

Innovatív mikrobiológiai diagnosztikai gyorseszteszt az antibiotikumrezisztencia terjedése ellen

Innovative rapid microbiological diagnostic test against the spread of antibiotic resistance

Farkas Szilvia¹, Aszalós Zoltán Albert (MPhil, MBA, MSc)¹, Dr. Prof. Szabó Dóra²

¹Semmelweis Egyetem Egészségügyi Menedzserképző Központ,

²Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézet

A cikkben egy új, innovatív gyorsesztesztet mutatunk be, mellyel közvetlenül a beteg mintájából ki lehet mutatni a legjelentősebb antibakteriális rezisztenciamechanizmusokat. A francia NG Biotech cég által kifejlesztett eszközt – az Európai Innovációs és Technológiai Intézet (European Institute of Innovation and Technology – EIT Health) által finanszírozott, és Magyarországon a Semmelweis Egyetem, illetve a Dél-Pesti Centrumkórház részvételével zajló – AMR DetectTool projekt keretei között vizsgáljuk és összehasonlítjuk a jelenleg használt standard módszerekkel.

This article presents a new, innovative rapid test that can detect the most significant antibacterial resistance mechanisms directly from a patient sample. Within the framework of the AMR DetectTool project funded by the EIT Health (European Institute of Innovation and Technology), the tool – developed by NG Biotech, a French innovative biotech company – will be tested and compared with the current standard testing methods.

BEVEZETÉS

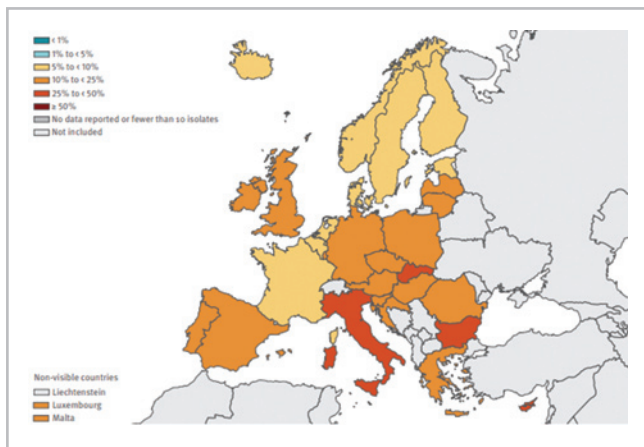
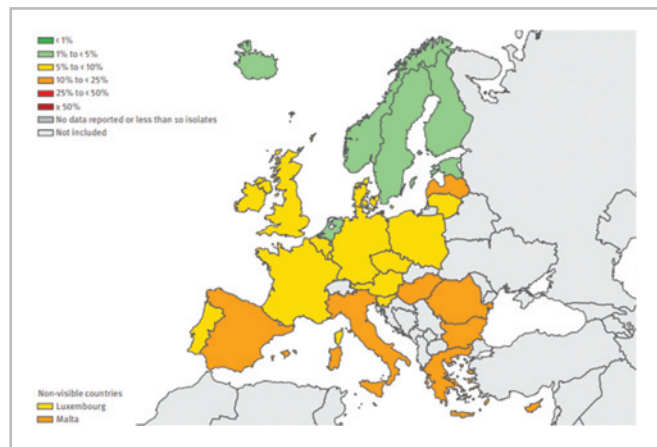
A baktériumok antibiotikumokkal szembeni rezisztenciájának fokozódása világszerte népegészségügyi problémát és komoly kihívást jelent. Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (European Centre for Disease

Prevention and Control, ECDC) évente közzéteszi a beérkezett jelentésekből készült riportjait az invazív izolátumok antimikrobiális rezisztenciájának alakulásáról [1], és interaktív térképen is bemutatja a rezisztens baktériumok előfordulási arányát [2]. A százalékban kifejezett értékek nagysága és ezeknek az értékeknek a folyamatos növekedése is aggasztó, lásd 1. ábra.

A multirezisztens baktériumok által okozott fertőzések kb. 33 000 halálesetet okoztak Európában 2015. január 1. és 2015. december 31. között az EARS-Net adatok alapján [3], világszerte pedig kb. 700 000 ember halálában játszhatnak vezető szerepet. Ha a jelenlegi tendencia folytatódik, 2050-re becslések szerint évente 10 millió ember fog meghalni a világban rezisztens baktériumok okozta fertőzések következtében [4].

Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) ellen nemzetközi fellépés szükséges, ezért az Európai Bizottság 2017-ben elfogadta az „Egyesült Európai Egészségügyi Akciótervet az AMR ellen” (European One Health Action Plan against AMR), mely kimondja, hogy az újszerű, gyors és megbízható diagnosztika kulcsfontosságú a bakteriális és vírusos fertőzések elkülönítéséhez és az antimikrobiális rezisztencia azonosításához, hogy a legmegfelelőbb kezelést időben el lehessen kezdeni [5].

