

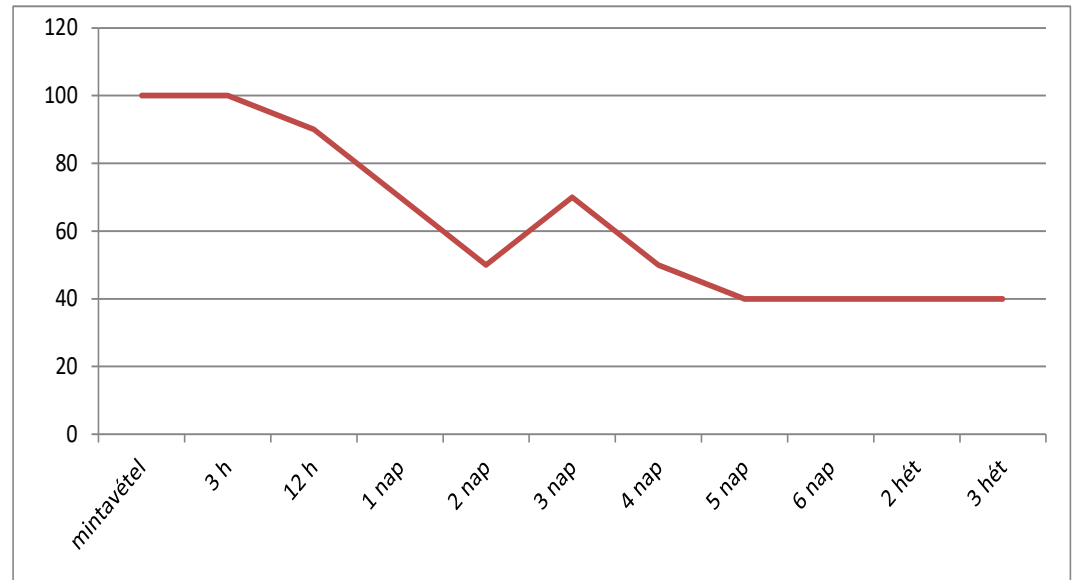
Az infektológia aktuális problémái

– a mikrobiológiai diagnosztika lehetőségei

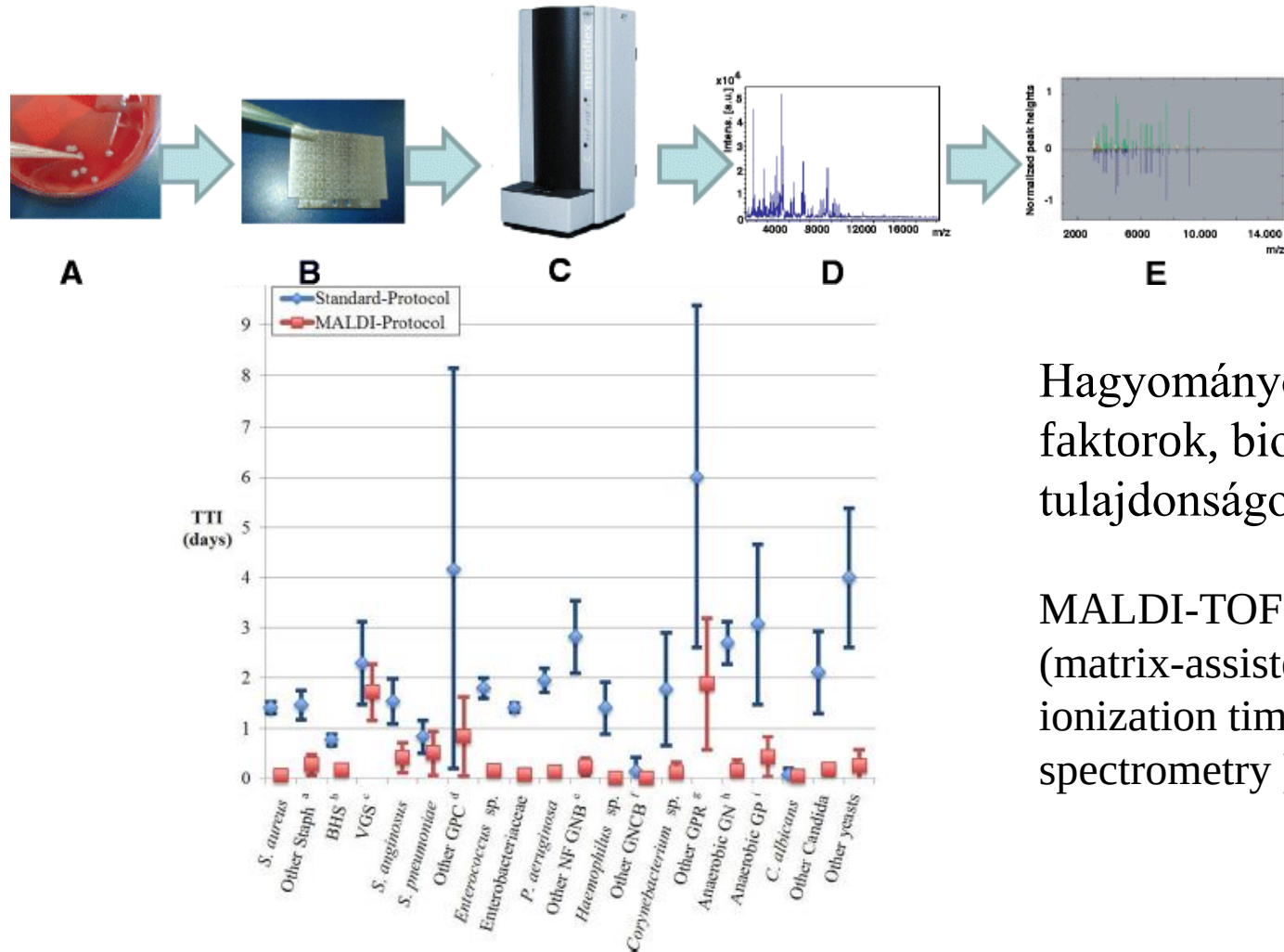
Kristóf Katalin

Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Laboratórium

Klinikusok mikrobiológiai eredmények iránti érdeklődésének időbeli változása

[illegible]

Mikroba identifikálás



Hagyományos tesztek (virulencia faktorok, biokémiai tulajdonságok): percek-napok

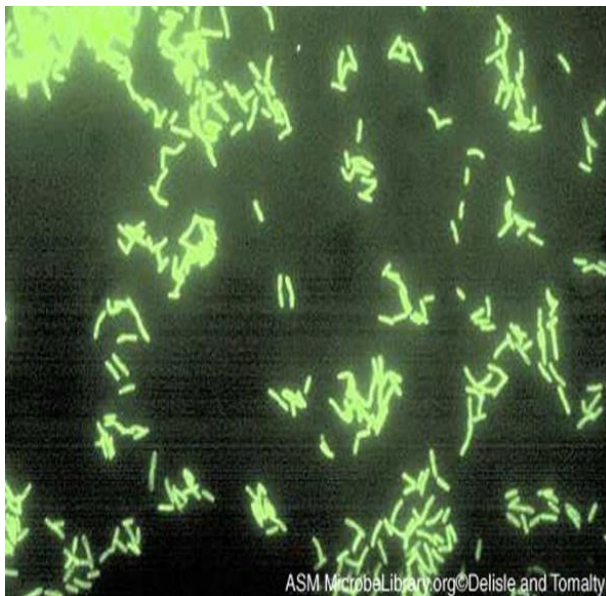
MALDI-TOF MS
(matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry) : percek

Kórokozó ismerete = intrinsic rezisztencia tulajdonság ismerete

Igény => Kórokozó azonosítása direkt a mintából, tenyésztés nélkül

Lehetőségek:

- MALDI – TOF
- Szerológiai
 - Immunkromatográfia
 - Agglutináció
 - IF
- Molekuláris alapú módszerek



ASM MicrobeLibrary.org © Delisle and Tomalty

Legionella kimutatása BAL-ból (IF)

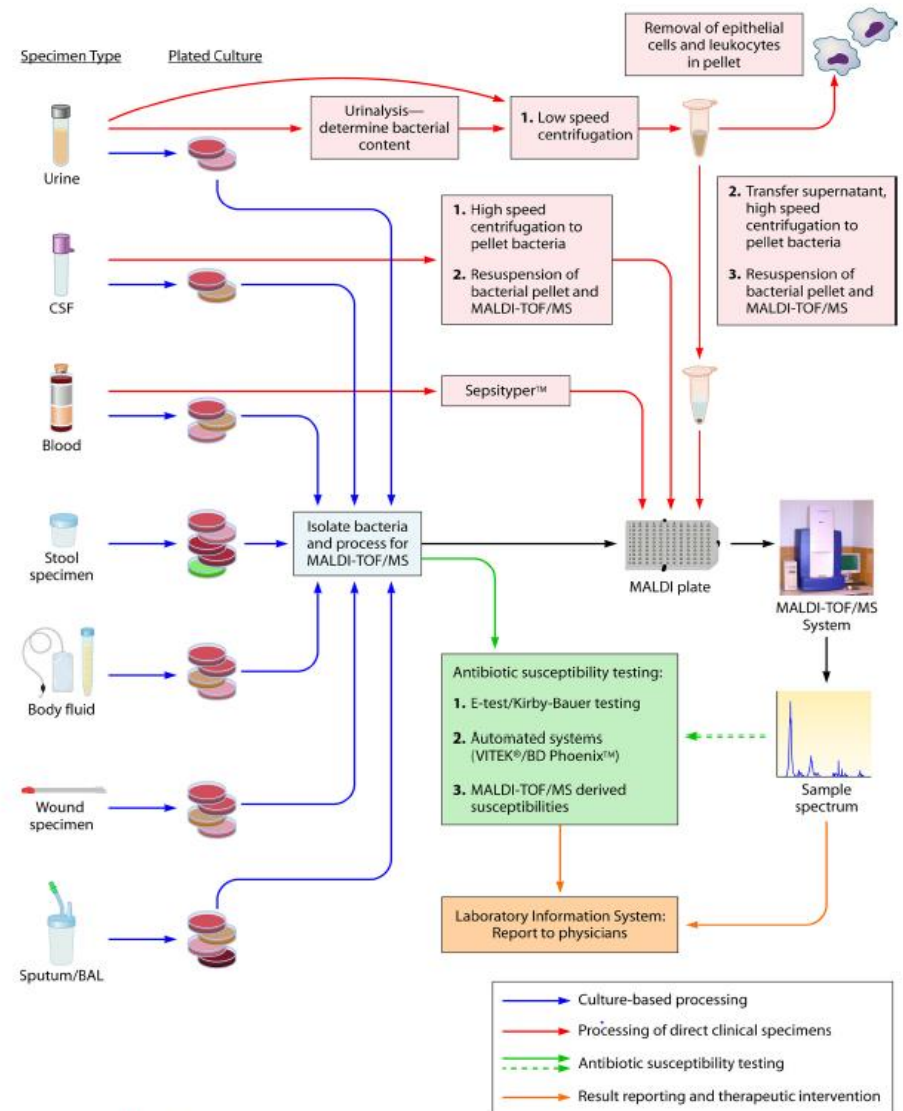


FIG 4 Current position of MALDI-TOF MS in the workflow of the clinical microbiology laboratory, including the current options for analysis of bacteria directly from patient specimens. The MALDI-TOF MS instrument fits easily into the clinical microbiology workflow, occupying the position once held by instruments for automated phenotypic-based identifications (blue arrows). Evaluated mechanisms for the processing of samples directly from patient specimens are included (hatched red arrows), as are options for the use of traditional (green arrows) and MALDI-TOF MS (hatched green arrows) mechanisms. Finally, results are imported into the laboratory information system from the MALDI-TOF MS instrument or other instruments and reported to physicians and pharmacists as indicated. BAL, bronchoalveolar lavage.

