

Antibiotikumokkal szemben ellenálló Gram-negatív baktériumok okozta súlyos fertőzések a klinikus szemével

A Birodalom visszavág?

Sinkó János dr.

Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

Az antibiotikumokkal szemben rezisztens baktériumok okozta infekciók növekvő gyakorisága napjaink egyik legfontosabb közegészségügyi problémája. A Gram-negatív speciestek túlélésük érdekében különféle módokon védekeznek az antibiotikumok hatásával szemben: bontó és átalakító enzimeket termelnek, megváltoztatják permeabilitásukat, illetve eltávolítják magukból a gyógyszermolekulákat. A súlyos, nosocomialis infekciók kórokozói között mind nagyobb arányban fordulnak elő számos fertőzéssel szemben ellenálló (multirezisztens, extenzív rezisztens, illetve panrezisztens) törzsek. A probléma megoldásának egyik útját új antibiotikumok fejlesztése jelentheti. A ceftolozán-tazobaktám olyan új béta-laktám + béta-laktámáz-gátló kombináció, amely ellenáll a széles spektrumú béta-laktámáz enzimek többségének, emellett kiemelkedő *Pseudomonas*-ellenes hatékonysággal bír. Olyan törzsekkel szemben is alkalmazható, amelyek a porinvesztés vagy az efflux pumpa aktiválódása miatt váltak rezisztenssé a korábban még hatékony béta-laktámokkal szemben. A ceftazidim-avibaktám hatásspektrumából kiemelendő, hogy a karbapenemáz- (KPC-) termelő bélbaktériumokkal szemben is hatásos. Az új szerek bevezetése mellett kiemelt gyakorlati jelentőséggel bír a hatékony infekciókontroll-rendszer működtetése és az antiinfektív szerek szabályozott, körültekintő alkalmazása (antimikrobiális stewardship).

Orv Hetil. 2017; 158(39): 1528–1534.

Kulcsszavak: Gram-negatív baktériumok, antibiotikum-rezisztencia, *Pseudomonas aeruginosa*, ceftolozán-tazobaktám, ceftazidim-avibaktám

Clinical aspects of severe infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria

The Empire strikes back?

In our days, growing incidence of antibiotic resistant bacteria has become an eminent public health problem. For survival Gram-negative species possess several different tools to withstand antibiotics: they produce degrading and modifying enzymes, decrease their permeability or expel drug molecules. An increasing proportion of severe nosocomial infections are caused by strains resistant to several antimicrobials (multiresistant, extensively resistant or pan-resistant species). Development of new antibiotic compounds may serve as a possible solution to this problem. Ceftolozane-tazobactam is a new beta-lactam+beta-lactamase-inhibitor combination resistant to most extended spectrum beta-lactamase enzymes showing excellent anti-*Pseudomonas* activity. It is also effective against strains when beta-lactam resistance is related to porin loss or efflux pump activity. The spectrum of ceftazidime-avibactam also includes carbapenemase-(KPC)-producing *Enterobacteriaceae*. In addition to novel therapy, an effective infection control system together with the prudent use of antimicrobials (antimicrobial stewardship) is of paramount importance.

Keywords: Gram-negative bacteria, antimicrobial resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam

Sinkó J. [Clinical aspects of severe infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *The Empire strikes back?*]. Orv Hetil. 2017; 158(39): 1528–1534.

(Beérkezett: 2017. július 18.; elfogadva: 2017. augusztus 17.)

Rövidítések

EARS-Net = (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) Európai Antibiotikum-rezisztencia Surveillance Rendszer; ECCMID = (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Kongresszus; ECDC = (European Centre for Disease Prevention and Control) Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerhatóság; ESBL = széles spektrumú béta-laktamáz; IDSA = (Infectious Diseases Society of America) Amerikai Infektológiai Társaság; KPC = *Klebsiella pneumoniae* karbapenemáz enzim; LPS = lipopoliszacharid; MDR = multidrogrezisztens; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; NDM = Újdelhi metallo-béta-laktamáz; OXA = oxacillin hidrolizálni képes, széles spektrumú béta-laktamáz- vagy karbapenemázcsoport; PDR = pándrogrezisztens; XDR = extenzív drogrezisztens; VIM = Verona integron-encoded metallo-béta-laktamáz, karbapenemeket bontó enzimcsoport; VRE = vancomycinrezisztens *Enterococcus* spp.

