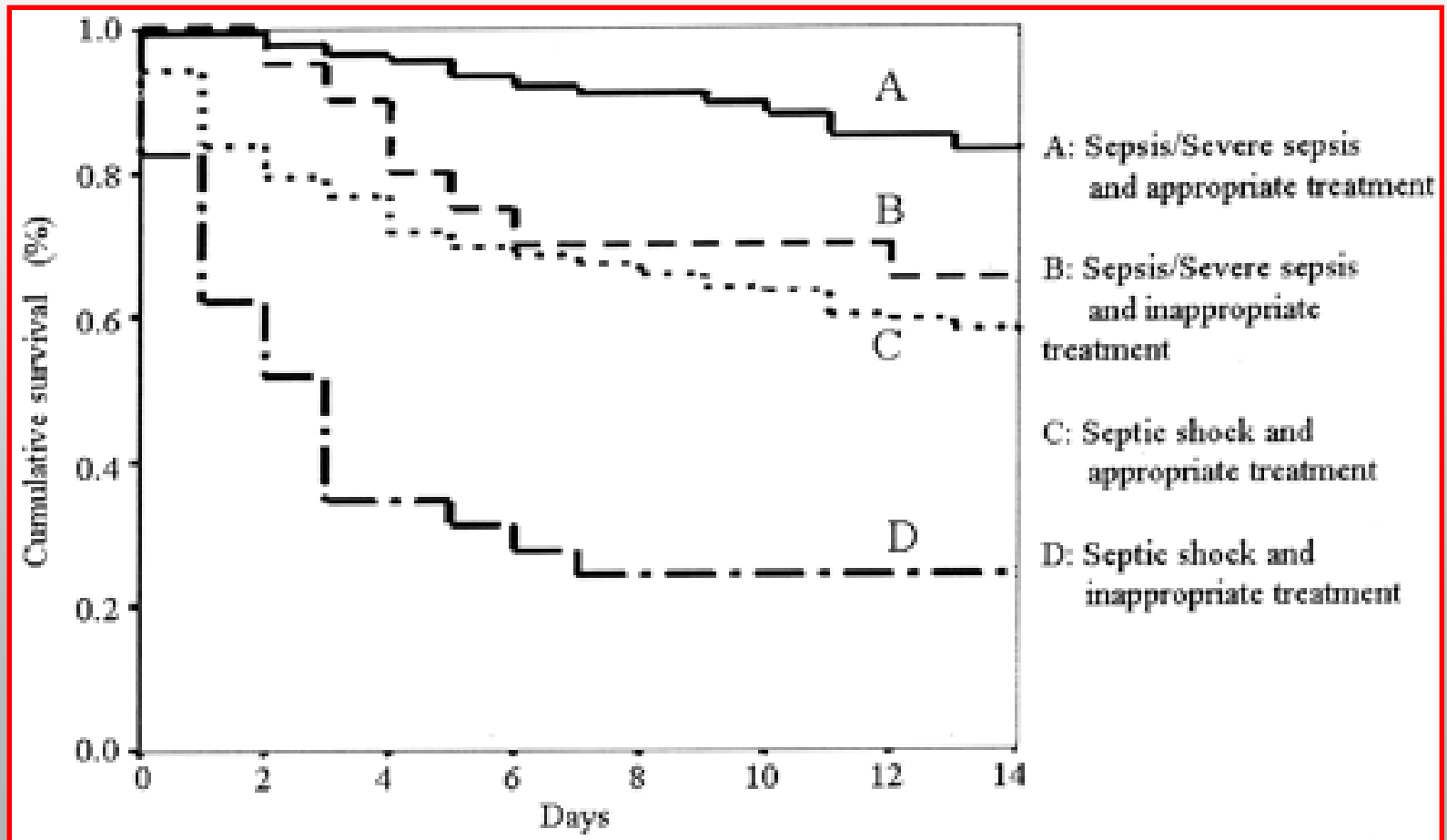
versus

Magas rezisztencia

Lehetséges okok:

- inadekvát alkalmazás,
- alacsony hatékonyságú infekció kontroll

Inadequate antibiotic therapy: a risk factor for mortality



Cselekvési irányok - intézményi szinten

- **Az intézményi antibiotikum felhasználás minőségének kontrollálása (antibiotic stewardship)**
- **--a protokollhoz ragaszkodás ellenőrzése**
- **Mikrobiológiai diagnosztika fejlődése adta lehetőségek kihasználása**

Toth N et al: Quality indicators (QI) in antimicrobial stewardship programs (ASPs): improving more than just cost. ICAAC 2008 ps K-1354