Direct identification of clinical pathogens from liquid culture media by MALDI-TOF MS analysis

M. Oviaño 1, B. Rodríguez-Sánchez 2, M. Gomara 3, L. Alcalá 2, E. Zvezdanova 2, A. Ruíz 2, D. Velasco 1, M.J. Gude 1, E. Bouza 2, G. Bou 1, *Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) 624e629

Folyékony dúsító táplevesekből ID elvégezhető-e? (láthatóan zavaros, szubkultúra értékelése plusz egy nap)

Szerzők kontroll törzsekkel optimalizálták módszerüket

- Legjobb módszer: 200 W **szonikálás** 5 percig, majd centrifugálás 2 percig 14 000 rpm-en, majd az üledékhez 500 µl víz adása, majd vortexelés, újabb centrifugálás => mikroba pellet MALDI targetre helyezése, mérése

300 klinikai minta dúsítójának (BHI, TG) vizsgálata

(biopszia n=15, sebváladék n=34, protézis körüli minta n=25, billentyű n=10, katétervég n=5, pericardialis folyadék n=1, pleurális folyadék n=10, synoviális folyadék n=20, epe n=20, peritoneális folyadék n=25, liquor n=100)

Eredmény: gold standard a szubkultúra eredménye

98%-os egyezés TG-ből (84 monobakteriális, 5 polimikróbás)

- ✓ *S. caprae* (protézis), *S. anginosus* (epe)

97%-os BHI-ből (68 monobakteriális, 4 polimikróbás)

- ✓ *C. albicans*, *C. tropicalis*

24 %-ban a primer lemezeken még nem növekvő mikrobák is azonosíthatók voltak

- **55% (5/9) szívbillentyű**
- **33% (4/12 ortopédiai minta**

Mikroba, mint „antigén” kimutatásán alapuló tesztek immunkromatográfia, agglutináció

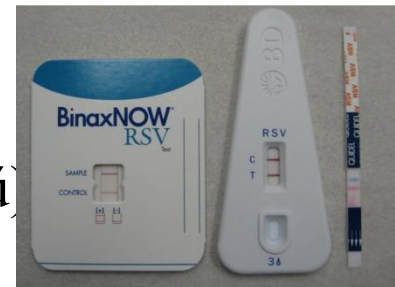
POCT vizsgálatok – időigényük: 20 – 30 perc

Példák:

- Légúti minták: *Adenovírus*, *Influenza A,B*, *RSV*, *S. pyogenes*
- Liquor (fiz. steril testfolyadékok) : *N. meningitidis*/*E.coli*, *H. influenzae B*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Cryptococcus neoformans*
- Széklet: *C. difficile*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Helicobacter*, *Rotavírus*, *Adenovírus*, *Calicivírus*
- Vizelet: PNEUMÓNIA vizsgálata: *L. pneumophila 1*, *S. pneumoniae*
- Vér: *Plasmodium spp*,

Eredményt befolyásolja

- mintavétel (tünetek megjelenéséhez képest mikor történik, milyen mennyiségű)
- preanalitika
- a beteg életkora
- a teszt szenzitivitása



Liquor latex-agglutináció

Tenyésztés negatív:

- Antibiotikum terápia
- Nem megfelelő tárolási/szállítási feltételek
- Alacsony baktérium koncentráció

Agglutinációs vizsgálat negatív:

- Más kórokozó
- *N.meningitidis* B
 - Antigén alacsony immunogenitású
 - Kit nem tartalmaz minden kapszuláris szerotípust

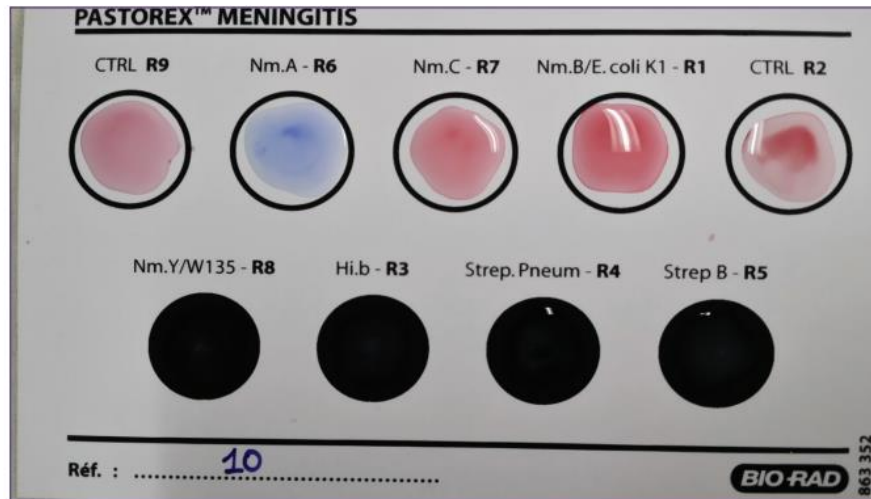


Fig. 1: Negative Latex agglutination test with positive and negative controls



Fig. 2: LAT showing Positive agglutination with *N.meningitidis* A (Left) and Group B Streptococci (Right) antigen

FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel

1 Test. 14 Targets. All in about an hour.



Bacteria

Escherichia coli K1
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae



Viruses

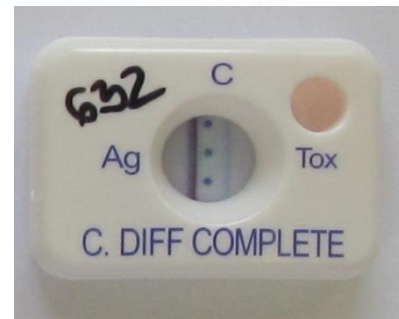
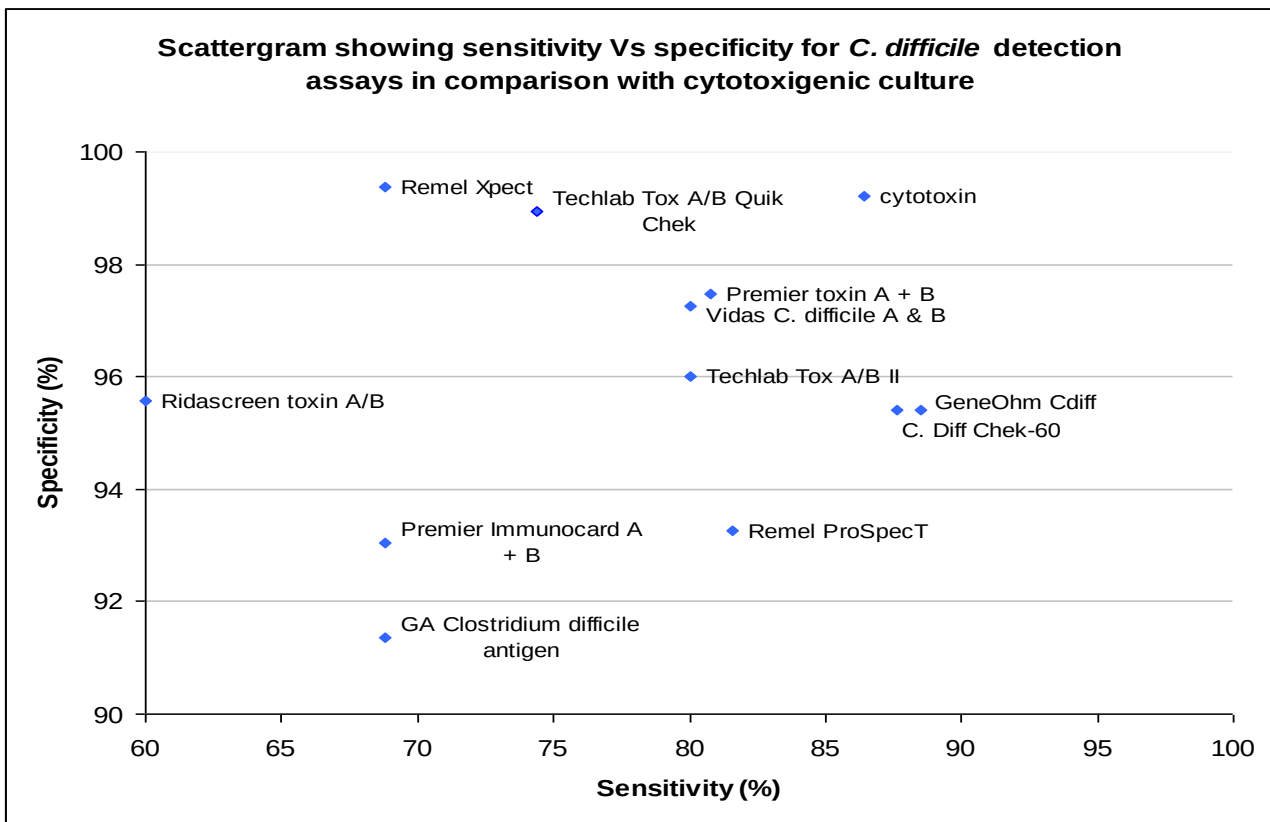
Cytomegalovirus (CMV)
 Enterovirus
 Herpes simplex virus 1 (HSV-1)
 Herpes simplex virus 2 (HSV-2)
 Human herpesvirus 6 (HHV-6)
 Human parechovirus
 Varicella zoster virus (VZV)



Fungi

Cryptococcus neoformans/gattii

Clostridium difficile (30 perc)



Specifitás: 90-98 %, Szenzitivitás: 60-92 %

! Nem szabad csak A toxint kimutató tesztet választani

! Az ajánlott diagnosztikai algoritmus szerint, ha a toxin-kimutatás negatív, tenyésztés után verifikálni kell => + 2 nap

Kórokozó azonosítása molekuláris vizsgálatokkal

- „home made” PCR vizsgálatok
- Kereskedelmi forgalomban kapható (IVD) tesztek
 - Egy target – **kórokozó specifikusak**
 - Multiplex – **infekció típus specifikusak**



POCT molekuláris vizsgálati lehetőségek Egyedi, kórokozó-specifikus

Gene Expert (Cepheid)

- Xpert Norovirus, Xpert C. difficile/Epi, Xpert C. difficile,
- Xpert vanA, Xpert Carba-R,
- Xpert MRSA/SA BC, Xpert SA Nasal Complete, Xpert MRSA/SA SSTI,
- Xpert® MTB/RIF,
- Xpert Flu, Xpert Flu/RSV XC,
- STD kórokozók: Xpert® CT/NG, Xpert GBS LB, Xpert GBS, Xpert TV

cobas® Liat® (Roche)

- cobas® Cdiff,
- cobas® Strep A,
- cobas® Influenza A/B,
- cobas® Influenza A/B & RSV
- ...