Az antibiotikum-rezisztencia mint globális jelenség

Az antibiotikumokkal szemben ellenálló baktériumok okozta súlyos fertőzések terjedése az emberiség jövőjét fenyegető legnyugtalanítóbb jelenségek körébe emelkedett a XXI. század elején [1]. Háttérének és ellenszereinek kutatása egyidős az antibiotikumok használatával, napjainkra az ezzel foglalkozó közleményekben jelentős ismeretanyag gyűlt össze. A laikus közvélemény, a sajtó és a döntéshozók ugyanakkor kevésbé informáltak a kérdésben. Figyelmüket rendszerint csak egy-egy, járványról vagy halálesetről érkező – rendszerint jelentősen torzított – híradás ragadja meg. A kutatók és a betegellátásban érintett szakemberek közösségének felelőssége, hogy az antibiotikum-rezisztencia problémakörével kapcsolatban higgadt, megalapozott és szakszerű álláspontot alakítson ki, és azt érthető formában, minden lehetséges eszközzel közvetítse a társadalom egésze felé. Ennek tükrében vizsgáljunk meg néhány – szakemberek körében is pontatlanul elterjedt – megállapítást!

Az antibiotikum-rezisztencia az antimikrobás szerek felfedezésének következménye. Téves állítás. Kanadai kutatók 30 000 éves, pleisztocénkori, fagyott üledékmintákban (permafroszt) béta-laktám-, tetraciklin- és glikopeptidrezisztenciát kódoló géneket mutattak ki [2]. A baktériumok évmilliók óta olyan környezetben küzdenek sikeresen a túlélésért, amely őket más mikrobák által szintetizált antibiotikumokkal, illetve antimikrobás hatású természetes vegyületekkel fenyegeti. Az ember által fejlesztett, szintetikus fertőzésellenes gyógyszerek mindössze szelektív és indukciós hatásukkal befolyásolják a történéseket.

A jelentős mértékű rezisztencia azért alakult ki, mert az orvosok és betegek szükségtelenül és felelőtlenül alkalmazták az antibiotikumokat. Nem teljesen felel meg a

valóságnak. Az említett szelektív nyomás számos tényező eredője:

- Antimikrobás szerek indokolt és mértéktartó adagolása emberi infekciók megelőzése és kezelése céljából, sajnos, szintén növeli a rezisztenciát.
- Az állategészségügyben és a növénytermesztésben történő profilaktikus, terápiás vagy hozamnövelő célú felhasználásuk ugyancsak jelentős tényező.
- A (gyógyszer)ipari melléktermékek, kommunális és egészségügyi hulladékok, kezeletlen szennyvizek okozta környezetszennyezés nagymértékben segíti a rezisztens törzsek elterjedését [3].

Ha sikerülne az antibiotikumok felhasználását korlátozni, meg lehetne szüntetni a rezisztens baktériumok okozta egészségügyi kockázatot. Sajnos, nem valószínű. A rezisztenciát kódoló régi és új genetikai információk hatalmas globális adatbázisként működnek. Elemeik horizontálisan és vertikálisan terjednek, újra indukálhatók, így az antibiotikumok iránti érzékenység javulása térben és időben átmeneti jelenségnek tekintendő [3].

A túlélést szolgáló eszköztár Gram-negatív baktériumokban

Jóllehet, az antibiotikum-éra elmúlt hét évtizede során egyre több problémát okoztak a rezisztens Gram-pozitív specíesek (például meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* [MRSA], vancomycinrezisztens *Enterococcus* spp. [VRE]), a gyógyszerfejlesztés és a klinikai orvoslás számára kezdettől fogva ennél is komolyabb kihívást jelent a Gram-negatív baktériumok antibiotikumokkal szembeni ellenálló képessége. Az okozott fertőzések gyakran kórházi környezetben alakulnak ki, társbetegségekkel terhelt személyeket érintenek és rendszerint súlyos lefolyásúak, többek között a lipopoliszacharidok (LPS) okozta septicus sokk kialakulásának lehetősége miatt. Ez az LPS egyszersmind alkotórésze annak a külső sejtmembránnak is, amely számos antibiotikum számára átjárhatatlan, természetes rezisztenciát biztosítva az adott kórokozó számára. A természetes (eleve fennálló, „veleszületett”) rezisztencia további mechanizmusai lehetnek a célstruktúra hiánya, illetve egyes, eleve meglévő, efflux-mechanizmusok (sejtpumpák) jelenléte [4].

