

A kinolon-rezisztencia változása a tudatos és az esetleges antibiotikum-politika mellett



Dr. Füzi Miklós, PhD, Dokt. Habil.
Semmelweis Egyetem, Budapest

**Centripetális erők – A SE ETK
Epidemiológiai tanszék VII.
infekciókontroll munkanapja
2019. május 7.**

A multirezisztens patogének által okozott fertőzések hatalmas problémát jelentenek világszerte

- A WHO 2013-as állásfoglalásában felhívta a figyelmet az antibiotikum rezisztencia terjedésére és ennek veszélyeire a betegellátásban

www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf)

A legsúlyosabb következmény a halálos kimenetelű infekció

- Az Egyesült Államokban évente 99.000 beteg hal meg nosocomiális fertőzésben – amelyeket döntő részben multirezisztens patogének okoznak

Golkar et al. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:129–136.



Amennyiben csökkenteni tudjuk az antibiotikum rezisztencia mértékét, a halálozás arány is csökkenni fog

Az antibiotikum rezisztencia széleskörű elterjedéséért nagymértékben az ún. „szuperbaktériumok” felelősek

- A „szuperbaktériumok” az egyes kórokozók multirezisztens, egymással rokonságban álló olyan csoportjai (klónjai), amelyek a világ számos táján elterjedtek
- Multirezisztens **E. coli** – kórházi osztályokon az egész világon egyetlen klón (ST131) terjedt el
- Methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (**MRSA**) – az egész világon négy „kórházi klón” dominál
- Multirezisztens **Acinetobacter baumannii** – két klón
- Multirezisztens **Klebsiella pneumoniae** – néhány klón
- Multirezisztens **Clostridium difficile** – néhány klón

A „szuperbaktériumok” (klónok) az utolsó három évtized folyamán jelentek meg világszerte

- Mi válthatta ki a „szuperbaktériumok” megjelenését?
- Több éves kutatási eredményeink azt mutatják, hogy a fluorokinolon típusú antibiotikumok túlzott használata
- Eredményeinket számos nagy nyugati laboratórium megerősítette

Methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus (MRSA)

- Jól ismert, hogy a CA-MRSA klónok száma magasabb, mint a MRSA klónoké
- A CA-MRSA törzsek érzékenyebbek antibiotikumokkal szemben, mint a HA-MRSA izolátumok
- Igen ritkán fordul elő a CA-MRSA klónok kórházi környezetben történő elterjedése



**Valamilyen elsősorban kórházakban
használt antibiotikum felelős a nemzetközi
HA-MRSA klónok kisselektálásáért?**

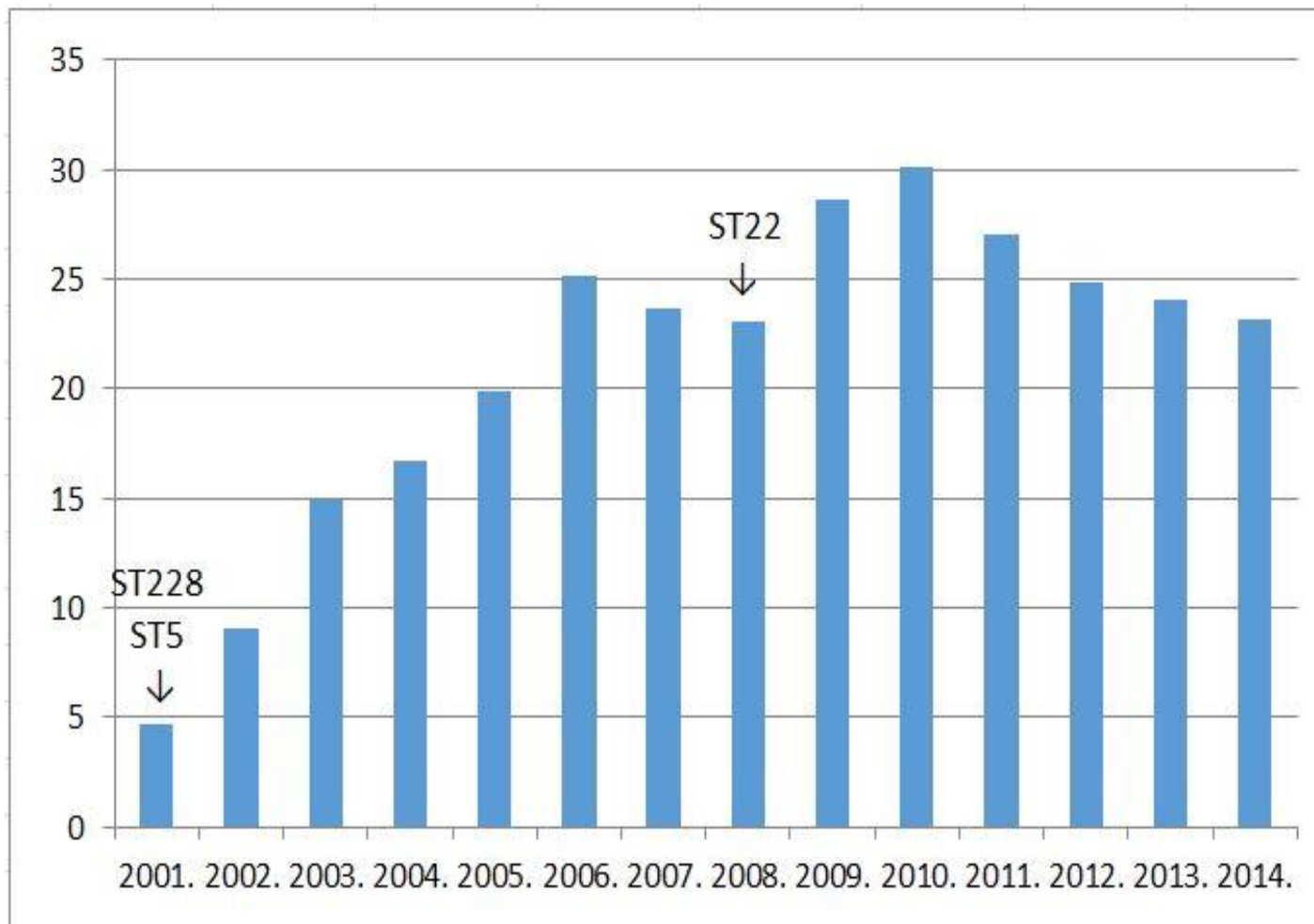
**Varying fitness cost
associated with resistance
to fluoroquinolones
governs clonal dynamic of
methicillin-resistant
Staphylococcus aureus**

Horváth A, Dobay O, Kardos
S, Ghidán Á, Tóth Á, Pászti J,
Ungvári E, Horváth P, Nagy
K, Zissman S, Füzi M