- **A program bevezetése szignifikánsan csökkentette a bakteriális rezisztenciát, az ab kezelési napok számát**
- **Minőségi indikátorok**

	előtte	utána
Dokumentált indikáció	95 %	100 %
Mikr. vizsg a guideline szerint	70 %	76 %
Empirikus terápia a guid szerint	69 %	81 %
Dez-eszkalációs terápia	72 %	90 %
QI megfelelés összesen	16 %	43 %

**Rattanaumpawan P et al: Randomized controlled study of antibiotic approval program on patients' outcomes and antibiotic expenditures.
ICAAC 2008 ps K-1347**

- **Prospektív kontrollált vizsgálat a pip/tazo, imipenem, meropenem *infektológushoz* között felírhatóságának hatékonyságáról 4 hónapon keresztül**

	A csoport (infektológus)	C csoport (kontroll)
Gyógyulási		
Arány	68,9 %	60,5 %
Vizsg Ab. felh.	7,5 nap	9,3 nap
Össz. Ab.	12,7 nap	16,4 nap
Letalitás	29,4 %	35,4 %
Megtakarítás:	143.793 USD /4 hónap	

Impact of Infectious Diseases Team consultation on antimicrobial use, length of stay and mortality.

Butt AA et al Am J Med Sci 2015 350(3), 191

Vizsgálat célja: **napi infektológus (team) konzilium** hatása az antimikróbás terápiára felnőtt intenzív osztályon.

Pre és postintervenciós periódusok összehasonlítása

Eredmények:

- Antibiotikum költség 18%
- ITO napok száma 40%
- Halálozás 34% csökkenés

Impact of rapid identification of *Acinetobacter Baumannii* via matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry combined with antimicrobial stewardship in patients with pneumonia and/or bacteremia.

Wenzler E et al: [Diagn Microbiol Infect Dis.](#) 2016 Jan;84(1):63-8.

Intervenció: MALDI-TOF és infektológus bevonása a terápiába

intervenció	előtt	után
Idő az effektív terápiáig (medián)	77,7 óra	36,6 óra
Klinikai gyógyulás	15%	34%
Kezelés idő	13 nap	11 nap

Konklúzió: gyors diagnosztika (MALDI-TOF) és korai effektív antibiotikum terápia (infektológus) bevonása jobb terápiás eredményeket hoz

VAP kezelés

VAP gyanú



Döntés a kezelés szükségességéről



mintavétel

Ágy melletti teszt
NAT, PCR, mutiplex
tesztek, rezisztencia
gének meghatározás

Hagyományos
diagnosztika



Helyi rezisztencia
viszonyok

Antibiotikum választás

rizikótényezők

Cselekvési szintek - járóbeteg ellátás

- a nem megalapozott indikációjú antibiotikum alkalmazás csökkentése
- Továbbképzésekkel a régi gyakorlatból megmaradt helytelen alkalmazás minimalizálása

Cselekvési szintek - járóbeteg ellátás

- a nem megalapozott indikációjú antibiotikum alkalmazás csökkentése
- a régi gyakorlatból megmaradt helytelen alkalmazás minimalizálása
- keskeny spektrumú antibiotikumok előnyben részesítése
- háttérbe szorult antibiotikumok gyakoribb alkalmazása
- terápiás időtartam rövidítése

Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections.

Spurling GK 1, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 12.

11 vizsgálat (3555 beteg) meta-analizise:

Azonnali vs késleltetett vs nem-antibiotikum kezelés az alábbi klinikai szindrómák esetében

Akut légúti infekció, otitis media	3
Streptococcus pharyngitis	3
Köhögés	2
Torok fájás	2
Megfázás	1
Vegyes légúti tünetek	1

Eredmények:

-nem volt különbség klinikai kimenetel, komplikációk arányában

-a késleltett sterégia kevesebb antibiotikum alkalmazással járt, mint az azonnali felírás (91 vs 31%)

- a késleltetett sterégia (jöjjön vissza, ha panaszai nem szűnnek) elfogadható stratégia a betegek számára

David M Livermore:

- **„It is probably naive to anticipate reaching a grand „control” over resistance, and attempts should center in management rather elimination, with the objective of slowing the development of new resistance while continuing to develop new agents at a sufficient rate to keep ahead of the bacteria”**