A Gram-negatív baktériumok, különösen a *Pseudomonas aeruginosa*, kiemelkedő mértékben képesek alkalmazkodni a kedvezőtlen környezeti hatásokhoz (adaptív rezisztencia). A *P. aeruginosa* nagyméretű genomjából számos, különböző, a sejt túlélését elősegítő program átírására kerülhet sor. A vasforrások biztosítása, biofilmmel és a lassan szaporodó, perzisztáló utódsejtek képzése érdekében több alternatív út áll rendelkezésre [4].

Az antiinfektív terápia sikerét – a felsoroltakon túl – legnagyobb mértékben a szerzett rezisztencia mechanizmusai veszélyeztetik. Idetartozik a béta-laktám vegyületeket bontó (béta-laktamáz) vagy más antibiotikumok – főleg aminoglikozidok – szerkezetét módosító (transz-

feráz) enzimek termelése, a gyógyszermolekulák eltávolítására alkalmas transzporterek aktiválódása, a membránpermeabilitás csökkentése a külső pórusok számának redukciója révén, továbbá egyes célstruktúrák (például DNS-giráz) szerkezetének módosítása [4, 5]. Az ismertté váló béta-laktamáz enzimek száma egyre nő, jelenleg meghaladja a 2600-at [6]. Besorolásuk többfajta rendszer szerint történhet, genetikai tulajdonságaik összetettek. Klinikai szempontból figyelmet érdemelnek a penicillineket és cephalosporinokat bontani képes széles spektrumú (ESBL) és az indukálható AmpC enzimescsoportok, továbbá a karbapenemrezisztenciáért felelős KPC, OXA, VIM és NDM altípusok [4, 7, 8]. A rezisztenciát kódoló gén egyes esetekben kromoszomális elhelyezkedésű, transzkripciója az antibiotikum-szubsztrát jelenlétében fokozódhat. Máskor az információ mobilis elemekben helyezkedik el, így a baktériumok között átadhatóvá válik.

Klinikai jelentőség, kockázati csoportok, prognózis

Az ezredforduló táján végzett, a nosocomialis véráraminfekciók epidemiológiáját vizsgáló, reprezentatív felmérések még a Gram-pozitív speciestek dominanciáját igazolták. Egy egyesült államokbeli tanulmányban az összes bacteraemia 65%-át okozták Gram-pozitív törzsek, intenzív osztályos betegek körében pedig a négy leggyakoribb kórokozó közül három Gram-pozitív baktérium volt (az összes eset 62,5%-a) [9]. Napjainkra úgy tűnik, hogy a Gram-negatívok ismét tért nyernek, így az általuk okozott súlyos infekciók gyakrabban fordulnak elő az intenzív osztályokon, a csökkent immunitású betegeket ápoló egységekben, de prevalenciájuk növekszik a belgyógyászati részlegeken is [10]. E fertőzések hátterében szokványos érzékenységgű és rezisztens törzsek egyaránt állhatnak. Utóbbiak kóroki szerepét jellegzetes hajlamosító tényezők megléte esetén kell feltételeznünk (1. táblázat) [11, 12]. Egy francia, intenzív osztályokon végzett tanulmány szerint a légúti infekciókkal összefüggő bacteraemiák 56%-át, míg a húgyúti eredetű véráramfertőzések 74%-át Gram-negatív speciestek okozták. A halálos kimenetel kockázata akkor bizonyult a legmagasabbnak, ha a kórokozó fermentáló bélbaktérium volt és a beteg nem részesült adekvát antibiotikum-terápiában (HR: 4,31 [2,21–8,43], $p < 0,0001$) [13]. Egy európai, multicentrikus felmérés szerint, amelyben 1156, intenzív osztályon ápolott beteg adatait elemezték, a véráraminfekciók 58,3%-át Gram-negatív, míg 32,8%-át Gram-pozitív baktériumok okozták. Az izolátumokat a szerzők rezisztenciakategóriákba sorolták. Általános definíciók szerint multidrogrezisztens (MDR) az a baktérium, amely három vagy több antibiotikum-csoport közül legalább egyre nem érzékeny. Extenzív rezisztenciáról (XDR) akkor beszélhetünk, ha a species csak egy vagy két antiinfektív szerre érzékeny. Pándrogrezisztens (PDR) pedig az a törzs, amely valamennyi vizsgált szer-

1. táblázat | Multirezisztens Gram-negatív infekciókra hajlamosító kockázati tényezők [11, 12]