Eur J Clin Microbiol Infect
Dis. 2012, 31, 2029-36

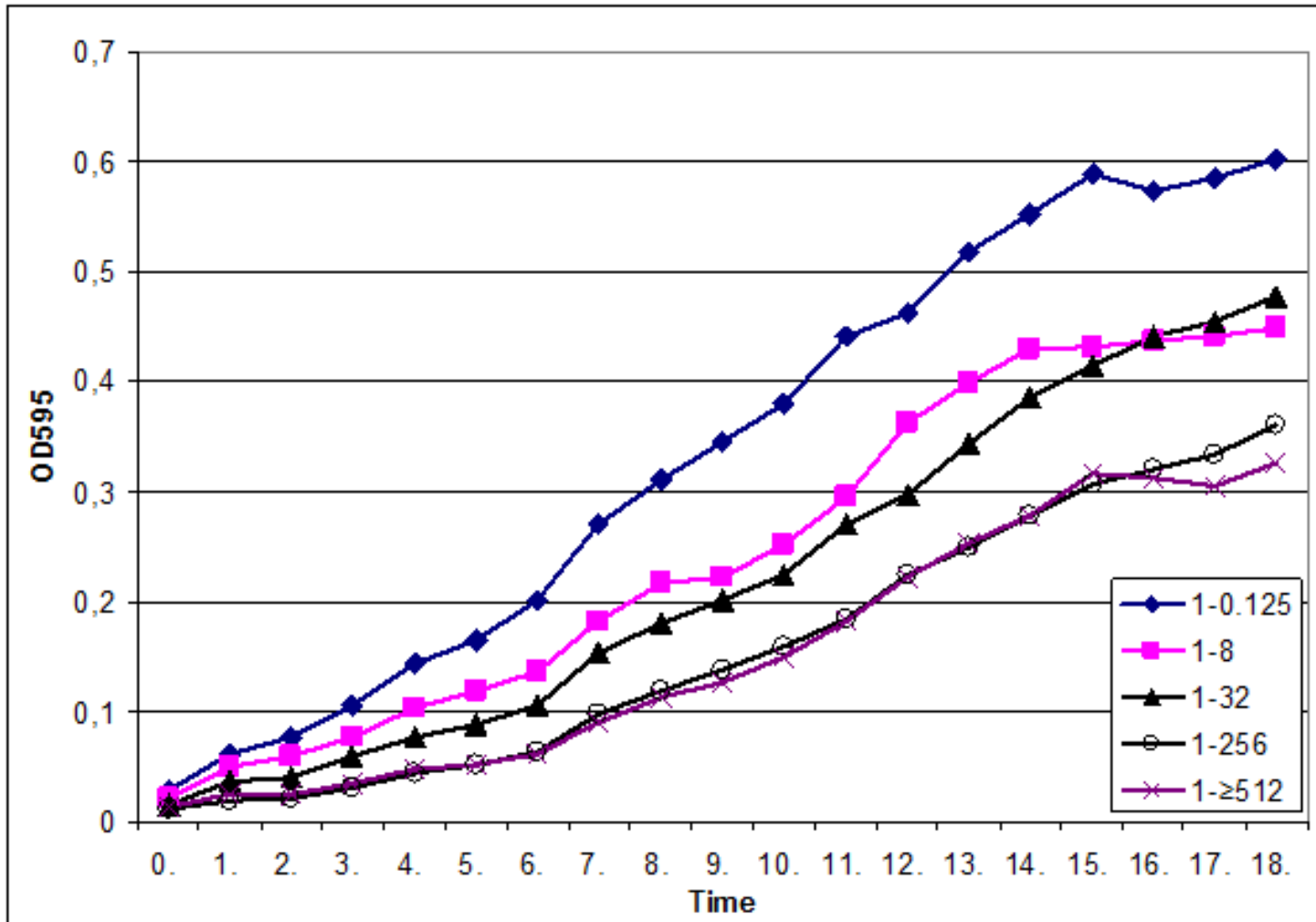
HA-MRSA előfordulása Magyarországon invazív mintákból izolált *S. aureus* törzsek között 2001-2014 (EARS-NET)

(www.oek.hu) (Front Microbiol. 2016;7:1017)



The growths rates of strain 1 - CA-MRSA ST8 – and its ciprofloxacin-resistant derivatives

Horváth et al.: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:2029-36



Különböző klónba tartozó fluorokinolon rezisztens MRSA törzsek szaporodási képességének összehasonlítása

Klón	Ciprofl. rez. (mg/L)	AUC
Közösségi		
ST8	256	23.7
ST80	256	33.5
ST30	128	18.6
Nagy klón		
ST22	256	52.4
ST5	64	52.4
ST228	128	39.4
Hungarian		
ST239	32	26.3

Clostridium difficile

A *C. difficile* egyes klónjai - ribotípus 027, 001, 106 és néhány további klón – széleskörben elterjedtek a világon és kiszorították a korábban előforduló kis klónokat