- ⇒ A minta előkészítése (DNS, RNS kivonás)
- ⇒ Speciális gépigény
- ⇒ Egyedi vizsgálatoknál drága (kontrollok, reagenszerek „visszafagyaszthatósága”)
- ⇒ Időigény: ~ 3-4 óra
 - ⇒ *Munkaidőben?*
- ⇒ Általában „összevárt” vizsgálatok



Molekuláris vizsgálatok alkalmazása a klinikai mikrobiológiában

Viroológia

- **Immundeficiens betegek**
(enterovírus meningitis, HSV, EBV, HHV6, CMV fertőzés)
- RSV (labil)
- Coronavírus (nem tenyésztethető)
- Variola (veszélyes)
- Dengue vírus
- **Fajon belüli azonosítás** (pl. HPV 16,18)
- Terápia alkalmazhatóságához igazolni azon betegeket, akiknél sikerre lehet számítani (pl. maraviroc)
- Rezisztencia vizsgálat nem rutin, de van rá lehetőség (pl. Gancyclovir R)
- Kvantitatív mérés => beteg **követésére** alkalmas (betegség aktivitása, progresszió, terápia nyomon követése)

Bakteriológia, mikológia

- **Korábban nem azonosított** mikróbák azonosítási lehetősége (pl. *Tropheryma whipplei*)
- **Nehezen tenyésztethető (vagy hosszú tenyésztési idejű)** mikróbák azonosítása (pl. *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium*ok, *Legionella pneumophila*)
- **„Kritikus”** kórokozók pl. *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*
- **Diagnosztikai specificitást növelő hatás** pl. *M.pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*
- **Rezisztencia** vizsgálata (MRK)

Infekció-specifikus multiplex molekuláris vizsgálatok

- Megalapozott klinikai gyanú alapján releváns mintából
 - Potenciálisan leggyakoribb kórokozók és esetleg terápiát/egyéb tevékenységeket (pl. izolációt) befolyásoló rezisztencia gének kimutatása
 - Számos lehetőség különböző szenzitivitással, specificitással
 - Nincsenek standardizálva
 - Sok IVD, CE minőségjelzésű, kevés (vagy nincs) FDA engedélyű
 - Diagnosztikai/klinikai ajánlások (még) nem tartalmazzák
 - Eredmények értékelése (még) nem rutin
-
- **Panelek:**
 - ⇒ Bakterémia
 - ⇒ meningitis, meningoencephalitis
 - ⇒ Légúti betegségek (felső-, alsólégúti)
 - ⇒ Gastrointestinalis (invazív-, nem invazív...)
 - ⇒ STD...

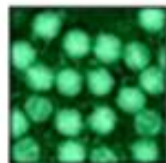
FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel

1 Test. 14 Targets. All in about an hour.



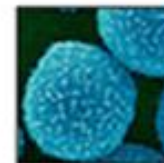
Bacteria

Escherichia coli K1
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae



Viruses

Cytomegalovirus (CMV)
Enterovirus
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)
Human herpesvirus 6 (HHV-6)
Human parechovirus
Varicella zoster virus (VZV)



Fungi

Cryptococcus neoformans/gattii



A klasszikus mikrobiológiai vizsgálatokkal párhuzamosan kell végezni

- lehet más kórokozó
- epidemiológiai vizsgálatok (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae* szerotípus)
- antibiotikum érzékenységi vizsgálat

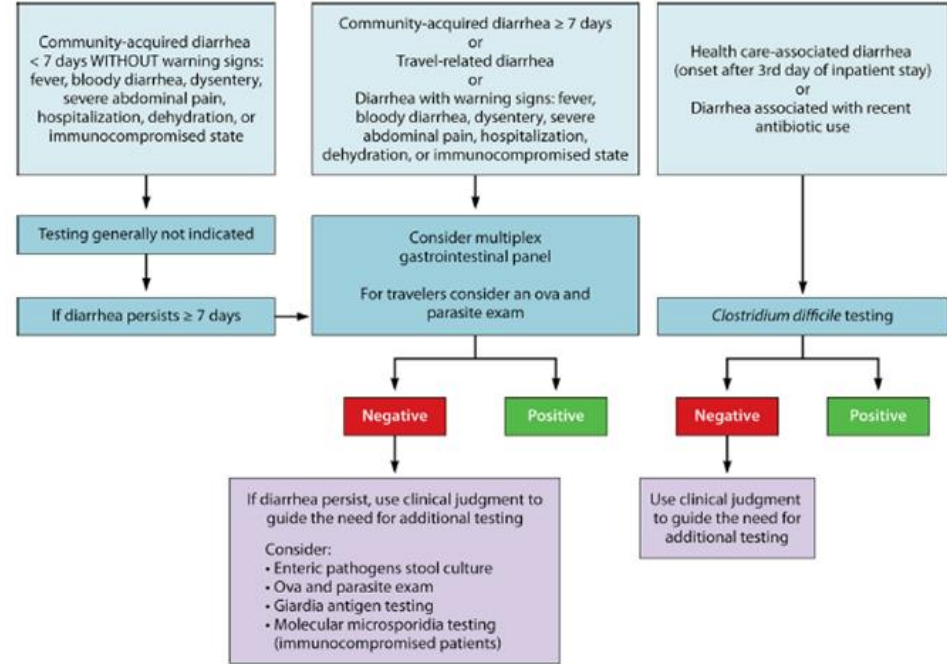
Saját vizsgálati eredmények: (2016-2018:n=167)

<i>N. meningitidis</i> :	7	<i>HSV 1</i> :	5	<i>Enterovírus</i> :	8
<i>S. pneumoniae</i> :	7	<i>HSV 2</i> :	1	<i>CMV</i> :	1
<i>L. monocytogenes</i> :	1	<i>HSV 6</i> :	4	<i>VZV</i> :	1

Gastrointestinális multiplex panelek

2017-ben Sürgősségi osztályról:

- HK: 1172 minta
- vizelet: 410 minta
- Széklet: 154
- C. difficile toxin&Ag pozitív:14
- C. difficile toxin&Ag negatív:58
- Calicivírus negatív: 22
- Giardia antigén negatív:2
- Rotavírus negatív:10
- Rotavírus pozitív:1
- Adenovírus negatív:11
- Tenyésztés:27



1. This algorithm should not be used for chronic diarrhea (duration >30 days).
2. For ova and parasite exams, submit 3 stool samples collected on separate days for maximum sensitivity.
3. During the summer, consider molecular detection of Shiga toxin in fecal samples for children with diarrhea even if they do not have bloody diarrhea, are not toxic-appearing, and diarrhea has been present <7 days.

Rövid TAT! => kezelés, infekció-kontroll

Költség?

Szenzitivitás?

Eredmények értékelése?

- EAEC (5 to 9%) és EPEC (10 to 30%) magas aránya
- egészséges óvodás gyerekek 19,9%-a EPEC pozitív
- aszimptomatikus beteg: C. difficile pozitív eredmény...

The FilmArray GI Panel
Simultaneous detection of 23 targets:

Bacteria	Diarrheagenic E. coli/Shigella	Viruses	Protozoa
- Aeromonas - Campylobacter - Clostridium difficile - Plesiomonas shigelloides - Salmonella - Vibrio - Vibrio cholerae - Yersinia enterocolitica	- Enterotoxigenic E. coli (ETEC) lt/st - Enteropathogenic E. coli (EPEC) - Shiga toxin producing E. coli (STEC) stx1/stx2 - Shigella/Enteroinvasive E. coli (EIEC) - Enteraggregative E. coli (EAEC) E. coli O157	- Adenovirus F40/41 - Human Astrovirus - Norovirus GI/GII - Rotavirus A - Sapovirus	- Cryptosporidium - Cyclospora cayentanensis - Entamoeba histolytica - Giardia lamblia

- => Infekció-specifikus multiplex molekuláris vizsgálatok elérhetősége folyamatosan bővül
- => „Gyors” vizsgálatok bevezetésekor mérlegelendő szempontok

Cél	Legfontosabb kérdés	Értékelendő szempontok
Megfelelő teszt	Klinikumnak megfelelő választ ad?	szenzitivitás, specificitás
		prediktivitás
		teszt(ek) mennyisége
		diagnosztikai lehetőségek
		laboratórium kapacitása
		költség
		klinikai érték
Megfelelő beteg	Az eredmény befolyásolja a beteg sorsát?	a vizsgálat bevezethetősége
		a laboratórium válasz-készsége
		"on-line" kérés/válasz
		indokolt kérés megfelelő kritériumok alapján
		sürgősség eldöntése
		vizsgálat elutasítási lehetősége
Megfelelő időben	A beteg életkimenetele szempontjából időben elérhető az eredmény?	transzport idő
		központi laboratórium vs. POCT
		egyedi vs. "összegyűjtött" vizsgálat
		vizsgálati idő: előkészítési + mérési
		eredmény közlési idő

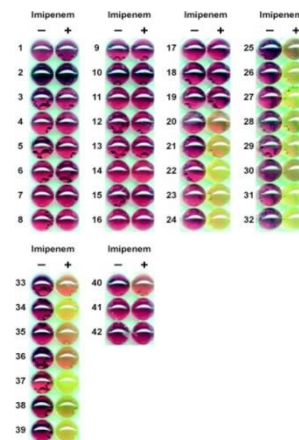
Messacar et al.2017 JCM: Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: the role of diagnostic and antimicrobial stewardship

Antibiotikum érzékenységi vizsgálat (AST)

EUCAST 9.0

- kivitelezése és interpretálása döntő lehet

- **Korongdiffúzió**
 - 16-20 (44) h, nem minden mikroba vizsgálható
 - É – MÉ – R
- **MIC érték (gold standard) meghatározása, interpretálása**
 - 16-20 (44) h
 - Antibiotikum dozírozás befolyásolása
 - Egyedi antibiotikum-terápia „vezetés”
- **Szerzett rezisztencia-tulajdonság fenotípusos szűrése/igazolása**
 - Kiegészítő tesztek alkalmazása
 - Inhibitoros vizsgálatok (+ 1 nap)
 - β -laktám antibiotikumok bontására képes enzimek direkt kimutatása (nitrocefin, β -lacta teszt, Carba-NP teszt, MALDI-TOF MS, CIM teszt) (3 h – 16 h)
 - Screen lemezek alkalmazása



Antimicrobial susceptibility testing of colistin – evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp.