Kórházi járvány vagy rezisztens törzsek halmozott előfordulása (az izolátumok >20%-a rezisztens)
Megelőző kolonizáció vagy infekció multirezisztens baktériummal
A megelőző 30 napban alkalmazott antibiotikum (különösen, de nem kizárólag fluorokinolon vagy harmadik generációs cephalosporin) terápia
Intenzív osztályos kezelés
Gépi lélegeztetés
Intravasculáris vagy húgyúti eszközök alkalmazása
Ismételt vagy tartós kórházi tartózkodás
Műtétek, invazív, eszközös beavatkozások a megelőző 30 nap során
Súlyos társbetegségek
Időskor
Immunszupprimált állapot

rel szemben ellenállónak mutatkozik. A definíciókat, vagyis az egyes törzsek és antibiotikumok viszonyrendszerét nemzetközi konszenzusközlemény tartalmazza [14]. A fenti felmérésben ennek megfelelően az intenzív osztályon izolált Gram-negatív speciestek 57%-a MDR, 35%-a XDR és 0,7% PDR kategóriába tartozott. Az arányok különösen kedvezőtlennek bizonyultak *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. és *Pseudomonas* spp. esetében (XDR: 71, 49, illetve 27%). Az antibiotikum-rezisztencia jelentősen hozzájárult a 28 napos halálozás növekedéséhez (42, illetve 30%, $p < 0,0001$) [15]. Hasonló helyzetről számolnak be szerzők csökkent immunitású, neutropeniás betegek körében is [16].

A 2015-ben kiadott európai surveillance jelentésben (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC], European Antimicrobial Resistance Surveillance Network [EARS-Net]) a hazai *P. aeruginosa*-izolátumok 35,8%-a (32–39), az *Acinetobacter* spp. törzseknek pedig 68,1%-a (64–72) volt karbapenemrezisztens. *E. coli*, valamint *Klebsiella* spp. vonatkozásában a harmadik generációs cephalosporinokkal szembeni kimutatható rezisztencia aránya 16,7 (15–18), illetve 36,7%-nak (33–40) bizonyult. Karbapenemrezisztens *Enterobacteriaceae* gyakorlatilag nem volt kimutatható (0–0,1%) [17]. A *P. aeruginosa* és *Acinetobacter* spp. rezisztenciájának jelentős növekedése a klinikai gyakorlatban is tetten érhető [18].

Elmondhatjuk tehát, hogy a kórházi fertőzéseket okozó Gram-negatív baktériumok kóroki szerepe ismét előtérbe kerül. A multirezisztens speciestek aránya nő és ezzel együtt növekszik az érintett betegek halálozási aránya is. A kedvezőtlenebb túlélés hátterében azonban nem a rezisztens kórokozók fokozott virulenciája áll. A rezisztenciagének működtetése sok esetben inkább mérsékeli a megbetegítőképeséget. A fatális kimenetel okaként a súlyos alapbetegséget, illetve az elmaradó vagy megkésett, adekvát antibiotikum-kezelést nevezhetjük meg [13].

Lehetséges kiút: új antibiotikumok fejlesztése

A csökkent antibiotikum-érzékenységű baktériumok elterjedéséből adódó problémákat tovább súlyosbította az a tény, hogy az ezredfordulóra lényegesen csökkent a forgalomba kerülő antiinfektív gyógyszerek száma, illetve az ipar érdeklődése is elfordulni látszott ilyen molekulák fejlesztése felől. Ebben a helyzetben az Amerikai Infektológiai Társaság (IDSA) állásfoglalást bocsátott ki 2010-ben, amelyben 2020-ra tíz új antibiotikum kifejlesztését szorgalmazta [19]. A kezdeményezést számos helyi és nemzetközi szakmai társaság, illetve kormányzati szereplő is támogatta. Az azóta eltelt évek során valóban megfigyelhető volt bizonyos elmozdulás az antibiotikum-fejlesztésben, sajátos módon az új szerek többsége azonban a Gram-pozitív specierekre ható csoportok potenciálját erősítette [20]. Az új cephalosporinok, oxazolidinonok és lipoglikopeptidek valóban bővítették a terápiás palettát, de nem jelentettek megoldást a rezisztens Gram-negatív törzsek okozta infekciók területén. Itt csak a legutóbbi években tapasztalható bizonyos előrehaladás (2. táblázat) [21].

Az alábbiakban az Európai Gyógyszerhatóság (EMA) forgalomba hozatali engedélyével rendelkező két új béta-laktám-béta-laktamáz kombináció klinikai jelentőségét ismertetjük.