A jelenleg használatos rezisztencia meghatározási módszerek – a különböző szűrő és megerősítő tesztek: korongdiffúzió, E teszt, kettős korongdiffúzió, MALDI-TOF MS, Carba NP teszt – izolált baktériumokat igényelnek, ezért az

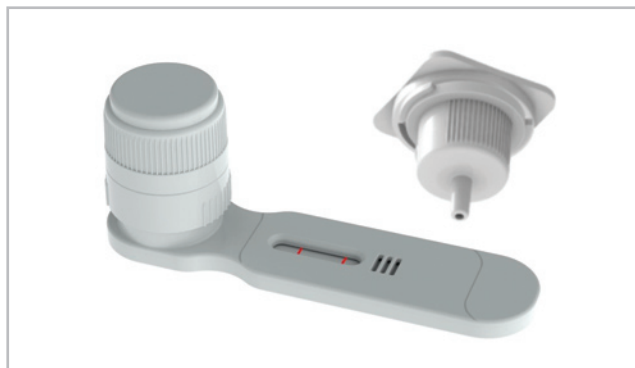


1. ábra

A 3. generációs cefalosporinokra rezisztens *E. coli* aránya Európa különböző országaiban 2009-ben és 2018-ban, Forrás: [1]

eredmény elkészülése legalább 24 órát vesz igénybe. A PCR magas érzékenységgel és specifikitással, gyors diagnosztikai módszer, de drága, és speciális felszerelést és képzettséget igényel, nem érhető el minden kórházban.

ÚJ DIAGNOSZTIKAI ESZKÖZ: AMR DETECTOOL



1. kép
Az NG Biotech által gyártott AMR Detectool diagnosztikai eszköz

Az AMR Detectool projekt keretében egy új gyorsdiagnosztikai eszközt tesztelünk, melynek segítségével a baktériumok kitenyésztése nélkül, közvetlenül a beteg mintájából ki lehet mutatni az alábbi rezisztenciamechanizmusokat: rezisztencia 3. generációs cefalosporinokkal szemben, a kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) és karbapenemáz termelés az *Enterobacteriales* rendben, Vancomycin rezisztencia *Enterococcus* spp.-ben, OXA-típusú karbapenemáz termelés *Acinetobacter baumannii* sp.-ben. Az enzimek gyors kimutatása révén a beteg rövid időn belül – ideális esetben akár a minta levételét követő 30 perc múlva – megkaphatja a megfelelő antibiotikumot. Az eszköz használata könnyen elsajátítható és nincs szükség további speciális felszerelésre (lásd 1. kép).

AZ ESZKÖZZEL KIMUTATHATÓ ANTIMIKROBIÁLIS REZISZTENCIÁK JELENTŐSÉGE

Az eszközzel a járványügyi szempontból legjelentősebb és az egészségügyi intézményi környezetben leggyakoribb kórokozók rezisztenciamechanizmusait lehet kimutatni. A penicillinszármazékokat és a legtöbb cefalosporint hidrolizáló kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelés egyre gyakoribb az *Enterobacteriales* rendbe tartozó baktériumok között, melyek a kórházakban szerzett fertőzések közül főleg tüdőgyulladás, véramfertőzés, húgyúti fertőzés, bőr- és lágyrészfertőzések okozói. Magas a kockázata az ESBL-termelő baktériumokkal való fertőzésnek a betegek hosszú kórházi tartózkodása, intenzív osztályos ellátása, invazív eszközök használata és széles spektrumú antibiotikumok előzetes adása esetén [6].

A karbapenemáz termeléséről egyre gyakrabban számolnak be a *K. pneumoniae*-ban, de más Gram-negatív kórokozókban, köztük a *P. aeruginosa*-ban is azonosították. A plaz-

mid által közvetített karbapenem-rezisztenciával rendelkező *K. pneumoniae* jelentős kockázatot jelent a kórházban fekvő betegek számára. Ezeknek a rezisztenciaplazmidoknak az *E. coli*-ba történő átvitele jelentős közegészségügyi veszélyt jelent, mivel a rezisztens *E. coli* a normál bélflóra részévé válhat, és ezáltal fertőzések forrása lehet az egészségügyi környezetben és a közösségben [7]. Az AMR Detectool 5 különböző karbapenemáz típust mutat ki (OXA, KPC, NDM, IMP, VIM), és ezzel a terápia megválasztásához is útmutatást ad, ugyanis az OXA és KPC-termelő baktériumok által okozott fertőzések kezelhetők karbapenem és béta-laktamáz gátló kombinációjával [8, 9].