E. Matuschek*, J. Åhman, C. Webster, G. Kahlmeter

BUCAST Development Laboratory, Växjö, Sweden

Table 2
Essential and categorical agreements for colistin MIC tests for 75 Gram-negative bacteria with MICs on frozen broth microdilution panels as reference

	Organism	<i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i> (n=32)	<i>P. aeruginosa</i> (n=21)	<i>Acinetobacter</i> spp. (n=22)	All isolates (n=75)
	Colistin reference MIC range (mg/L)	0.25–32	0.25–128	0.5–32	0.25–128
% Essential agreement (EA) ^a	Sensititre custom plate ^b	96	100	91	96
	MICRONAUT-S	97	100	91	96
	MICRONAUT MIC-Strip	97	100	100	99
	SensiTest ^c	96	93	71	88
	UMIC ^d	91	75	77	82
	Etest, Oxoid MH	84	62	59	71
	Etest, BBL MH	63	52	4.5	43
	Etest, MHE	75	43	9.1	47
	MTS, Oxoid MH	59	57	41	53
	MTS, BBL MH	75	57	59	65
	Sensititre custom plate	97	95	91	95
	MICRONAUT-S	94	86	86	89
	MICRONAUT MIC-Strip	94	91	86	91
% Categorical agreement (CA) ^e	SensiTest	94	91	82	89
	UMIC	94	91	91	92
	Etest, Oxoid MH	94	71	73	81
	Etest, BBL MH	94	67	68	79
	Etest, MHE	94	76	82	85
	MTS, Oxoid MH	81	71	82	79
	MTS, BBL MH	84	71	68	76
Number of major errors (ME) ^f	Sensititre custom plate	1	1	2	4
	MICRONAUT-S	2	1	3	6
	MICRONAUT MIC-Strip	2	0	3	5
	SensiTest	2	1	4	7
	UMIC	2	1	0	3
	Etest, Oxoid MH	2	0	0	2
	Etest, BBL MH	1	0	0	1
	Etest, MHE	2	0	0	2
	MTS, Oxoid MH	0	0	0	0
	MTS, BBL MH	0	0	0	0
Number of very major errors (VME) ^g	Sensititre custom plate	0	0	0	0
	MICRONAUT-S	0	2	0	2
	MICRONAUT MIC-Strip	0	2	0	2
	SensiTest	0	1	0	1
	UMIC	0	1	2	3
	Etest, Oxoid MH	0	6	6	12
	Etest, BBL MH	1	7	7	15
	Etest, MHE	0	5	4	9
	MTS, Oxoid MH	6	6	4	16
	MTS, BBL MH	5	6	7	18

^a MICs being within ± 1 dilution of reference MICs.

^b Because of truncations in the MIC dilutions, the total number of tests for calculation of EA was 28 for *E. coli*/*K. pneumoniae* and 19 for *P. aeruginosa*.

^c Because of truncations in the MIC dilutions, the total number of tests for calculation of EA was 26 for *E. coli*/*K. pneumoniae*, 15 for *P. aeruginosa* and 17 for *Acinetobacter* spp.

^d Because of truncations in the MIC dilutions, the total number of tests for calculation of EA was 20 for *P. aeruginosa*.

^e Test results with correct susceptibility categorization.

^f Resistant with test method, susceptible with reference method – false resistant.

^g Susceptible with test method, resistant with reference method – false susceptible.

Colistin érzékenység meghatározása:

- Kereskedelmi forgalomban kapható BMD tesztek jól korrelálnak a gold standarddal

- Ne használjunk gradiens csíkokat!
- Az automaták eredményeit se fogadjuk el!

Fals érzékenység - VME:

***P. aeruginosa*!**

Magyarázat lehet:

- Problémás baktérium
- Érzékenységi határérték: 2 mg/L, ECOFF: 4 mg/L

⇒ **Különböző módo(ko)n is vizsgáljuk**

⇒ **Paralel**

⇒ **Más módszer**

A “mérsékelten érzékeny” kategória definíciójának változása

Cél: a klinikai határértékek csak és kizárólag az antibiotikum terápia sikerességének valószínűségére reflektáljanak

2018.12.31.-ig ME/Intermediate

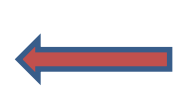
Ha a terápiás kimenetel bizonytalan

⇒ esetleg kezelhető olyan testtájon, ahol az antibiotikum **fiziológiásan koncentráلódik**

⇒ esetleg sikeresen alkalmazható **emelt dózisban** az adott fertőzésben

⇒ puffer zóna a nem kontrollálható **technikai faktorok** okozta jelentős hatások kivédésében

 **Farmakokinetika**

 **Dozírozási táblázat** (dózis, dózizozás, alkalmazás módja)

 **ATU**

- EUCAST-nak megfelelően validált fenotípusos rendszerben meghatározott határérték alapján
- Minden ajánlott klinikai határérték az általuk javasolt dózizozásra és alkalmazási módokra vonatkozik

A jelenlegi érzékenységi kategóriák definíciója

S (susceptible, standard dosing regimen – **É, érzékeny, standard adagolási protokoll**):

egy mikroorganizmus érzékenynek tekintendő, ha a terápiás sikerességnek nagy a valószínűsége az adott szer standard adagolási protokollját alkalmazva

I (susceptible, increased exposure – **M, érzékeny, megnövelt expozíció**):

egy mikroorganizmus **érzékenynek** tekintendő, ha a terápiás sikerességnek nagy a valószínűsége, amennyiben az adott szer expozícióját megemelték (pl. adagolási protokoll módosítása, antibiotikum fiziológiás koncentrációja a fertőzés helyén)

R (Resistant – **R, rezisztens**):

egy mikroorganizmus rezisztensnek tekintendő, ha a terápiás kudarcnak nagy a valószínűsége még az adott szer megnövelt expozíciója esetében is.

- hatással lesz az antibiotikum rezisztencia surveillance-ok értékelésére
 - A korábbi “nem-érzékeny” kategória helyett (mérsékelten érzékeny és rezisztens kategória összevonva)
- ⇒ külön a három kategóriát (É, M, R),
- ⇒ vagy az É+M összevonva és külön csak a rezisztens kategóriát ajánlott megadni

Hemokultúrából közvetlenül elvégezhető antibiotikum érzékenységi vizsgálatok standardizálása és validálása néhány gyakori kórokozó esetében – 2019. EUCAST ajánlás

Rapid antimicrobial susceptibility testing – RAST

- A pozitív hemokultúrából 100-150 µl tápfolyadékot kell közvetlenül felvinni a megfelelő táptalajra (MH, MH-F)
- Rövidebb inkubációs idő (4-6-8 óra) – baktérium speciesenként minden időtartamhoz saját, külön határérték táblázat tartozik
- Csak az identifikálás ismeretében lehet az érzékenységi eredményt kiértékelni
- A hemokultúra automata pozitív jelzése után a vizsgálatot 18 órán belül lehet elvégezni

Examination of plates after incubation

With an incubation time of 4-8 hours, the growth on the Muller-Hinton agar plate will often appear less distinct than with standard incubation time (16-20 hours). Inhibition zones should only be read when the growth is confluent and zone edges are clearly visible, see example in Figure 1.

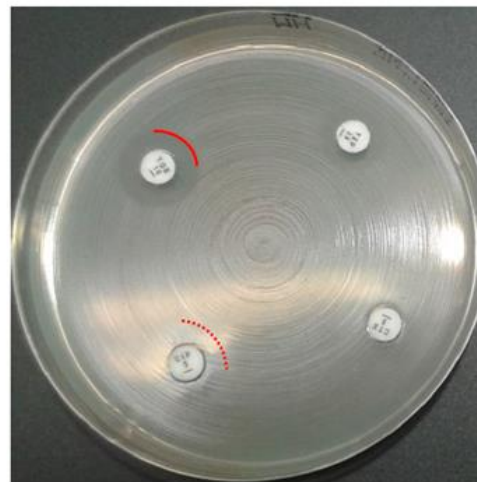


Figure 1. *E. coli* after 4 hours incubation. Zones with a clearly visible zone edge should be read (solid line) and zones with no clear zone should not be read (dotted line).

Table 2. The proportion of zone diameters (%) possible to read after 4, 6 and 8h of incubation.

Organism	4 hours (%)	6 hours (%)	8 hours (%)
<i>Escherichia coli</i>	90	99	99
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	96	98	98
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	88	97
<i>Acinetobacter baumannii</i>	99	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	55 *	91	95
<i>Enterococcus faecalis</i>	93	99	100
<i>Enterococcus faecium</i>	44	93	99
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	68	83	95

Molekuláris vizsgálatok – PCR alapú technikák

Simplex/multiplex/realtime PCR: rezisztenciagén(ek) kimutatása

- „In house” tesztek – megfelelő validálás után
- kereskedelmi forgalomban kapható
- Fő előny: Gyorsaság (Izolátum vagy klinikai minta (< 2 h)
 - MRSA: *mecA* +/- kapcsolt szekvenciák (*mecC*!)
 - VRE: *vanA*, *vanB*
 - Béta laktamázok: KPC, NDM, IMP, VIM, AmpC, TEM, SHV, OXA (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*)

Molekuláris vizsgálatok – PCR alapú technikák

- Rezisztencia gének direkt detektálása lehetséges, ha „biztos” összefüggés van a gén jelenléte és a fenotípusos rezisztencia között
 - Pl. *mecA*, *vanA*, *vanB*
- Néhány esetben nem genetikailag nem detektálható, hogy mi okozza a rezisztenciát
 - Nitrofurantoin, daptomycin, polymyxin
 - Glikopeptid érzékenység/rezisztencia staphylococcusokban
- Gram negatív baktériumok esetében a fenotípusos rezisztencia az expresszió mértékétől függ (fals rezisztencia)
 - => megoldás lehet: gén transzkriptumok mérése (RNS)
- Kromoszomális rezisztencia gének kapcsolhatók az identifikáláshoz, plazmidosak nem
 - „kevert” klinikai minta fals eredményt adhat
- Általában ismert mechanizmust vizsgál - Új variánsok?
- Nincs MIC

Rapid Molecular Diagnostics, Antibiotic Treatment Decisions, and Developing Approaches to Inform Empiric Therapy: PRIMERS I and II

Table 1.

Genes That Determine Resistance to β -Lactam Antibiotics Targeted in PRIMERS I and II

Antibiotic	<i>bla</i> Gene
Ampicillin	CTX-M-1 ^a , CTX-M-2 ^a , CTX-M-8 & -25 ^a , CTX-M-9 ^a , TEM-WT (TEM-1), TEME104K, TEMR164S, TEMR164C, TEMR164H, TEMG238S, TEMA240K, TEMA237, SHV-WT (SHV-1), SHVG238S, SHVG238A, SHVE240K, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX, KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48
Ampicillin/Sulbactam	SHV-WT (SHV-1), KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX
Amoxicillin/Clavulanic	KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX
Piperacillin/Tazobactam	KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX
Cefazolin (I)	CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8 & -25, CTX-M-9, TEMR164S, TEMR164C, TEMR164H, TEMG238S, TEMA240K, TEMA237, SHVG238S, SHVG238A, SHVE240K, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX, KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48
Cefoxitin (II)	KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX
Cefotaxime (III)	CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8 & -25, CTX-M-9, TEMR164S, TEMR164C, TEMR164H, TEMG238S, TEMA240K, TEMA237, SHVG238S, SHVG238A, SHVE240K, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX, KPC, NDM, VIM, IMP
Ceftriaxone (III)	CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8 & -25, CTX-M-9, TEMR164S, TEMR164C, TEMR164H, TEMG238S, TEMA240K, TEMA237, SHVG238S, SHVG238A, SHVE240K, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX, KPC, NDM, VIM, IMP
Ceftazidime (III)	CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8 & -25, CTX-M-9, TEMR164S, TEMR164C, TEMR164H, TEMG238S, TEMA240K, TEMA237, SHVG238S, SHVG238A, SHVE240K, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX, KPC, NDM, VIM, IMP
Cefepime (IV)	CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8 & -25, CTX-M-9, TEMR164S, TEMR164C, TEMR164H, TEMG238S, TEMA240K, TEMA237, SHVG238S, SHVG238A, SHVE240K, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX, KPC, NDM, VIM, IMP
Aztreonam	CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8 & -25, CTX-M-9, TEMR164S, TEMR164C, TEMR164H, TEMG238S, TEMA240K, TEMA237, SHVG238S, SHVG238A, SHVE240K, CMY-1/MOX, CMY-2/FOX, KPC
Ertapenem	KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48
Imipenem	KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48
Meropenem	KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48

^a Indicates CTX-M group.