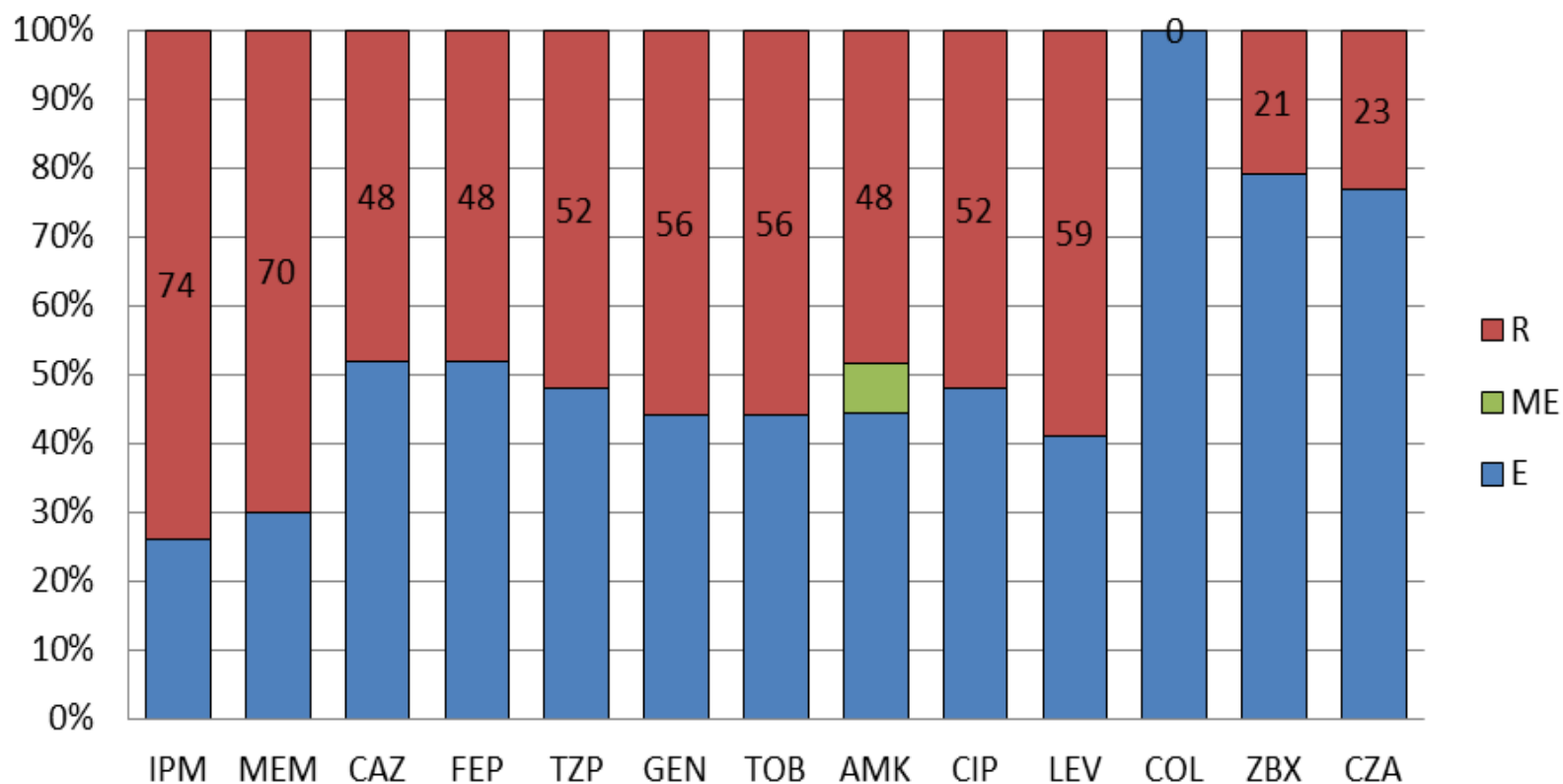
CID 2003, 36. Suppl 1: S11-23

Közel jövő = új antibiotikumok

Regisztrált új Gram-negatív ellenes antibiotikumok

- 2014** **ceftolozan/tazobactam**
- 2015** **ceftazidim/avibactam (kibővített indikáció
nozokomiális pneumonia)**
- 2017** **ceftazidim /vaborbactam**
**(nem jelent előrelépést a carbapenemáz
rezisztens pseudomonas és acinetobacterrel szemben)**

Alsólégúti mintákból (BAL, trachea) izolált *P. aeruginosa* törzsek antibiotikum érzékenysége (%) (ITO "B", n=27)



Regisztrált új Gram-negatív ellenes antibiotikumok I.