Area reviewed by Fuzi, M: *Frontiers in Microbiology* 2016, 7, 7132

Wasels et al.: Antimicrob. Agents Chemother.
2015, 59, 1794–1796

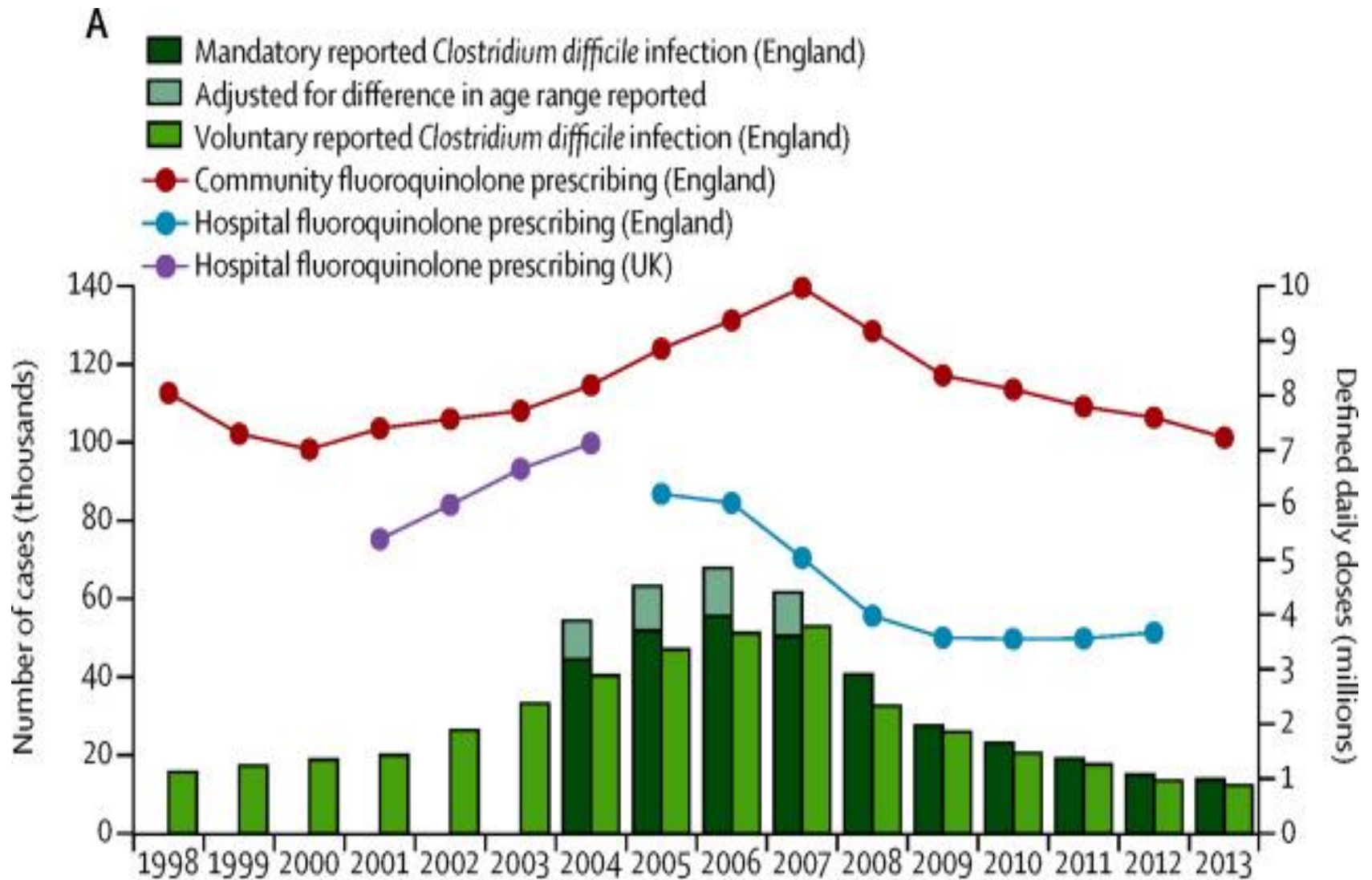
„Fluoroquinolone resistance does not impose a cost on the fitness of *Clostridium difficile* in vitro”

A valóságban a vizsgálat azt mutatja, hogy egy kismértékű életképesség csökkenés a nagy klónok esetében is bekövetkezik – az érzékenyekhez képest

- Az Egyesült Királyságban 2007-től kezdődően jelentősen csökkentették a fluorokinolon felhasználást a *C. difficile* fertőzések megelőzése érdekében
- A *C. difficile* infekciók száma drámaian csökkent
- Az invazív kórházi MRSA fertőzések száma igen jelentősen csökkent

Dingle et al.: Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study

Lancet 2017, 17, 411



Bejelentett *C. difficile* infekciók száma és MRSA arány invazív *S. aureus* fertőzésekből az Egyesült Királyságban 2008-2016

(<https://www.gov.uk/government/collections/clostridium-difficile-guidance-data-and-analysis>)

Év	<i>C. difficile</i> (eset)	Inv. <i>S. aur.</i> /MRSA (%)
2006		41,9
2007 ←		35,7
2008	49.517	30,7
2009	32.066	27,8
2010	25.604	21,7
2011	21.707	13,6
2012	18.022	14,0
2013	14.692	13,7
2014	13.362	11,3
2015	14.192	10,8

2007-től jelentősen csökkentették a fluorokinolon típusú antibiotikumok használatát

Wilcox et al., 2012: Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin. Infect. Dis.* 55, 1056–1063

Ribotype	2007–2008(%)	2008–2009(%)	2009–2010(%)
027*	55	36	21
106*	13	12	7
001 *	9	7	7
014/020a	3	5	8
015	2	5	6
002	3	6	6
078	2	4	5
005	2	3	4
023	1	3	3
016	2	3	2
Others	11	17	29

*Major clones

ESBL-termelő Klebsiella pneumoniae

Klonváltás ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* esetében Magyarországon 2004-2005-ben:

- **Három nagy nemzetközi klón jelenik meg (ST11, ST15, ST147)**
- **Mindegyik CTX-M-15 ESBL-t termel**
- **A felnőtt intenzív osztályokon terjednek el**
- **Megszűnik a korábbi poliklonális állapot**

Fitness cost associated with resistance to fluoroquinolones is diverse across clones of *Klebsiella pneumoniae* and may select for CTX-M-15 type extended-spectrum β -lactamase

Tóth A, Kocsis B, Damjanova I, Kristóf K, Jánvári L, Pászti J, Csercsik R, Topf J, Szabó D, Hamar P, Nagy K, Füzi M.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:837-43.

ESBL-ermelő E. coli

Johnson et al.: Intensity and Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance within the H30 and H30Rx Subclones of Escherichia coli Sequence Type 131 Compared with Other Fluoroquinolone-Resistant E. coli

Antimicrob Agents Chemother. 2015, 59, 4471-80

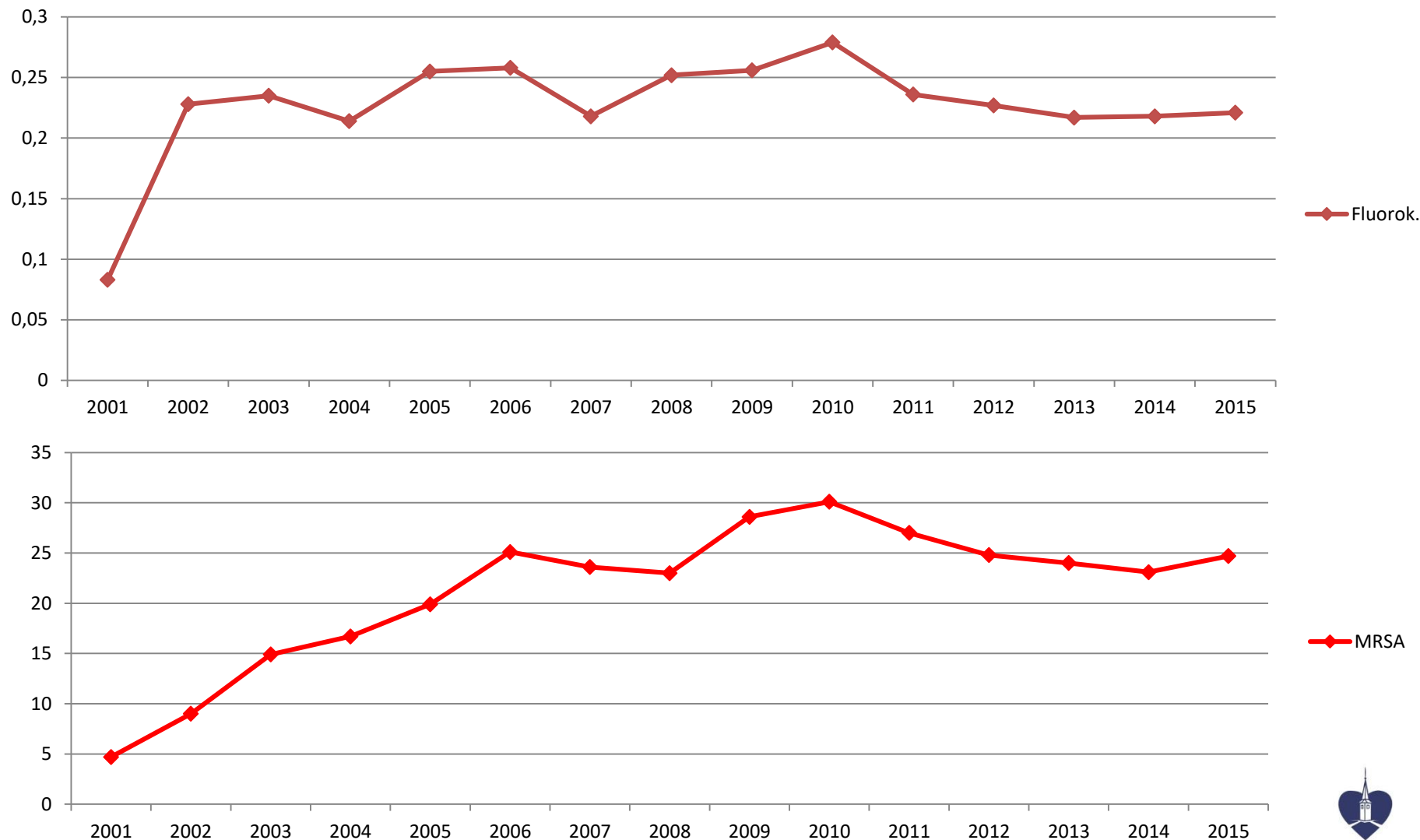
A globális ST131 ESBL-termelő E. coli klón multirezisztens variánsának elterjedését a magas fluorokinolon rezisztencia mellett bekövetkező minimális életképesség csökkenés tette lehetővé