Evans et al. Clin Infect Dis 2016 Jan 15

β -lactamase (*bla*) gének kimutatása => rezisztencia

- cephalosporinok és karbapenemek >90% (kivéve piperacillin/tazobactam <80%)
- Érzékenység előrejelzése >95% ceftazidim, imipenemre
- Rezisztencia előrejelzése 69%-73% ceftazidim, 41%-50% imipenem
(Helyi adatok: 15% ceftazidim rezisztencia, 5% imipenem rezisztencia)

Molekuláris vizsgálatok rezisztencia gének kimutatására – tenyésztés helyett /mellett

- Kivételes, problémát jelentő rezisztencia gének kimutatása lehet cél
 - Standard terápia nem fog működni
 - Kórházhygiénés, járványügyi szempontból jelentős
 - CRE
 - MRSA
 - VRE
 - ESBL
- Individuális kezelésben nagyobb a jelentősége, mint az atb stewardship-ben
- /párhuzamos vizsgálat az egyéb laboratóriumi vizsgálatokkal –
laborköltséget növeli – a költségcsökkentő hatás máshol jelentkezik/

Terápia negatív molekuláris eredményen nem alapulhat

Elnevezések változása

Taxonómiai változások:

Enterobacteriaceae helyett ***Enterobacterales***,
Enterobacter aerogenes helyett ***Klebsiella aerogenes***,
Clostridium difficile helyett ***Clostridioides difficile***,
Propionibacterium acnes helyett ***Cutibacterium acnes***

- Munson E, Carroll KC. 2017. What's in a name? New bacterial species and changes to taxonomic status from 2012 through 2015. J Clin Microbiol 55:24–42.
- Munson E, Carroll KC. 2019. An update on the novel genera and species and revised taxonomic status of bacterial organisms described in 2016 and 2017. J Clin Microbiol 57:e01181-18.
- Janda JM. Proposed nomenclature or classification changes for bacteria of medical importance: Taxonomic Update 4. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.009>

TABLE 2 Revised bacterial taxa between January 2012 and December 2015

Old name	Revised name
Aerobic Gram-positive rod <i>Bacillus massiliensis</i>	<i>Lysinibacillus massiliensis</i> comb. nov.
Anaerobic Gram-positive cocci <i>Ruminococcus obeum</i>	<i>Blautium obeum</i> comb. nov.
Anaerobic Gram-negative rods <i>Prevotella tannerae</i>	<i>Alloprevotella tannerae</i> gen. nov.
<i>Bifidobacterium stercoris</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
Anaerobic Gram-positive rods <i>Eubacterium saburreum</i>	<i>Lachnoanaerobaculum saburreum</i> comb. nov.
<i>Clostridium hathewayi</i>	<i>Hungateella hathewayi</i> gen. nov., comb. nov.
<i>Actinobaculum urinale</i>	<i>Actinotignum urinale</i> comb. nov.
<i>Actinobaculum schaalii</i>	<i>Actinotignum schaalii</i> gen. nov., comb. nov.
Gram-negative cocci <i>Neisseria mucosa</i> var. <i>heidelbergensis</i>	<i>Neisseria oralis</i>
Aerobic and facultative Gram-negative rods "Candidatus <i>Helicobacter heilmannii</i> "	<i>Helicobacter heilmannii</i> sp. nov.
<i>Cronobacter genomospecies 1</i>	<i>Cronobacter universalis</i> sp. nov.
<i>Pasteurella species B</i>	<i>Pasteurella oralis</i> sp. nov.
Selected CDC group II-I Isolates	<i>Sphingobacterium mizutaii</i>
<i>Yersinia frederiksenii</i> genomospecies 2	<i>Yersinia massiliensis</i>
142 group	<i>Chryseobacterium bernardetii</i> sp. nov.
78 group	<i>Chryseobacterium nakagawai</i> sp. nov.
212 group (contribution of CDC groups IIc and IIe)	<i>Chryseobacterium taklimakanense</i> comb. nov.
<i>Aeromonas hydrophila</i> subsp. <i>dhakensis</i>	<i>Aeromonas dhakensis</i> sp. nov. comb. nov.
<i>Aeromonas aquariorum</i>	<i>Aeromonas dhakensis</i> sp. nov. comb. nov.
<i>Aeromonas hydrophila</i> subsp. <i>anaerogenes</i>	<i>Aeromonas caviae</i>
<i>Enterobacter gergoviae</i>	<i>Pluralibacter gergoviae</i> comb. nov.
<i>Enterobacter amnigenus</i>	<i>Lelliottia amnigena</i> comb. nov.

Achromobacter genogroup 2
Achromobacter genogroup 5
Achromobacter genogroup 7
Achromobacter genogroup 14
Wautersiella falsenii
Rahnella aenomospecies 2

Achromobacter insuavis
Achromobacter aegrifaciens
Achromobacter anxifer
Achromobacter dolens
Empedobacter falsenii comb. nov.
Rahnella variolaena sp. nov.

TABLE 2 Revised bacterial taxa from January 2016 through December 2017

Former name	Revised name	Other Information
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i> comb. nov.	
<i>Escherichia vulneris</i>	<i>Pseudoescherichia vulneris</i> comb. nov.	
Gram-positive anaerobes <i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Cutibacterium acnes</i> comb. nov.	
<i>Propionibacterium avidum</i>	<i>Cutibacterium avidum</i> comb. nov.	
<i>Propionibacterium granulosum</i>	<i>Cutibacterium granulosum</i> comb. nov.	
<i>Propionibacterium propionicum</i>	<i>Pseudopropionibacterium propionicum</i> comb. nov.	
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i> gen. nov., comb. nov.	
<i>Clostridium manganotii</i>	<i>Clostridioides manganotii</i> comb. nov.	
<i>Eubacterium contortum</i>	<i>Faecalicatena contorta</i> gen. nov., comb. nov.	

Enterobacterales

International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology (2016), 66, 5575–5599

DOI 10.1099/ijsem.0.001485

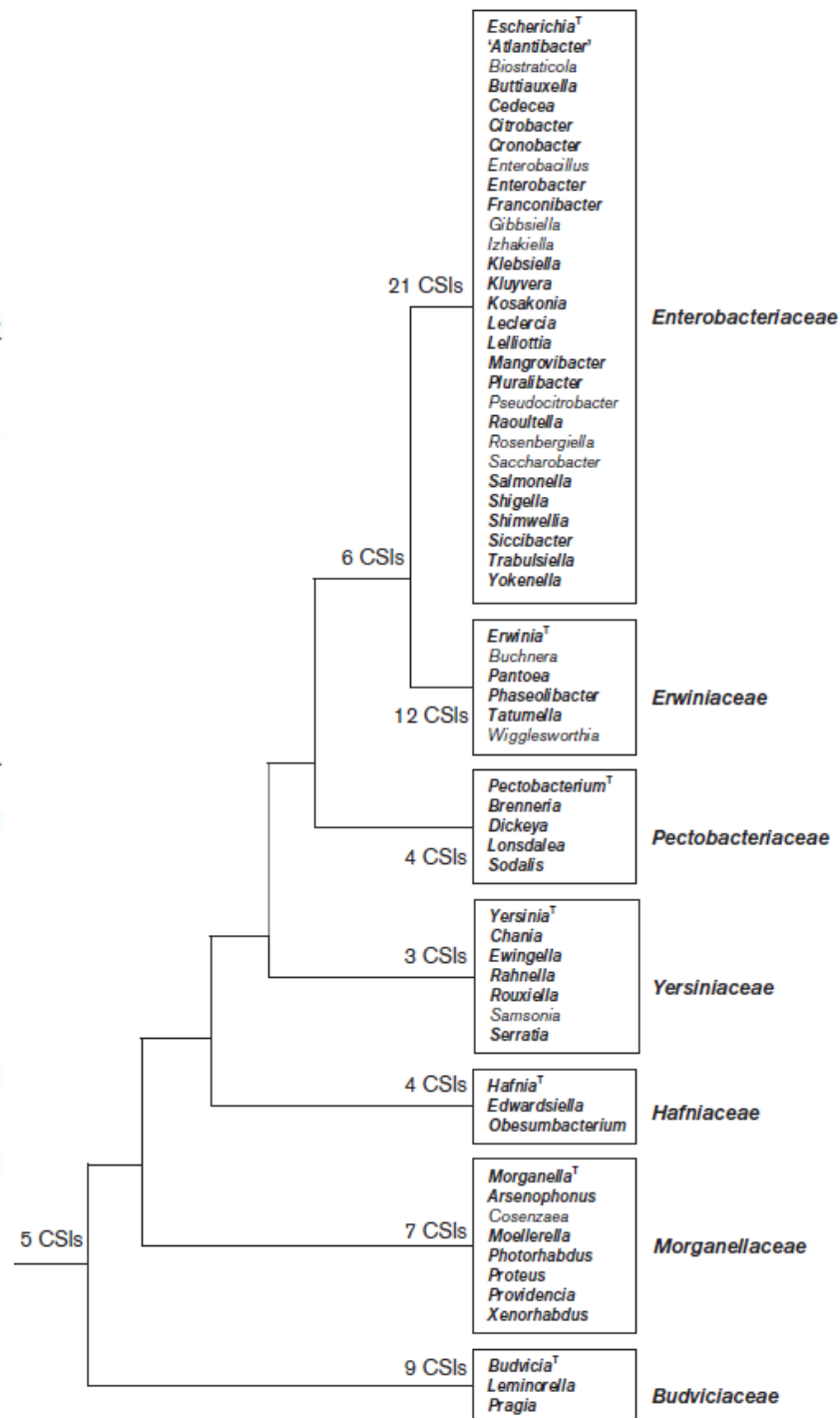
Correspondence
Radhey S. Gupta
gupta@mcmaster.ca

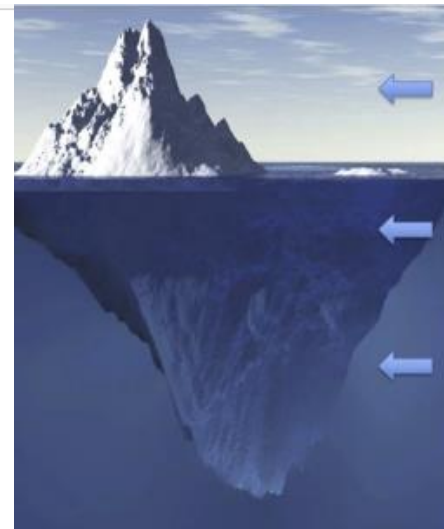
Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacterales': proposal for *Enterobacterales* ord. nov. divided into the families *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov.