Az *Enterococcus*ok nagy ellenállóképességgel rendelkeznek, hajlamosak kórházi környezetben hosszú időn keresztül fennmaradni, lehetővé téve a rezisztenciaelemek terjedését. Általában olyan immunsupprimált betegekben okoznak fertőzést, akik korábban antibiotikus kezelésben részesültek. Főleg húgyúti fertőzéseket, intraabdominális és kismedencei fertőzéseket, endokarditist, sebfertőzést okozhatnak. Fokozott a fertőzés veszélye dialízis kezelés, súlyos alapbetegség, immunsuppresszált állapot, invazív eszközök használata, hosszú kórházi ellátás, korábbi vagy jelenlegi antibiotikum terápia esetén. Az *Enterococcus*ok vancomycin rezisztenciájáért nagyrészt a vanA gén felelős, és főleg az *E. faecium* hordozza [10]. A vanA gént hordozó *Enterococcus*ok rezisztensek a vancomycinnal és a teicoplaninnal szemben, de a vanB hordozói érzékenyek lehetnek a teicoplaninra.

Az *Acinetobacter baumannii* világszerte jelentős kórokozónak számít a kórházban szerzett és az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésekben. A baktérium multirezisztenciáját elsősorban az OXA típusú karbapenemáz termelés okozza. A rezisztens törzsek főleg alsó légúti fertőzést (lélegeztetéssel összefüggő pneumóniát), véramfertőzést, sebfertőzést, bőr- és lágyrészfertőzést okoznak. A baktérium a kórházi környezetben bárhol megtalálható, száraz felületeken hosszabb ideig fennmaradhat, gyakran elhúzódó járványokat okoz. A fertőzés kockázata magas intenzív osztályos ellátás esetén, égési sérüléseknél, traumatológiai betegeknél, lélegeztetett betegek, immunsuppresszált állapot és súlyos alapbetegség (krónikus tüdőbetegség vagy diabetes mellitus) esetén [11].

AZ AMR DETECTOOL MŰKÖDÉSI ELVE

Az AMR Detectool diagnosztikai eszköz az LFIA (lateral flow immunoassay) elvén működik, antigén-antitest reakció révén mutatja ki a baktériumok által termelt enzimeket közvetlenül a vizsgálati mintából: vizeletből, hemokultúrából, rektális törletből és légúti mintákból. A vizsgálati minta a kapillaritás elve alapján vándorol a tesztcsík mentén, és ha a mintában jelen vannak a kérdéses antigének (enzimek), kötődnek a tesztcsíkra felviitt specifikus antitestekhez. A teszt meg-
felelőségét beépített belső kontroll biztosítja.

Az eszköz elvégzi a minta szűrését, koncentrálását, egy speciálisan kialakított része az inkubációt is ellátja az ezt igénylő mintáknál. Nincs szükség további speciális felszere-

lésre és a szűrés végrehajtása kis gyakorlással könnyen elsajátítható.

A PROJEKT CÉLKITŰZÉSEI

Az AMR DetecTool (amrdetect.eu) projektben megvizsgáljuk a módszer alkalmazhatóságát a standard módszerekhez képest: meghatározzuk a specificitást és a szenzitivitást, a pozitív és negatív prediktív értéket. Feltesszük a kérdést, hogy alkalmazható-e a jelenleg használt módszerek mellett a diagnózis felállításának meggyorsítására.

A laboratóriumi „spiked” mintákon kívül valódi betegmintákon is teszteljük az eszközt, a projekt céljai közé tartozik diagnosztikai algoritmus felállítása is, mely hozzájárulhat a betegek célzottabb szűrését és kezelését elősegítő döntéshozatali stratégia kidolgozásához, ezáltal olyan betegutak kialakításához, mellyel költségmegtakarítást lehet elérni.

A projekt azt is hivatott bemutatni, hogy a kórházak, illetve az egészségügyi ellátórendszer milyen komoly mértékű költségmegtakarítást érhetnek el, ha a gyors teszteseteket használva a beteg kezelésének kezdetén már eleve a hatásos antibiotikumot adják a páciensnek. A költségmegtakarítás abból adódik, hogy a gyorsan és célzottan nyújtott antibiotikumkúra

hatására a páciensek kevesebb időt töltenek a kórházban, kevésbé fertőzik meg az egészségügyi dolgozókat, illetve más pácienseket, valamint eleve kevesebb antibiotikumra lesz szükség.