**2018 Plazomicin aminoglikozid származék
komplikált húgyúti infekciók kezelésében**

-Nem hatékonyabb a pseudomonással és az acinetobacterrel szemben, mint a többi AG

-klinikai vizsgálatokban hatékonyabb volt mint a meropenem

-kevésbé toxikus

Még nem regisztrált de ígéretes vegyületek

Aztreonam/avibactam

Aztreonam = régóta használt monobactam a Gram-negatívok ellen, de jelentős hatás csökkenés a szerin beta-laktamázok, carbapanemázok, C csoportú beta-laktamázok terjedése miatt

DE - önmagában az aztreonam stabil a metallo-beta-laktamázokkal szemben,

ÍGY az aztreonam/avibactam kombináció hatékonysága várható a legkülönbözőbb beta-laktamázok által közvetített rezisztenciát mutató baktériumokkal szemben

Még nem regisztrált de ígéretes vegyületek II.

Cefiderocol (siderophore antibiotikum csoport)

- **Az antibiotikum a vashoz kötődve aktív transzporttal kerül a sejtbe**
- **Stabil a legtöbb béta-laktamázzal szemben**
- **Hatékony az MDR pseudomonassokkal, *acinetobacter* törzsekkel, bélbaktériumokkal szemben**

Távoli jövő = ???

de nem (csak) antibiotikumok

Front Chem. 2019 Feb 6;7:45. doi: 10.3389/fchem.2019.00045. eCollection 2019.

Folded Synthetic Peptides and Other Molecules Targeting Outer Membrane Protein Complexes in Gram-Negative Bacteria.

Robinson JA1

Medicines (Basel). 2019 Feb 19;6(1). pii: E29. doi: 10.3390/medicines6010029.

Medicinal Potentialities of Plant Defensins: A Review with Applied Perspectives.

Ishaq N1, Bilal M2, Iqbal HMN

Mol Immunol. 2019 Apr;108:56-67. doi: 10.1016/j.molimm.2019.02.007. Epub 2019 Feb 18.

Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of **effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli.**

Asadi Karam MR1, Habibi M2, Bouzari S

Front Immunol. 2019 Jan 25;9:3072. doi: 10.3389/fimmu.2018.03072. eCollection 2018.

β-Defensins: Farming the Microbiome for Homeostasis and Health.

Meade KG1, O'Farrelly C

Chemistry. 2019 Feb 7. doi: 10.1002/chem.201805985. [Epub ahead of print]

Bio-Organometallic Derivatives of Antibacterial Drugs.

Sierra MA^{1,2}, Casarrubios L^{1,2}, de la Torre MC^{3,2}

Molecules. 2018 Jul 2;23(7). pii: E1603. doi: 10.3390/molecules23071603.

A3, a **Scorpion Venom Derived Peptide Analogue** with Potent Antimicrobial and Potential Antibiofilm Activity against Clinical Isolates of Multi-Drug Resistant Gram Positive Bacteria.

Almaaytah A1, Farajallah A2, Abualhaijaa A3, Al-Balas Q4

J Infect Dev Ctries. 2014 Feb 13;8(2):129-36. doi: 10.3855/jidc.3573.

Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis.

Golkar Z1, Bagasra O, Pace DG

J Mol Biol. 2019 Jan 3. pii: S0022-2836(18)31289-0. doi: 10.1016/j.jmb.2018.12.015. [Epub ahead of print]

Peptide Design Principles for Antimicrobial Applications.

Trends Microbiol. 2019 Apr;27(4):323-338. doi: 10.1016/j.tim.2018.12.010.

Epub 2019 Jan 22.

Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance.

Ghosh C1, Sarkar P1, Issa R2, Haldar J

s MDT1, Sothiselvam S2, Lu TK2, de la Fuente-Nunez C3

Összefoglalás

- A bakteriális rezisztencia növekedése egyre jelentősebb igen komplex probléma –

megindult egy biológiai evolúció

**A humán felhasználás racionalizálásával
részeredményeket biztos el lehet érni, de globális
megoldás bizonytalannak tűnik**

- Az új antibiotikumok sok ember gyógyulását eredményezhetik,**
- De ehhez**
- igen felkészült, együtt működő klinikusra, infektológusra és mikrobiológusra van szükség**
- folyamatosan fejlesztett mikrobiológiai háttérrel**
- A távoli jövő feltehetően teljesen más lesz????!!!**

Tanulságok és összegezés

-a komplexitás felismerése nemzetközi szintű projekteket és kooperációkat indított, melyek azonban igen jelentős finansziális terhet jelentek csak áttételes és késői megtérüléssel

-egyes projektek országonként részterületeken hozott eredményeket, de összességében a rezisztencia mértékét még nem csökkentette

Inkább részeredmények várhatók, mint teljes megoldás, miután a rezisztencia fokozódás irányába ható tényezők lényegében változatlanul fennállnak