A hazai fluorokinolon fogyasztás és a kórházi MRSA előfordulásának kapcsolata

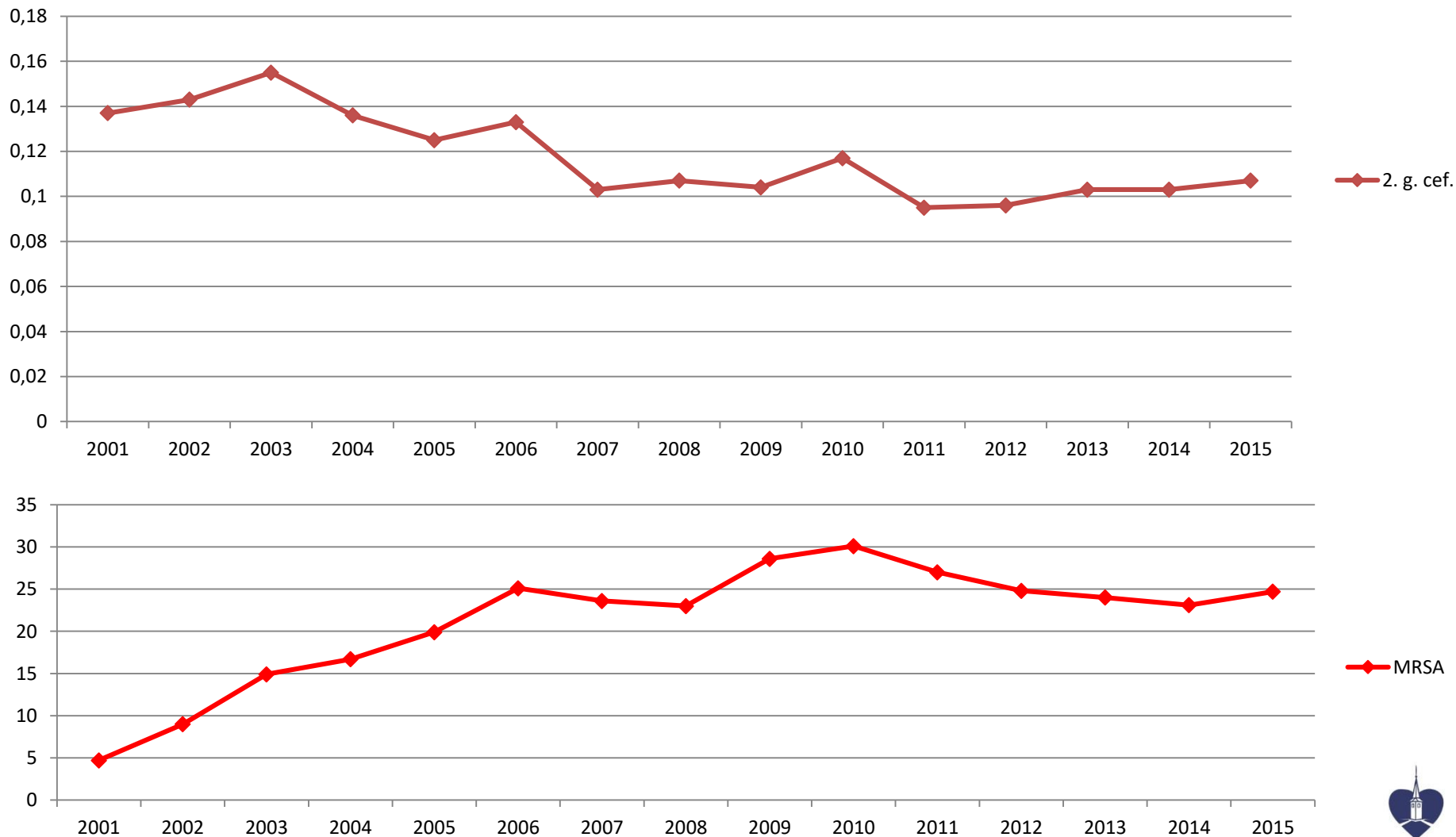
Fluorokinolon fogyasztás (DDD/1000 lakos/év) (ESAC-NET)

MRSA előfordulás invazív *S. aureus* fertőzésekben (EARS-NET)

Szignifikancia: Pearson correlation two-tailed: $p: 0,03$
(Füzi M. 2016. Front. Microbiol. 7, 1017)



2. gen. cefalosporin fogyasztás (DDD/1000 lakos/év) (ESAC-NET)
MRSA előfordulás invazív S. aureus fertőzésekben (EARS-NET)
Szignifikancia: Pearson correlation two-tailed: p: 0,05
(Füzi M. 2016. Front. Microbiol. 7, 1017)