Ceftolozán-tazobaktám

Hazai forgalomban is hozzáférhető a ceftolozán-tazobaktám, amely egy új cephalosporin és egy már ismert béta-laktamáz-gátló kombinációja. A szer hatékonyságát randomizált, multicentrikus, kettős vak tanulmányban vizsgálták, komplikált intraabdominalis infekcióban szenvedő betegek körében [22]. A betegek egyik csoportja ceftolozán-tazobaktámot ($3 \times 1,5$ g/nap) és metronidazolt (3×500 mg/nap), a másik csoport meropenemet (3×1 g/nap) kapott. A vizsgált személyek többsége mindkét ágban appendicitisszel, illetve epeúti infekcióval összefüggő szövődmények miatt került beavatkozásra. A modified intent-to-treat (mITT) csoportban a sikeres kezelés aránya 83,6, illetve 96%, a mikrobiológiailag értékelhető betegek körében (ME) ez az arány 88, illetve 95,8%-nak bizonyult. A ceftolozán-tazobaktám az *E. coli* okozta infekciók 89,5%-ában, *K. pneumoniae*-, valamint *P. aeruginosa*-fertőzésekben pedig 100%-ban bizonyult hatékonynak. A biztonságosságra vonatkozó elemzés nem talált különbséget a két kezelési ág betegeiben. A tanulmányban vizsgált kisszámú beteg (82, illetve 38 személy a két ágban) miatt a szerzők mindössze azt a következtetést vonták le, hogy a szer ígéretes lehet a hasúri infekciók terápiájában. A vizsgálatot a későbbiekben karonként 389, illetve 417 beteg bevonásával megismételték [23]. Itt – a fentiek szerint értékelve – a sikeres terápiák aránya 83 vs. 87,3%, illetve 94,2 vs. 94,7% volt, amely statisztikai szempontból már

2. táblázat | Rezisztens Gram-negatív baktériumokra ható néhány új antibiotikum [21]

Vegyület	Antimikrobás hatásspektrum	Klinikai evidenciák
Ceftolozán-tazobaktám	ESBL, AmpC-termelő Gram-negatívok. Karbapenemáz-termelők nem. <i>P. aeruginosa</i> , beleértve effluxpumpa vagy porinvesztés miatt kialakult rezisztenciát is	Komplikált húgyúti infekciók. Komplikált hasúri infekciók (metronidazollal). Nosocomialis pneumonia klinikai vizsgálata folyamatban
Ceftazidim-avibaktám	ESBL, AmpC, KPC, OXA-48-termelő specierek. Metallo-béta-laktamáz-termelők nem	Komplikált húgyúti infekciók. Komplikált hasúri infekciók (metronidazollal). Kórházban (beleértve a gépi lélegeztetés kapcsán) kialakuló pneumonia
Ceftarolin-foszamil-avibaktám	ESBL, KPC-termelő <i>Klebsiella</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. és <i>Pseudomonas</i> spp. nem	Klinikai vizsgálatok folynak komplikált húgyúti infekcióban
Aztreonám-avibaktám	Karbapenemáztermelő <i>Klebsiella</i> spp. és <i>Pseudomonas</i> spp.	Fázis 1 vizsgálatban
Imipenem/cilasztatin-relebaktám	AmpC, ESBL, KPC-termelő Gram-negatívok. Metallo-béta-laktamáz-termelők nem	Klinikai vizsgálatokat végeztek komplikált húgyúti és hasúri infekcióban
Meropenem-vaborbaktám	KPC-termelő bélbaktériumok	Klinikai vizsgálatok folynak komplikált húgyúti, súlyos légúti és véráram-infekcióban
Plazomicin (aminoglikozid)	ESBL, AmpC, karbapenemáztermelő, illetve más aminoglikozidokra rezisztens Gram-negatívok. <i>Proteus</i> spp. nem	Klinikai vizsgálatok folynak komplikált húgyúti és karbapenemrezisztens bélbaktériumok okozta véráram-infekcióban
Eravaciklin (tetraciklin)	ESBL és karbapenemáztermelő Gram-negatívok, egyes <i>Acinetobacter baumannii</i> törzsek. <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> nem	Klinikai vizsgálatok folynak komplikált hasúri és húgyúti infekcióban