A PROJEKT SZEREPLŐI

A projekt az Európai Unió hivatalos szervezete, az Európai Innovációs és Technológiai Intézet (European Institute of Innovation and Technology – EIT Health) anyagi és szakmai támogatásával valósul meg. A projekt vezetője Hervé Volland, a Francia Alternatív Energiaforrások és Atomenergia Bizottság (CEA) munkatársa. A projektben résztvevő hazai intézmények: a Semmelweis Egyetemről az Egészségügyi Menedzserképző Központ, az Orvosi Mikrobiológiai Intézet és a Laboratóriumi Medicina Intézet, valamint a Dél-pesti Centrumkórház Mikrobiológiai Laboratóriuma.

A projekt során összegyűjtött szakmai információkról részletesen be fogunk számolni az amrexper.eu weboldalon, a projekt tudásportálján, ezzel az egészségügyi szakembereknek szeretnénk hasznos ismeretekkel szolgálni. Az amrdetect.eu oldalon a projekt céljait, az egyes munkacsoportok aktualitásait mutatjuk be.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] ECDC, Annual surveillance reports on antimicrobial resistance: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/report> (megtekintve 2020. 11. 6-án)
- [2] ECDC, Data from the ECDC Surveillance Atlas – Antimicrobial resistance: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> (megtekintve 2020. 11. 6-án)
- [3] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al.: Burden of AMR Collaborative Group: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis, *Lancet Inf. Dis.* 2019 Jan; 19(1):56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- [4] Review on Antimicrobial Resistance: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final_paper_with_cover.pdf (megtekintve 2020. 11. 06-án)
- [5] A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR): https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf (megtekintve 2020. 11. 6-án)
- [6] Rupp ME, Fey PD: Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment, *Drugs.* 2003; 63(4):353-65. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363040-00002>
- [7] Goren MG, Carmeli Y, Schwaber MJ et al.: Transfer of Carbapenem-Resistant Plasmid from *Klebsiella pneumoniae* ST258 to *Escherichia coli* in Patient, *Emerg Infect Dis.* 2010 Jun; 16(6):1014–1017. <https://doi.org/10.3201/eid1606.091671>
- [8] Stewart A, Harris P, Henderson A, Paterson D: Treatment of Infections by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae, *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Nov; 62(11): e01195-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01195-18>
- [9] Bhowmick T, Weinstein MP: Microbiology of Meropenem-Vaborbactam: A Novel Carbapenem Beta-Lactamase Inhibitor Combination for Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections, *Infect Dis Ther.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00350-1>
- [10] O'Driscoll T, Crank CW: Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management, *Infect Drug Resist.* 2015; 8: 217–230. <https://doi.org/10.2147/IDR.S54125>
- [11] Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y: Treatment Options for Carbapenem-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections, *Drugs.* 2014 Aug; 74(12): 1315–1333. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0267-8>

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Farkas Szilvia biológus, MSc ökológus és posztgraduális mikrobiológus végzettséggel. 2017-ben csatlakozott a Semmelweis Egyetem Egészségügyi

Menedzserképző Központjához, ahol szakmai szakértőként vesz részt hazai és nemzetközi projektekben. Ezt megelőzően kórházi laboratóriumokban dolgozott mikrobiológusként és minőségirányítási auditorként.

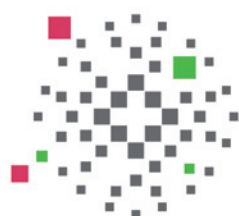


Aszalós Zoltán Albert MPhil, MBA, MSc a Semmelweis Egyetemen 2012 óta az Egészségügyi Menedzserképző Központ munkatársa. Nemzetközi projektekben munkacsoportokat vezet pro-

jektmenedzserként. Az AMR DetecTool projektben a Tudásportál, valamint a Kommunikációs munkacsoportok vezetését látja el. Közgazdasági, jogi, MBA és adattudomány területen szerzett végzettséget.



Prof. Dr. Szabó Dóra az MTA doktora, a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Orvosi Mikrobiológiai Intézet igazgatója és egyetemi tanára.



MAGYAR
EGÉSZSÉGÜGYI
MENEDZSMENT
TÁRSASÁG

www.memt.hu

■ SZAKMAI ESEMÉNYEK, KONFERENCIÁK, MŰHELYBESZÉLGETÉSEK, KÉPZÉSEK SZERVEZÉSE ÉS MEGVALÓSÍTÁSA

■ DIGITÁLIS EGÉSZSÉGÜGYI TECHNOLÓGIÁK FEJLESZTÉSÉNEK TÁMOGATÁSA

■ KUTATÁS - FEJLESZTÉSI TEVÉKENYSÉGEK TÁMOGATÁSA

■ STRATÉGIAI TANÁCSADÁS

■ SZAKMAI KIADVÁNYOK KÉSZÍTÉSE

■ TARTALOMMENEDZSMENT

■ HÍRLEVÉLSZOLGÁLTATÁSOK