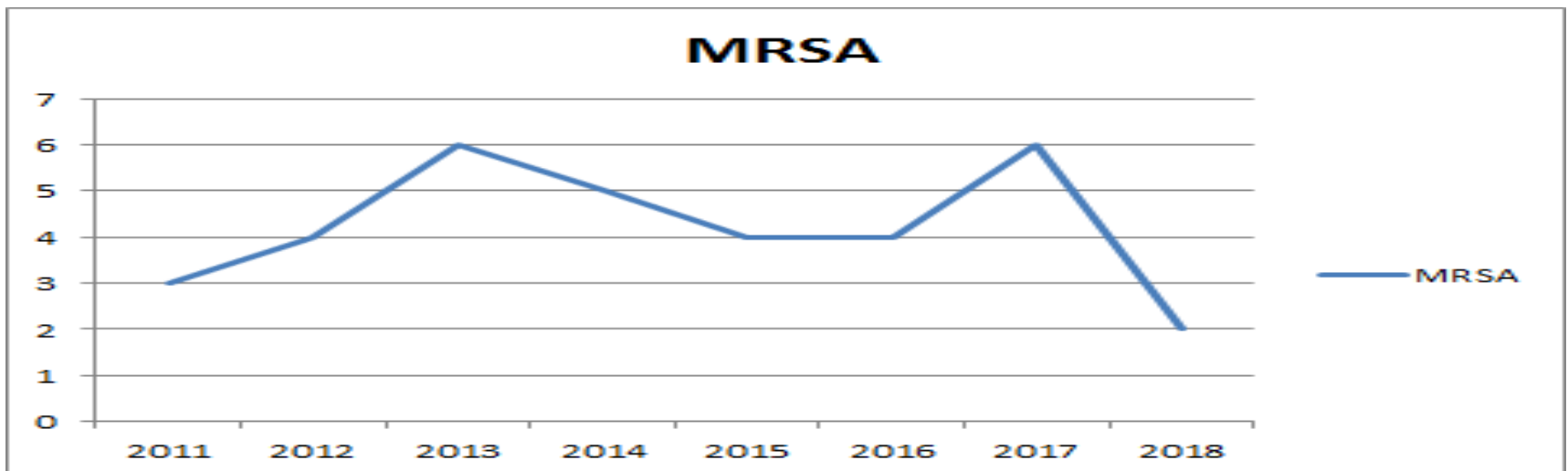
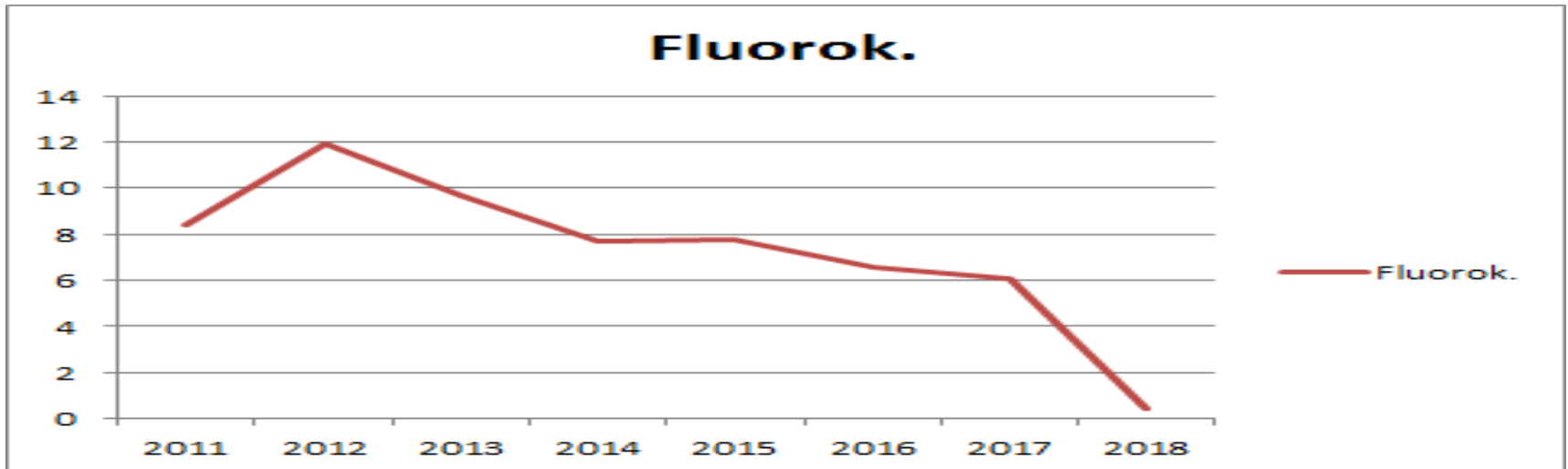


A fluorokinolon fogyasztás és az MRSA, valamint C. difficile előfordulásának változása a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

Bajcsy Kórház – Sebészet

MRSA invazív fertőzésből

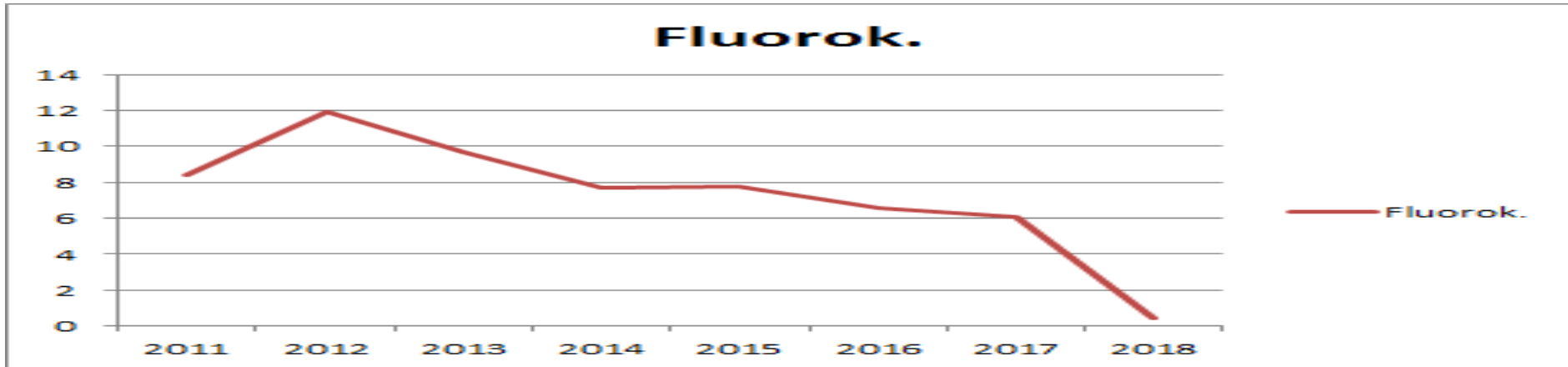
(MRSA: kórokozók száma; FQ: DDD/100 ápolási nap)