bizonyította a ceftolozán-tazobaktám noninferioritását. A gyógyszer alkalmazhatóságát tanulmányozták még szövődményes húgyúti fertőzésben, beleértve a pyelonephritist is [24]. A randomizált, kettős vak, hármass fázisú klinikai vizsgálatban 398 beteg részesült ceftolozán-tazobaktám (3 × 1,5 g/nap) kezelésben, míg 402 beteg levofloxacin (750 mg/nap iv.) kezeltek. A bevont személyek több mint 80%-a pyelonephritisben szenvedett. Az elsődleges végpont szerinti gyógyulási arány 76,9, illetve 68,4% volt, amely a vizsgálati szer szuperioritását bizonyította a levofloxacinhoz képest. A nem súlyos mellékhatások 5,8, illetve 4,9%-os gyakorisággal fejfájás, valamint 11, illetve 16,4%-os gyakorisággal gyomor-bél rendszeri panaszok formájában jelentkeztek. A szerzők megjegyezték, hogy a fluorokinolonok mind kevésbé alkalmasak a komplikált húgyúti infekciók kezelésére. Nosocomialis alsó légúti infekciók ceftolozán-tazobaktám terápiáját illetően a vizsgálatok értékelése folyamatban van. Itt vélhetően nagyobb dózisok alkalmazása válik szükségessé [25]. Beszámoltak sikeres klinikai tapasztalatokról rezisztens *P. aeruginosa* okozta különféle súlyos infekciók mentő kezelésében [26].

Ceftazidim-avibaktám

A szerrel kapcsolatos első klinikai tanulmányt komplikált húgyúti infekcióban szenvedő betegek körében végezték [27]. A vizsgálat során 27 beteg kapott ceftazidim-avibaktámot, míg 35 személy imipenemterápiában részesült. Mivel a hatékony kezelések aránya 70,4, illetve 71,4% volt, a két terápiás módozatot hasonló hatékonyságúnak minősítették. Egy másik multicentrikus vizsgálatba ceftazidimrezisztens *Enterobacteriaceae* vagy *P. aeruginosa* okozta húgyúti vagy abdominalis infekcióban szenvedő betegeket választottak be [28]. A vizsgálati személyek 3 × 2500 mg ceftazidim-avibaktámot kaptak infúzióban, az összehasonlító kar betegeit a legjobb elérhető hagyományos terápiával (96%-ban karbapenem antibiotikumokkal) kezelték. A hatékony kezelések aránya mindkét ágban 91% volt, és a mellékhatások tekintetében sem találtak szignifikáns különbséget. Így komplikált húgyúti infekciókban fejfájás 1, illetve 7%-ban, gyomor-bél rendszeri panasz 8, illetve 18%-ban jelentkezett. A ceftazidim-avibaktámot is vizsgálták szövődményes intraabdominalis infekciókban [29]. A randomizált, kettős vak, kettes fázisú vizsgálatban ceftazidim-avibaktám + metronidazol, illetve meropenem hatékonyságát vetették össze. Az elsődleges végpont a mikrobiológiailag értékelhető betegek gyógyulási aránya volt. Ez az érték 91,2%-nak (62/68 beteg), illetve 93,4%-nak (71/76 beteg) bizonyult. A tanulmány statisztikai ereje noninferioritás megállapítását nem tette lehetővé. Ennek bizonyítására egy karonként több mint 400 beteg bevonásával végzett klinikai kutatásban került sor [30]. A nosocomialis és gépi lélegeztetéssel összefüggő pneumonia kezelésében a ceftazidim-avibaktám és a meropenemterápia eredményességét vizsgálták randomizált multicentrikus

tanulmányban. Az első eredményeket a 2017. évi European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) kongresszuson adták közre, előadás formájában [31]. A klinikailag értékelhető betegek körében a sikeres terápiák 77,4 és 78,1%-os aránya noninferioritást igazolt.