Mobolaji Adeolu,† Seema Alnajjar,† Sohail Naushad and Radhey S. Gupta|

Department of Biochemistry and Biomedical Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, L8N 3Z5, Canada

Understanding of the phylogeny and interrelationships of the genera within the order 'Enterobacterales' has proven difficult using the 16S rRNA gene and other single-gene or limited multi-gene approaches. In this work, we have completed comprehensive comparative genomic analyses of the members of the order 'Enterobacterales' which includes phylogenetic reconstructions based on 1548 core proteins, 53 ribosomal proteins and four multilocus sequence analysis proteins, as well as examining the overall genome similarity amongst the members of this order. The results of these analyses all support the existence of seven distinct monophyletic groups of genera within the order 'Enterobacterales'. In parallel, our analyses of protein sequences from the 'Enterobacterales' genomes have identified numerous molecular characteristics in the forms of conserved signature insertions/deletions, which are specifically shared by the members of the identified clades and independently support their monophyly and distinctness. Many of these groupings, either in part or in whole, have been recognized in previous evolutionary studies, but have not been consistently resolved as monophyletic entities in 16S rRNA gene trees. The results presented here represents the first comprehensive, genome-scale taxonomic analysis of the entirety of the order 'Enterobacterales'. On the basis of phylogenetic analyses and the numerous identified conserved molecular characteristics, which clearly distinguish members of the order 'Enterobacterales' and the seven reported clades within this order, a proposal is made here for the order *Enterobacterales* ord. nov. which consists of seven families: *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov.





WHAT YOU KNOW: THERANOSTICS
Diagnosis of treatable etiologies
Routine
Commercial applications

WHAT YOU SHOULD KNOW:
Differential diagnosis of known etiologies
Diagnostics less common, may not inform treatment

WHAT YOU MAY NEVER KNOW:
Unknown pathogens, emerging diseases, novel platforms for discovery

Narrative review

Emerging infections—an increasingly important topic: review by the Emerging Infections Task Force

E. Petersen ^{1,*}, N. Petrosillo ², M. Koopmans ³, the ESCMID Emerging Infections Task Force Expert Panel[†]

¹ Institute for Clinical Medicine, University of Aarhus, Denmark and Department of Infectious Diseases, The Royal Hospital, Muscat, Oman

² Clinical and Research Department, National Institute for Infectious Diseases 'Lazzaro Spallanzani', IRCCS, Rome, Italy

³ Viroscience Department, Erasmus University of Rotterdam, The Netherlands

„One Health” paradigma: human / állat / ökoszisztéma

Áttekinti a legutóbbi 20 évben járványokhoz valószínűsíthetően vezető okokat

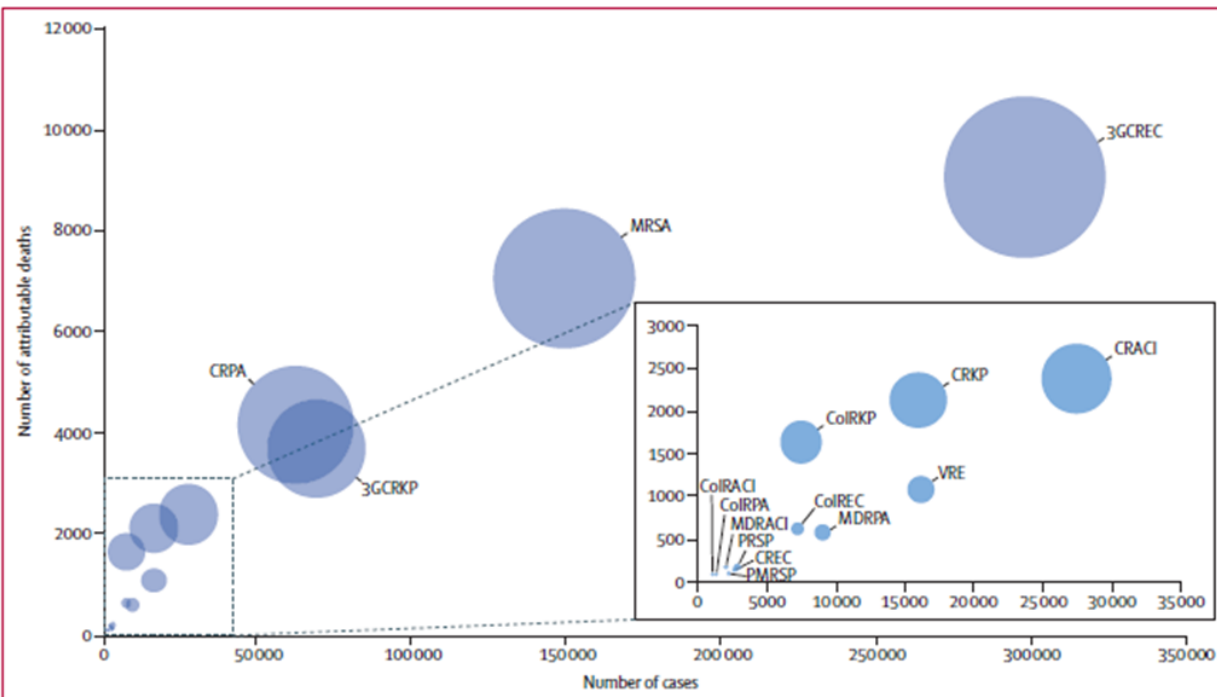
EID-hez vezető fő okok:

- Human populáció növekedése
 - Egészségügyi intézményekben terjedés
 - Idősödő populáció
 - Nemzetközi utazások
 - Változó és elterjedő vektorok
- Tenyésztési, termelési terület növekedése
- Ételek készítésének, terjesztésének globalizációja
- Környezet kontaminációja

Konklúzió:

- EID-k
megjósolhatatlanok
- (Matematikai modellek)
- szükséges fokozni a
klinikai és
laboratóriumi
surveillance-t

AMR becsült betegségterhe



- 2015: >33000 †
- kétszerese, mint 2007-ben
- = influenza + tbc + HIV †
- **A leginkább érintett korcsoport az egy évnél fiatalabbak és a 65 évnél idősebbek**

2007 – 2015 között minden vizsgált atb. – baktérium (16-féle) kombinációnál nőtt :

Karbapenem-R *K. pneumoniae* 6x-os emelkedés

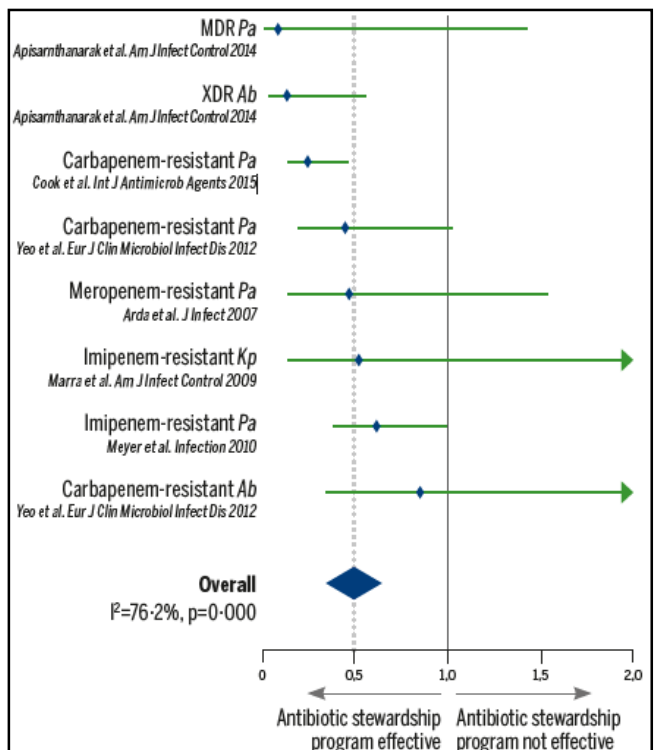
3. gen. cef. R *E. coli* 4x-es emelkedés

3. gen. cef. R *E. coli* >50% közösségi eredetű

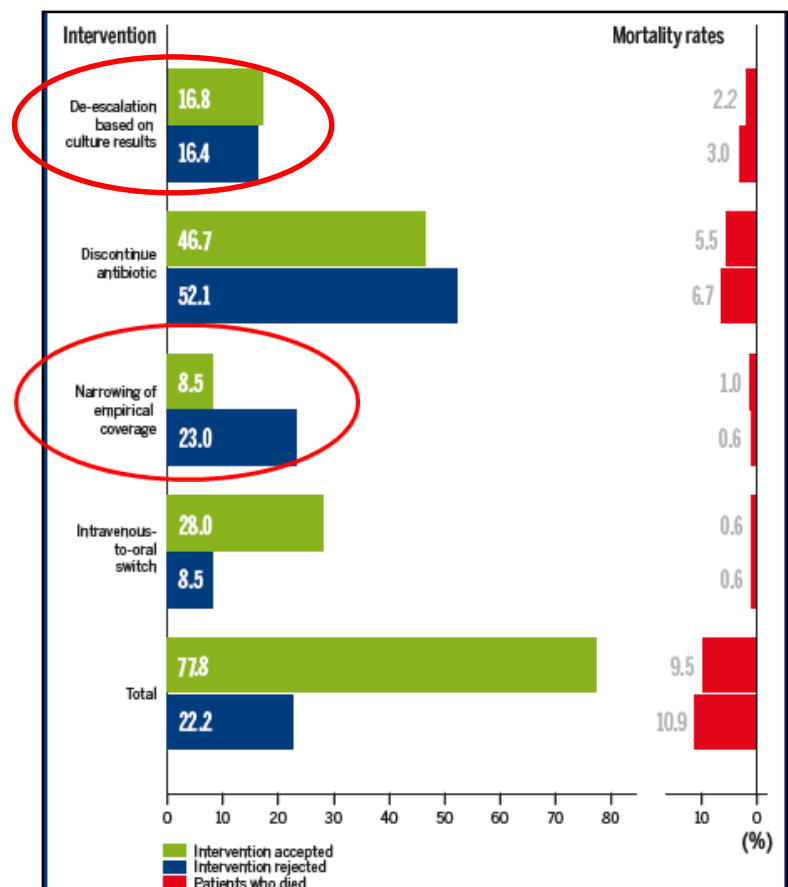
(Cassini et al. Lancet Infect Dis 2018.)

AMS = antimikrobás stewardship céljai

- 1. Betegség kimenetelének javítása
 - 1. Javítsa a fertőzés gyógyulási arányát
 - 2. Csökkentse a sebészeti fertőzések arányát
 - 3. Csökkentse a halandóságot és a morbiditást
- 2. Optimális betegbiztonság
- 3. Rezisztencia csökkentése (kolonizáló és infekciót okozó mo)
- 4. Költségek csökkentése



Baur D et al. Lancet Infect Dis 2017



Liew et al. Int.J.Antimicrob. Agents 2012.