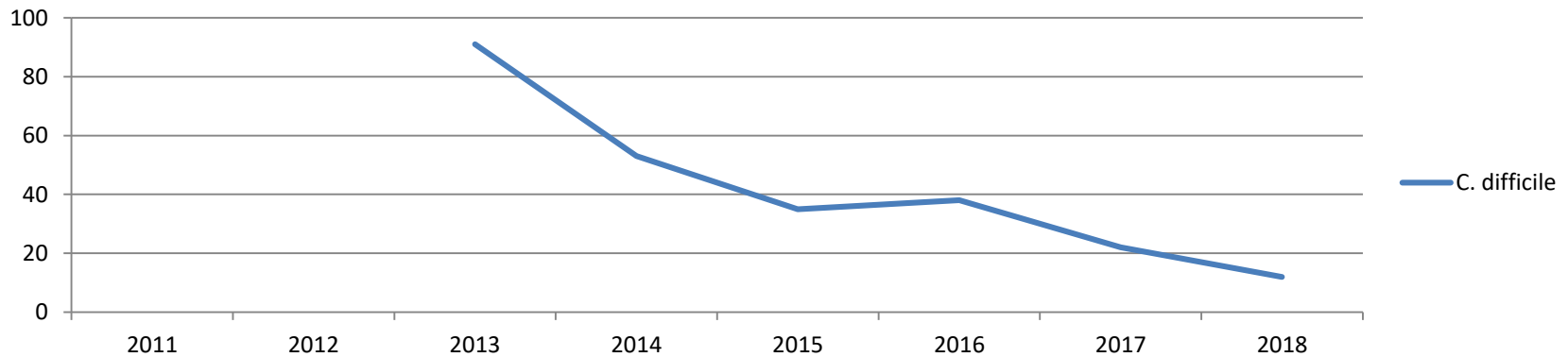
Bajcsy Kórház – Sebészet

Clostridium difficile

(C. difficile: esetszám; FQ: DDD/100 ápolási nap)



C. difficile

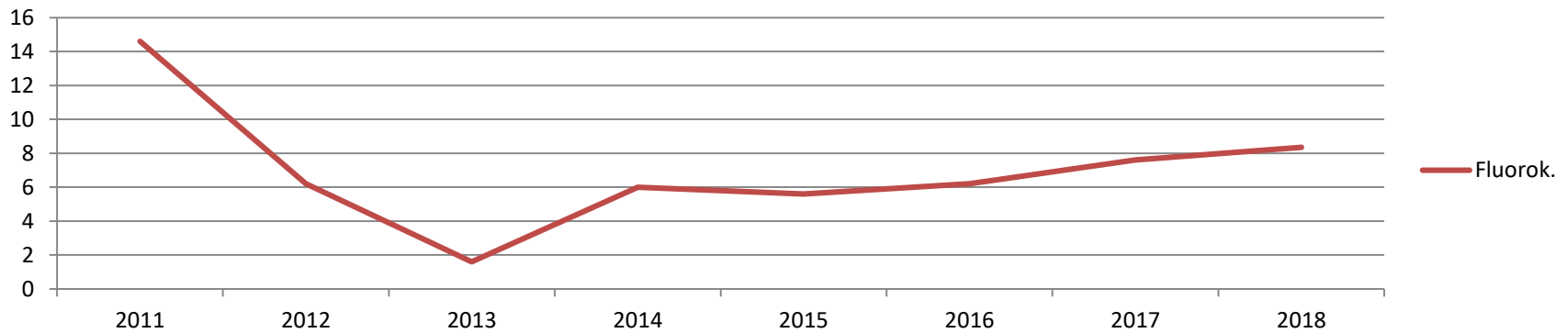


Bajcsy Kórház - ITO

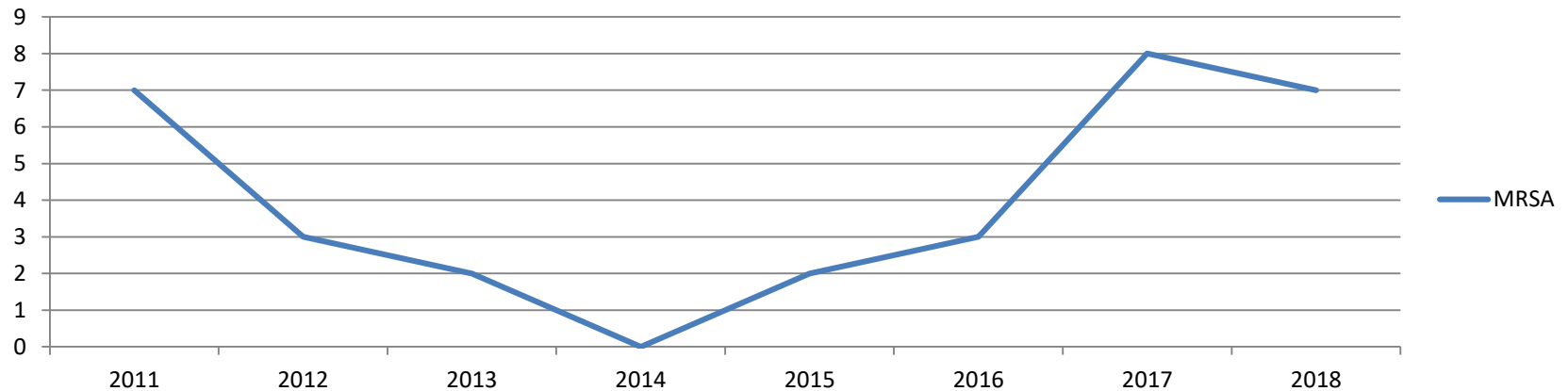
MRSA – invazív fertőzésből

(MRSA: kórokozók száma; FQ: DDD/100 ápolási nap)

Fluorok.