Új béta-laktám + béta-laktamáz-gátló kombinációk helye a klinikumban

Valamennyi gyógyszer pályafutása a regisztrációhoz szükséges tudományos vizsgálatokkal kezdődik, gyakorlati alkalmazhatóságukat azonban a klinikai igények és lehetőségek szabják meg. Mint láttuk, a két új szer bevezetése kapcsán hasonló infekciós kórképek ellátását célozták meg. Ugyanakkor antimikrobás hatásspektrumukat tekintve felfedezhetünk bizonyos különbségeket abban a tekintetben, hogy mely rezisztenciamechanizmusok esetében jelent előnyt egyikük vagy másikuk alkalmazása. A mindennapi gyakorlatban a béta-laktamáz-termelés típusának pontos meghatározása, a porinvesztés vagy transzporteraktiválódás felismerése azonban nem vagy csak ritkán történik meg. Az ezt bizonyító vizsgálatok ma még referencialaborok hatáskörébe tartoznak, forrás- és időigényesek lehetnek. Ebben a helyzetben az új szerek direkt *in vitro* rezisztenciavizsgálata jelenti a megoldást, amely egyben a célzott antibiotikum-terápia alapját is képezi. Általánosságban annyit mondhatunk el, hogy az ESBL-termelő bélbaktériumokkal szemben mindkét szer egyaránt hatékony, a ceftazidim-avibaktám MIC-értékei alacsonyabbak [32]. Hasonlóképp jelentős *Pseudomonas*-ellenes hatásuk is, jóllehet, rezisztenciamechanizmustól függően más-más klónokkal szemben jelenthetnek terápiás megoldást. *In vitro* vizsgálatokban itt a ceftolozán-tazobaktám MIC-értékei kedvezőbbek [32]. A ceftazidim-avibaktám KPC-termelő törzsekkel szembeni hatékonysága jelenleg kevésbé aknázható ki házában, jogos azonban a feltételezés, hogy ezeknek a problémabaktériumoknak a behurcolása endémiás országokból bekövetkezhet. Multirezisztens *A. baumannii*-val szemben egyik vegyület sem aktív. A már megállapított indikációkban a két gyógyszer-kombinációnak helye lehet az empirikus terápiában is. Figyelemmel kell azonban lenni arra, hogy a túl széles körű használat az antibiotikumok potenciáljának devalválódásához, egyszerűbben fogalmazva, hatékonyságvesztéshez és rezisztencia kialakulásához vezet. Egyes osztályok, intézmények szempontjából sajátos helyzetet teremtenek a multirezisztens Gram-negatív törzsek okozta kórházi esethalmozódások és járványok. Itt – epidemiológia okból – jó eséllyel felfedhetők a járványt okozó klón biológiai tulajdonságai, beleértve annak rezisztenciamechanizmusát is. Hasonló helyzetekben a kötelező kórházhygiénés és infekciókontroll-intézkedéseken túl, szükség lehet az új antibiotikumok szélesebb körű, akár empirikus alkalmazására is.

Új támadáspontú antiinfektív vegyületek

Új hatásmechanizmusú szerek után kutatva számos lehetőség merül fel a Gram-negatív baktériumok elleni küzdelemben is. Így, többek között, ígéretesnek tűnnek a természetes védelmi molekulák analógjai (peptidomimetikumok), a baktériumok által a vetélytársak ellen termelt anyagok (bakteriocinek), a *quorum sensing* inhibitorok és endolizinek. Az antimikrobás vegyületek hatását kiegészítheti az immunterápia egyidejű alkalmazása [33].

Infekciókontroll és az antiinfektív szerek szabályozott alkalmazása (antimikrobiális stewardship)

Jóllehet, a bevezetőben leírtak alapján az antibiotikum-rezisztencia jelensége szükségszerűnek, egyben sorsszerűnek és elkerülhetetlennek látszik, ez nem jelenti azt, hogy az egészségügyi ellátórendszer, illetve a társadalmat ne terhelné felelősség a folyamat lassítását illetően. Az ezzel kapcsolatos tevékenység két fő pilléren nyugszik. Egyrészt megpróbálja mérsékelni a rezisztens kórokozók tovaterjedését, másrészt törekszik az antibiotikum-használat okozta szelekciós nyomás minimalizálására.

A multirezisztens mikrobákkal kolonizált vagy fertőzött személyek felkutatása, izolálása, a higiénés szabályok oktatása, betartása és betartatása az infekciókontroll-tevékenység legfontosabb feladatai közé tartozik [34]. A rendszer hatékony működése teszi lehetővé az esetleges kórházi járványok felismerését, felszámolását és intézményen belül, illetve regionálisan és országosan a tovaterjedés megakadályozását.