AMS can also simply be put as achieving:

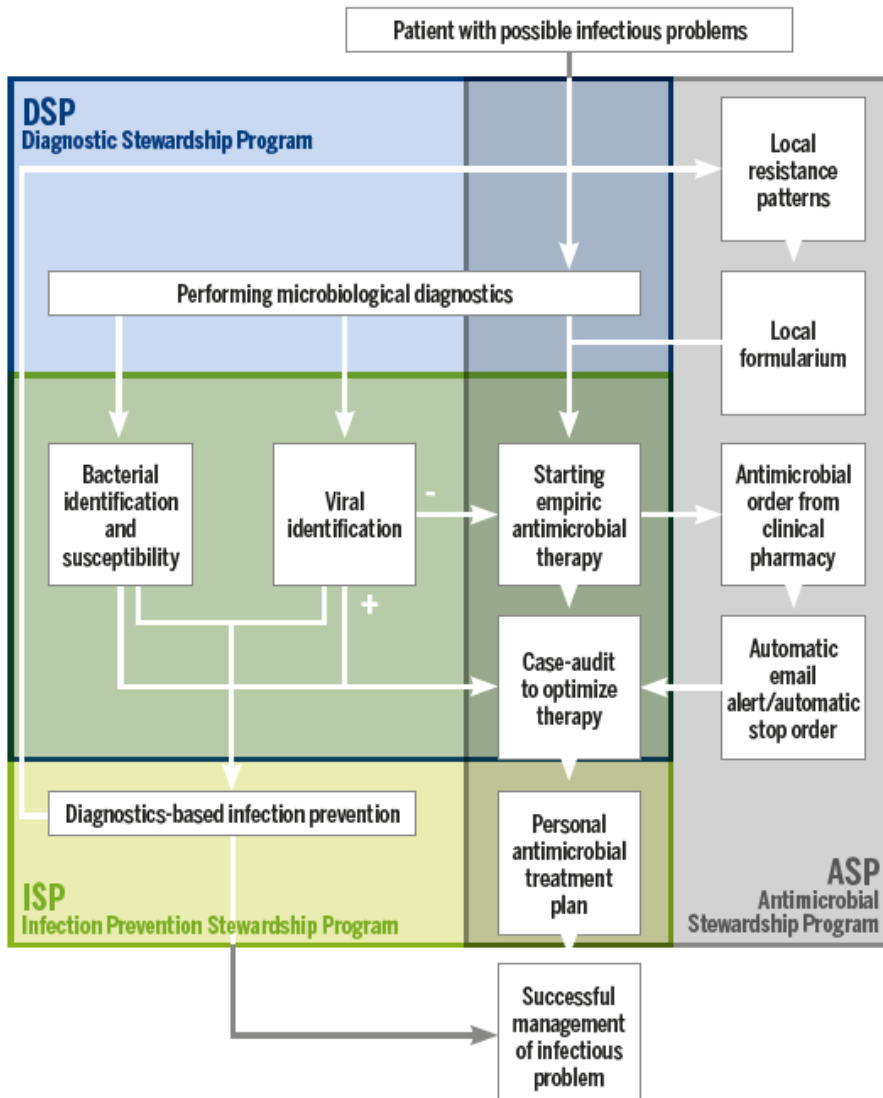
“The right antibiotic for the right patient, at the right time, with the right dose, the right route and cause the least harm to the patient and future patients.”

www.cdc.gov/getsmart/healthcare/inpatient-stewardship

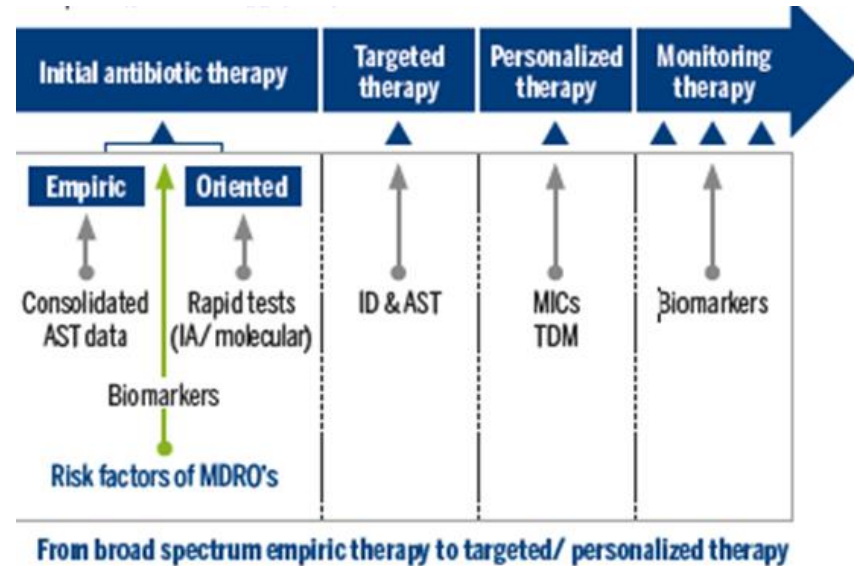
+ Indikátor:
- *C. difficile* fertőzések számának csökkenése



AMS- mikrobiológia szerepe



- Megfelelő mintavétellel vett minták leghatékonyabb vizsgálata („*gyors vizsgálatok eredményeinek gyors közlése*”) => empirikus terápia optimalizálása
- Kumulatív antimikrobás érzékenységi eredmények (évi, rövidebb időszak?)



ABBREVIATIONS

AST: Antimicrobial Susceptibility Testing - IA: Immuno Assay - ID: Identification - MDRO: Multi Drug Resistant Organism - MIC: Minimum Inhibitory Concentration - TDM: Therapeutic Drug Monitoring

Honnan, milyen rezisztencia adatok alapján tájékozódhatunk?

- Adatok a „világból” (pubmed)
- **EARS – NET**
 - Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (ECDC) által koordinált Antibiotikum-rezisztencia Surveillance Európai Hálózata [The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network]
 - Európa 30 országából, **invazív minták** (HK, liquor) adatai
- **NBS**
 - Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (OEK, NNK)
 - Hazai mikrobiológiai laboratóriumok 60-70%-a: **bármilyen forrású baktériumok antibiotikum rezisztencia adatai – nem fertőzés!**
- **Saját intézményi adatok**
 - 20/2009. (VI.18.) EüM rendelet: Intézményi Infekciókontroll és Antibiotikum-bizottság (IIAB) a helyi intézményi adatok felhasználásával készíthet az adott intézményre vonatkozó antibiotikum-érzékenységi térképet
- **Saját osztály adatok**
- **Beteg klinikai és surveillance mintájából izolált mikrobák antibiotikum érzékenysége**

Escherichia coli

EARS-NET HU
(2013 n = 1418
2014 n = 1599
2015 n = 2015
2016 n = 1981
2017 n = 2051)

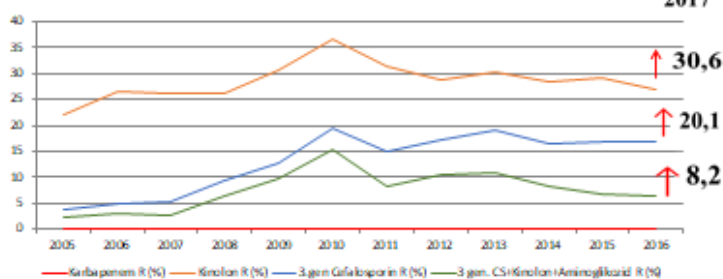


Figure 3.4. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2017



Európában (2014-2017):

Rezisztencia növekedés:

- Kiseb 3. gen. CS-ra
- ESBL (88,4%)
- FK (új jelentők!)
- Rezisztencia csökkenés:
- Karbapenemekre
- Rezisztencia nem változott:
- AG
- kombinált R (3CS+FK+AG)
- Átlag 6,8 %

Klebsiella pneumoniae

EARS-NET
2013 n = 549
2014 n = 636
2015 n = 698
2016 n = 711
2017 n = 641

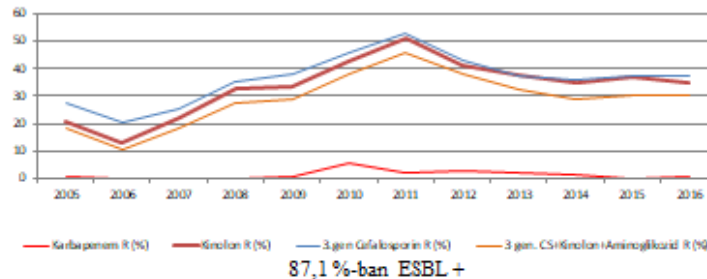


Figure 3.5. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2017

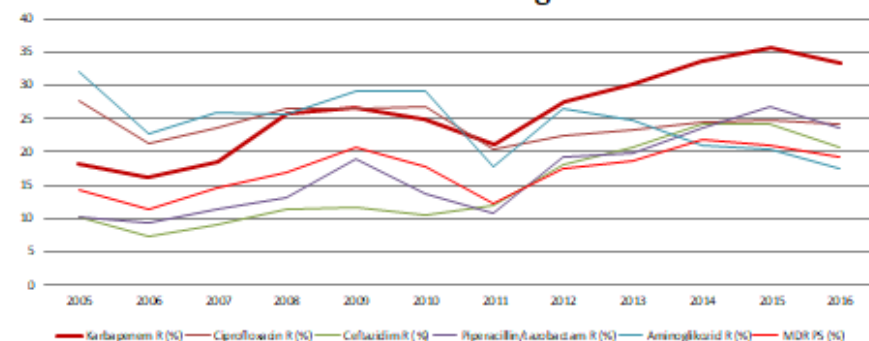


Európában (2014-2017):

Rezisztencia nem változott:

- FK - nálunk nőtt! 41.5%
- 3CS - nálunk nőtt! 41.1%
- AG - nálunk nőtt! 37.8 %
- Karbapenemekre
- KPC, NDM, OXA-48 like, VIM
- Nálunk csökkent!
- 3CS+FK+AG - nálunk kissé nőtt! 33,1 %

Pseudomonas aeruginosa



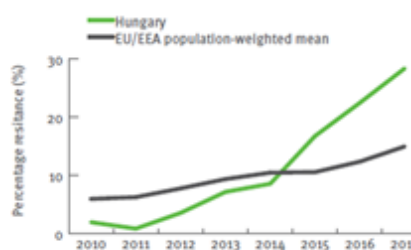
Európában (2014-2016):

Rezisztencia csökkenés:

- Piperacillin/tazobactamra (átl.18,3%) - nálunk nem változott: 24.3%!
- FK (átl.20,3 %) - nálunk nem változott: 23.4%!
- CAZ (átl.14.7%) - nálunk a 2016-os kismértékű csökkenéshez képest újra 23,9 %-ra emelkedett
- AG - nálunk is! 14,6%
- Karbapenemekre (átl.17,4%) - nálunk emelkedés! 36,6%
- CS+FK+AG (átl.13,3%) - nálunk is mérsékelten 18.1 %

Vancomycin rezisztens enterococcusok - VRE

Enterococcus faecium. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, Hungary and EU/EEA population-weighted mean, 2010-2017



Véráramfertőzések (SE) VRE (*E. faecium*)

2015: 26 % (6/23)

vanA

2016: 37 % (14/37)

vanA

2017: 35 % (14/40)

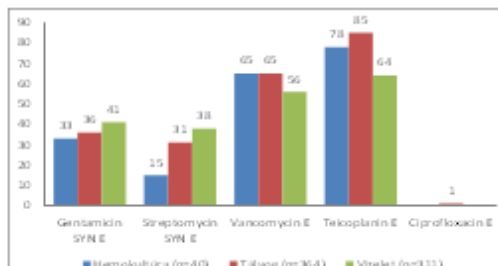
vanA: 9 vanB:5

2018: 62,5% (30/48)

vanA:17 vanB:13

E. faecium izolátumok atb. érzékenysége - Mintatípussal való összefüggés

a glikopeptid rezisztencia megjelenése, és gyakoriságának **szignifikáns növekedése** tapasztalható az utóbbi években (**CC17 klón**)



Egyre több a rezisztens baktérium, egyre többet tudunk meg a tulajdonságairól



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

MECHANISMS OF RESISTANCE



Chromosomally Encoded *mcr-5* in Colistin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*

Erik Snesrud,^a Rosslyn Maybank,^a Yoon I. Kwak,^a Anthony R. Jones,^a Mary K. Hinkle,^a  Patrick McGann^a

^aMulti-drug Resistant Organism Repository and Surveillance Network, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland, USA

ABSTRACT Whole-genome sequencing (WGS) of historical *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates identified a chromosomal copy of *mcr-5* within a Tn3-like transposon in *P. aeruginosa* MRSN 12280. The isolate was nonsusceptible to colistin by broth microdilution, and genome analysis revealed no mutations known to confer colistin resistance. To the best of our knowledge, this is the first report of *mcr* in colistin-nonsusceptible *P. aeruginosa*.