MRSA

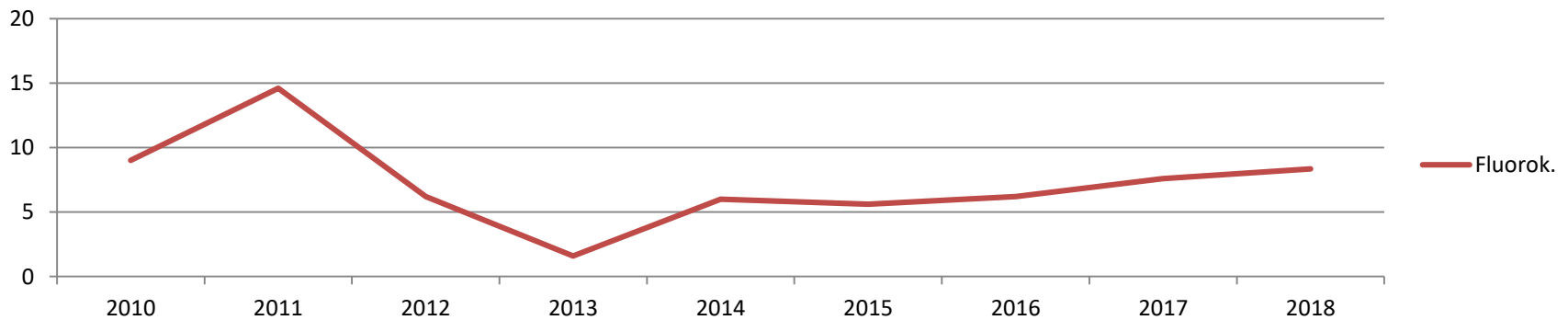


Bajcsy Kórház - ITO

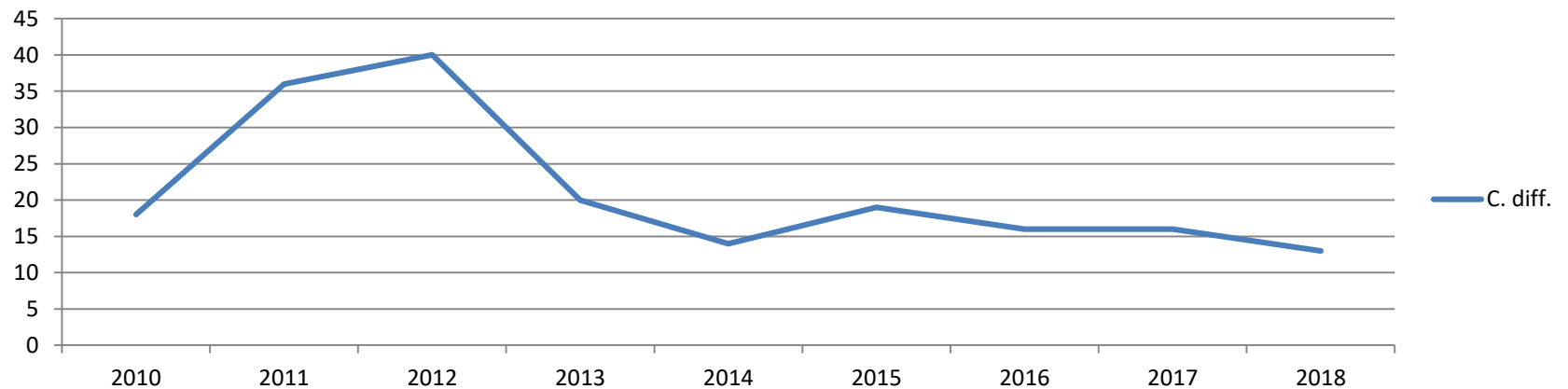
C. difficile

(C. difficile: esetszám; FQ: DDD/100 ápolási nap)

Fluorok.



C. diff.

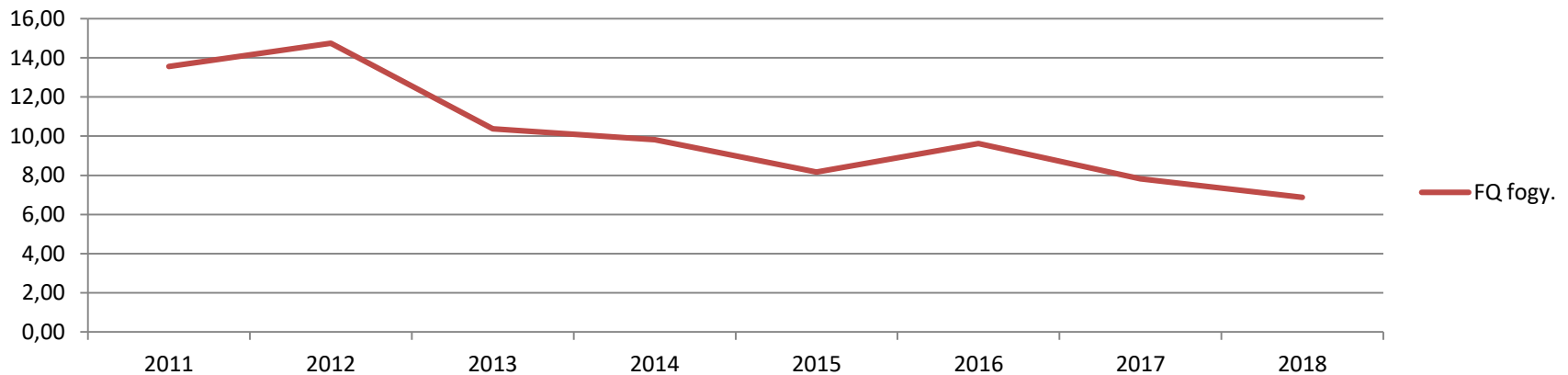


Bajcsy Kórház - I. Belgyógyászat

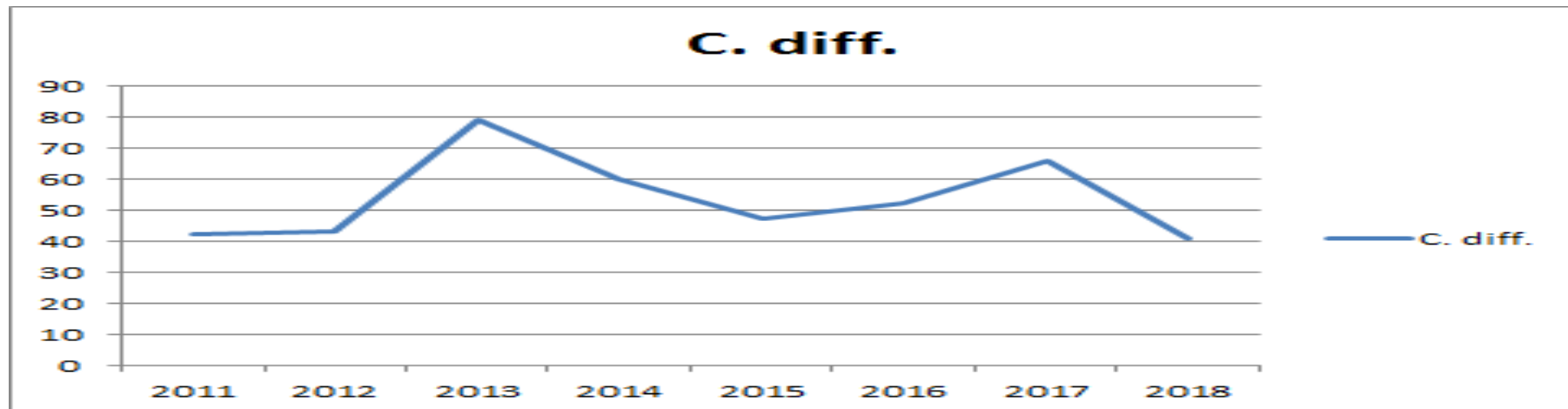
C. difficile

(C. difficile: esetszám; FQ: DDD/100 ápolási nap)

FQ fogy.