Az infekciókontroll-intézkedések önmagukban nem képesek fékezni a rezisztenciahelyzet súlyosbodását. Az antibiotikum-felhasználás nem egyetlen oka ugyan az ellenálló mikrobák megjelenésének, elterjedésükben azonban számottevő szerepet játszik azáltal, hogy az ellenálló törzseket túlélési előnyhöz juttatja. A felelősségteljes és észszerű antibiotikum-alkalmazással kapcsolatos tevékenység (antimikrobiális stewardship) szabályozza, hogy a fertőzésellenes szerek megfelelő indikációkban, hatástartományban, adagolásban és ideig kerüljenek felhasználásra [35]. Az epidemiológiában tapasztalható jelenségek kihatással vannak az antibiotikum-használat gyakorlatára. Ha pedig valamely vegyület alkalmazása előtérbe kerül, ennek további – rendszerint kedvezőtlen – epidemiológiai következményei lesznek. A jelenséget az alábbi példa segítségével szemléltethetjük: A széles spektrumú béta-laktamázokat (ESBL) termelő Gram-negatív baktériumok térnyerése következtében mind nagyobb arányban kell karbapenem antibiotikumokat alkalmazni. Ezek széles körű használata elősegíti a karbapenemrezisztens, sőt a számos más antibiotikummal szemben is ellenálló (XDR) speciestek elterjedését. A fent említett bétalaktám + béta-laktamáz-gátló kombinációk bevezetésének egyik

potenciális előnye lehet az is, hogy használatukkal kiválthatóvá válik a jelenleg igen gyakran alkalmazott karbapenemterápia.

Anyagi támogatás: A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html [accessed July 15, 2017].
- [2] D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477: 457–461.
- [3] Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74: 417–433.
- [4] Arzanlou M, Chai WC, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem.* 2017; 61: 49–59.
- [5] Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsue LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 78: 3–13.
- [6] <http://www.bldb.eu/> [accessed: July 15, 2017].
- [7] Curcio D. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: Are you ready for the challenge? *Curr Clin Pharmacol.* 2014; 9: 27–38.
- [8] Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, et al. Antimicrobial resistance in hospital-acquired Gram-negative bacterial infections. *Chest* 2015; 147: 1413–1421.
- [9] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 309–317.
- [10] Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1284–1289.
- [11] Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence* 2016; 7: 267–279.
- [12] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826–1835.
- [13] Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaid W, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect.* 2017; 74: 131–141.
- [14] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268–281.
- [15] Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infec-

- tions in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012; 38:1930–1945.
- [16] Marín M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 583–590.
- [17] Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. www.ecdc.europa.eu
- [18] Szücs O, Kristóf K, Darvas K, et al. Changes in the incidence of multiresistant pathogens and its consequences in intensive care unit. [Multirezisztens kórokozók gyakoriságának változása és ennek vonatkozásai az intenzív osztályon.] *Orv Hetil.* 2011; 152: 1486–1491. [Hungarian]
- [19] Infectious Diseases Society of America. The 10 × '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 1081–1083.
- [20] Theuretzbacher U. Resistance drives antibacterial drug development. *Curr Opin Pharmacol.* 2011; 11: 433–438.
- [21] Bassetti M, Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 402–411.
- [22] Lucasti C, Hershberger E, Miller B, et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 5350–5357.
- [23] Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for infections in an complicated intra-abdominal era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1462–1471.
- [24] Wagenlehner FM, Umeh O, Steenberg J, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385: 1949–1956.
- [25] Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, et al. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56: 56–66.
- [26] Dinh A, Wyplosz B, Kernéis S, et al. Use of ceftolozane/tazobactam as salvage therapy for infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 782–783.
- [27] Vazquez JA, González Patzán LD, Stricklin D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28: 1921–1931.
- [28] Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 661–673.
- [29] Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1183–1192.
- [30] Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 1380–1389.
- [31] Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Phase 3, randomized, multicentre study of ceftazidime-avibactam versus meropenem in adults with nosocomial pneumonia including ventilator-associated pneumonia (REPROVE). Abstracts of the 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna, Austria, 22–25 April 2017. No OS0603.
- [32] Alatoon A, Elsayed H, Lawlor K, et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Infect Dis.* 2017; 62: 39–43.
- [33] Taneja N, Kaur H. Insights into newer antimicrobial agents against Gram-negative bacteria. *Microbiol Insights* 2016; 9: 9–19.
- [34] National Center for Epidemiology. Guidelines on prevention of infections caused by multiresistant pathogens. 04.18.2016. [Országos Epidemiológiai Központ. Módszertani levél a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések megelőzéséről. 2016. 04. 18.] <http://oek.hu/oek.web> [Hungarian]
- [35] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: e51–e77.

(Sinkó János dr.,
Budapest, Albert F. u. 5–7., 1097
e-mail: janos.sinko@eszszk.hu)

A Magyar Táplálkozástudományi Társaság
2017. évi Vándorgyűlését és egyben vezetőségválasztását
2017. október 12–14. között tartja Siófokon, a Panoráma Hotelben.
Részletek a honlapon: www.mttt.hu