70 éve férfi sebváladék (Sacralis) 2012 USA
A beteg nem kapott colistint előzetesen

mcr-5 első leírása: 2017 *Salmonella enterica*

TABLE 1 GenBank submissions with *mcr-5*

GenBank accession no.	Species	Strain name	Structure ^a	TSD ^b
CP028162	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MRSN 12280	Tn3; chromosome	TCCAT
KY807921	<i>Salmonella enterica</i>	13-SA01718	Tn3; plasmid	ATGTA
CP010516	<i>Cupriavidus gilardii</i>	CR3	Tn3; chromosome	AACTC/ATAAT
NBAR000000000.1	<i>Salmonella enterica</i>	12-02546-2	Tn3; chromosome	ATAAA
BESA01000094	<i>Escherichia coli</i>	PV1176	Tn3; plasmid	ATTAT
BENI01000099	<i>Escherichia coli</i>	10138	Tn3; plasmid	AATAA
BBQK01000039	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KF702	Partial Tn3; chromosome	Unknown
BEPM01000040	<i>Escherichia coli</i>	10875	Tn3; plasmid	AACT/AAATA
BDIH01000107	<i>Escherichia coli</i>	NIID080884	Tn3; plasmid	TACGC/NGTGA
CP028567	<i>Aeromonas hydrophila</i>	WCHAH045096	Tn3; plasmid	Unknown
MG800820	<i>Aeromonas hydrophila</i>	pl064-2	MIC; plasmid	AAACG
OEUH00000000.1	<i>Salmonella enterica</i>	STY142	MIC; plasmid	AAATA

^aLocation and structure of the *mcr-5*-carrying region. Tn3 indicates that *mcr-5* is located with a Tn3-like transposon. MIC indicates that *mcr-5* is located within a putative mobile insertion cassette.

^bNucleotide sequence of the TSD generated upon insertion. Different TSDs formed during resolvase-mediated recombination of different Tn3 transposons are shown separated by a forward slash. Note that the N in the TSD from *E. coli* NIID080884 reflects the annotation in GenBank for this submission. Unknown indicates that subsequent genetic events have removed the TSD from one or both ends.

- MIC meghatározás BMD
 - CA-MH (CLSI)
 - és magasabb calcium koncentrációjú CE-MH (Gwozdzinski et al. : *mcr* pozitív *Enterobacteriaceae* colistin vizsgálatára javasolt módszere)
- WGS (NextSeq 550 system (Illumina, San Diego, CA) and a PacBio RS II sequencer (Pacific Biosciences, Menlo Park, CA)

⇒ **MLST : ST-235, a leggyakoribb epidémiás MDR *P. aeruginosa***

- *P. aeruginosa*: Colistin rezisztencia oka általában: 5 különböző két komponensű regulátor rendszer mutációja (PhoPQ, PmrAB, ParR/S, ColR/S, és CprR/S)

⇒ **Tn3 transzpozonon, kromoszomálisan – de hajlamos rekombinálódni más Tn3-like transzpozonnal => *mcr5* mobilitásához vezet**

REVIEW

How human microbiome talks to health and disease

Jing Cong^{1,2} · Xiaochun Zhang^{1,2}

Terms	Relevant diseases	Publications
Skin/cutaneous	Psoriasis	61
Gut/colon/intestinal	Colorectal cancer/inflammatory bowel disease/obesity/rheumatoid arthritis/liver diseases	3960
Oral/mouth/tongue/tooth/subgingival/supragingival	Oral lichen planus	7
Lung/airway	Asthma/chronic obstructive pulmonary disease/idiopathic pulmonary fibrosis/pneumonia	387
Other (vaginal/nasal)	Bacterial vaginitis/chronic rhinosinusitis	117

Number of results obtained by searching for “(microbiota/microbiome/microflora)” (<Terms>)” on PubMed (retrieved 20 March 2018)

Tüdő:

Aszthma: nagyobb diverzitás, *Proteobacteria* phylum dominancia

COPD: *Bacteroidetes* –ről *Proteobacteria* phylumra váltás (*Haemophilus* spp., *Pseudomonas* spp.!)

Idiopathiás pulmonalis fibrosis progresszió:

Staphylococcus spp. és *Streptococcus* spp. dominancia

Pneumónia: alacsony diverzitás, egy patogén válik dominálóvá

Lehet, hogy a betegségek diagnosztizálásához, súlyosságának meghatározásához szükséges lesz a mikrobiom vizsgálata?

Bőr:

- Psoriasis

Firmicutes >>Actinobacteria

- Atopiás dermatitis

S.epidermidis és *P.acnes* jótékony *S. aureus* ellen

S. epidermidis fokozza T lymphocyták hatását

Bél:

- *Akkermansia muciniphila* és

Clostridium coccoides dominancia adipozitás ellen jótékony

- *Streptococcus bovis* rizikó ↑ colon daganat

- *Bacteroides fragilis* és *Fusobacterium nucleatum* dominancia ↑ colorectalis daganat

- Colorectalis daganat: alacsonyabb mikrobiális diverzitás, Clostridia dominancia

- IBD : dysbiosis, csökkent SCFAs termelő baktériumok → súlyosság nő

Cancer therapy	Key intestinal microbiota	Publications 2013–2018
Chemotherapy	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> [72], <i>Clostridium</i> cluster XIVa [72], <i>Fusobacterium nucleatum</i> [73]	97
Immunotherapy	<i>Akkermansia muciniphila</i> [74], <i>Ruminococcaceae</i> [75], <i>Bifidobacterium longum</i> [76], <i>Enterococcus faecium</i> [76], <i>Collinsella aerofaciens</i> [76]	84
Radiotherapy	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> [77, 78]	18

Number of results obtained by searching for “(microbiota/microbiome/microflora)” (<Terms>)” on PubMed (retrieved 20 March 2018)

Faecalibacterium prausnitzii és *Clostridium* cluster XIVa szignifikáns csökkenése => intestinális gyulladás és mucositis

Fusobacterium nucleatum => colorectalis daganat rezisztens kemoterápiára

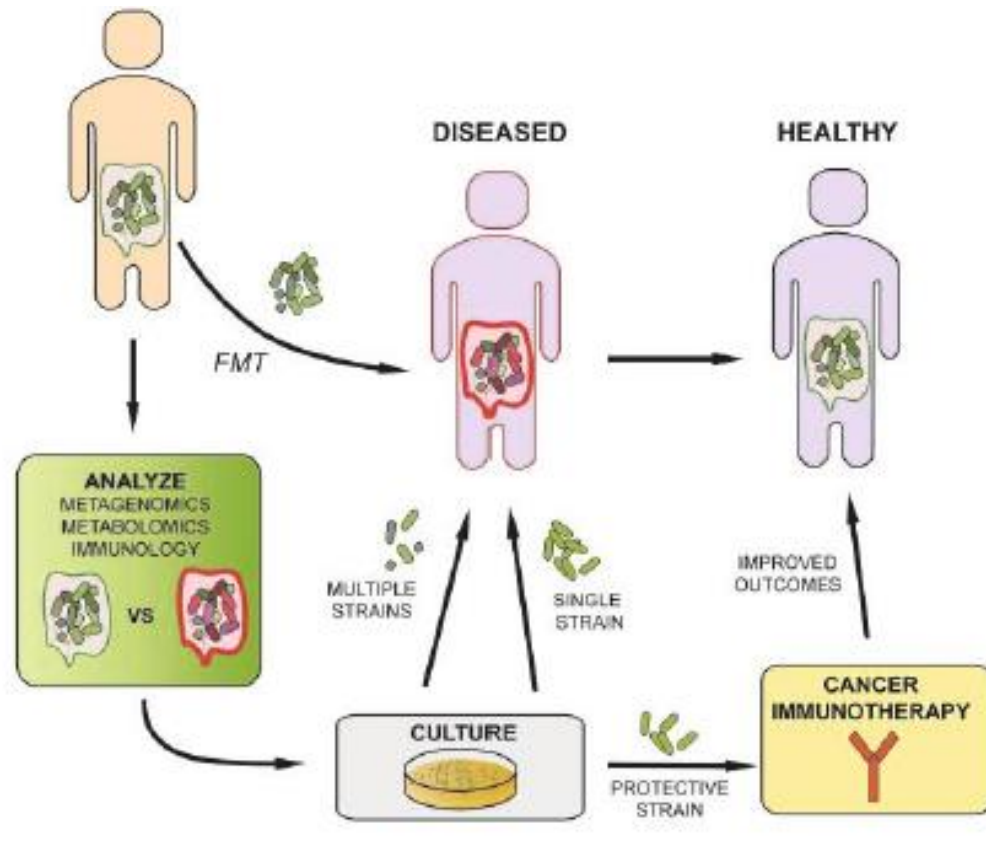
Akkermansia muciniphila => immunterápiára jól reagálás

Szignifikánsan nagyobb alpha diverzitás, *Ruminococcaceae* relatív dominancia => anti-PD-1 immunterápiára jól reagálók melanoma kezelésekor

Bifidobacterium longum, *Enterococcus faecium*, és *Collinsella aureofaciens* más „kulcs” baktériumok a reagálók esetében

Lehet, hogy malignus daganatok esetében a választandó kezeléshez szükséges lesz a mikrobiom vizsgálata?

Targeting friend and foe: Emerging therapeutics in the age of gut microbiome and disease



FMT:

1983 első sikeres CDI-ben

IBD: számos vizsgálat, különböző eredmény

(7-15 egészséges donorból pool, kell-e előtte tisztítás, mi legyen a dózírálás, mód, stb...)

jelenleg 27 vizsgálat folyik

Beteg/egészséges mikrobiom analízis => jótékony hatású(ak) tenyésztés után visszajuttatása

Daganatok immunterápiájának sikerességét jótékonyan befolyásoló mikróba/ák bejuttatása

“If adaptability is the best definition of intelligence then bacteria are much smarter than we are.”

(Patrice Courvalin)