C. diff.

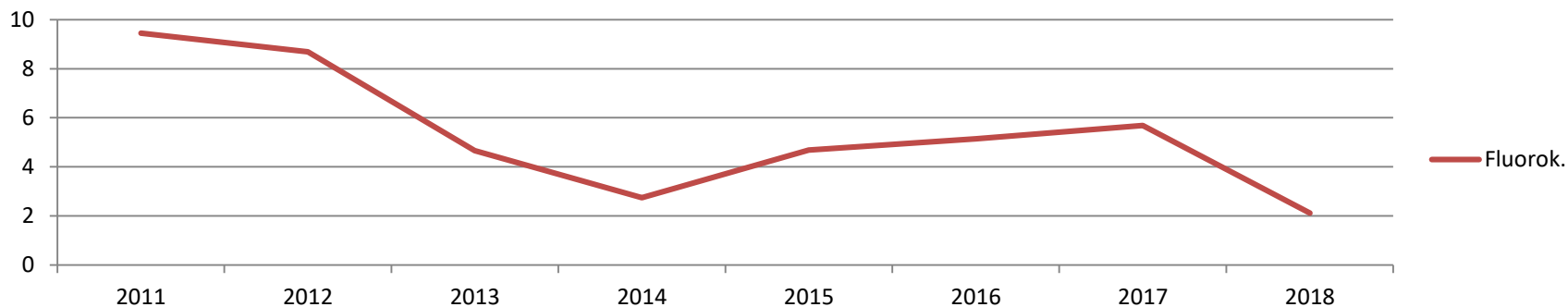


Bajcsy Kórház - III. Belgyógyászat

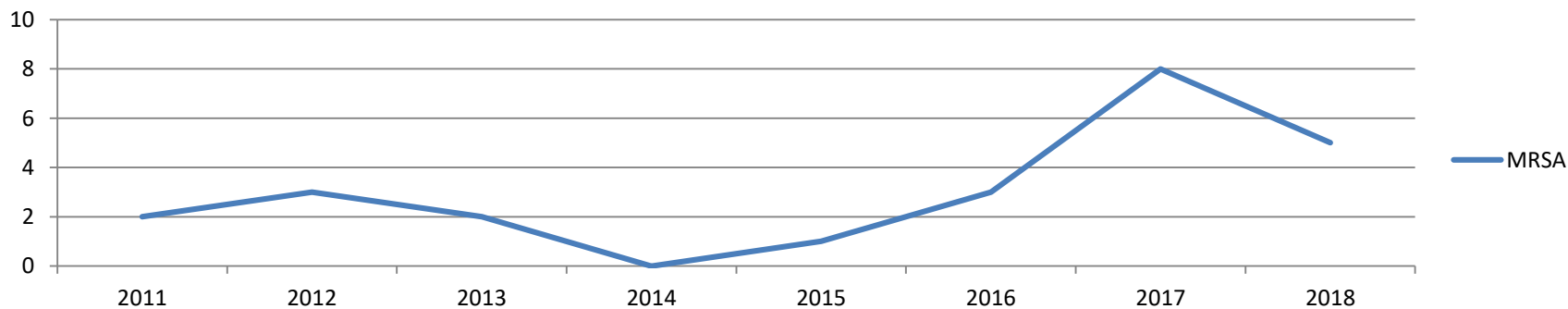
MRSA - invazív fertőzésből

(MRSA: kórokozók száma; FQ: DDD/100 ápolási nap)

Fluorok.



MRSA

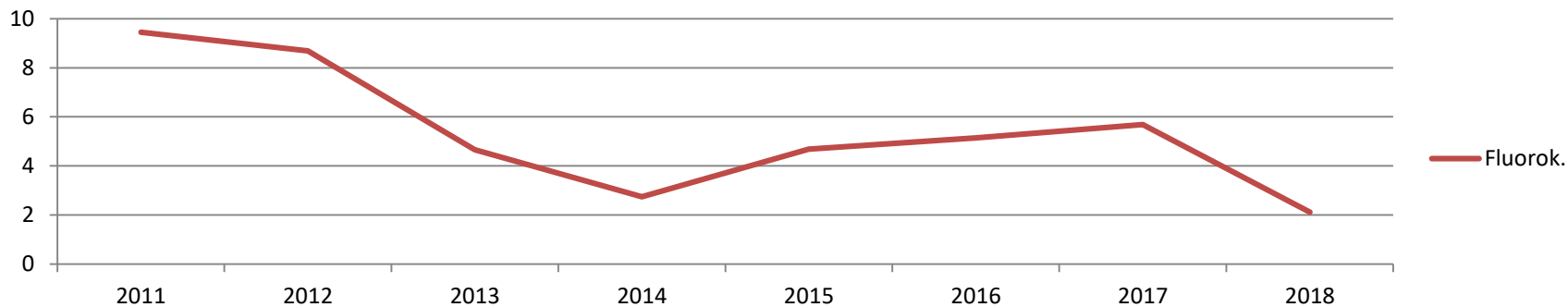


Bajcsy Kórház - III. Belgyógyászat

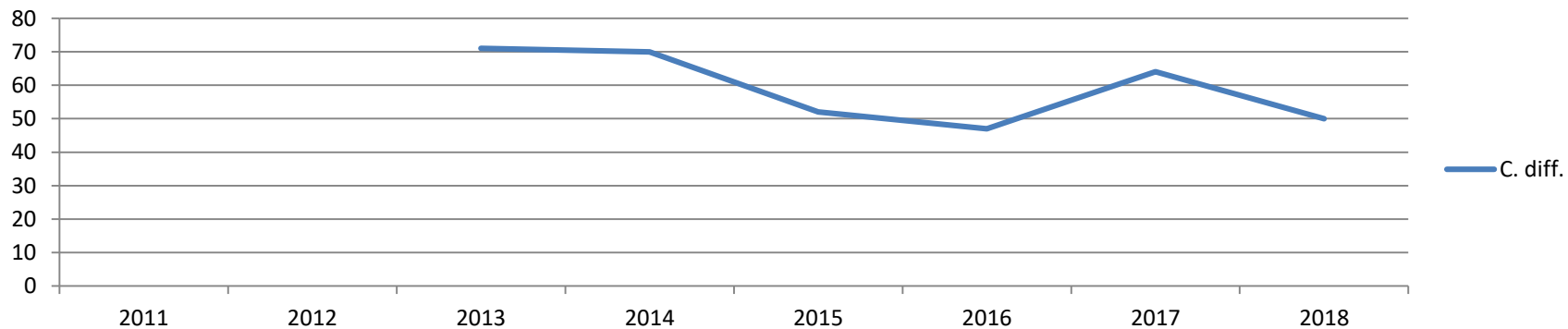
C. difficile

(C. difficile: esetszám; FQ: DDD/100 ápolási nap)

Fluorok.



C. diff.



A Bajcsy-Zsilinszky Kórházból izolált C. difficile törzsek ribotipusának összehasonlítása országos adatokkal (%)

Nagy Éva vizsgálata; tipizálás: OKI

	Bajcsy Kórház 2019 I – VI hó	OKI által tipizált törzsek 2018
RT 027	8,3	36,0
RT 033	87,5	25,0
Egyéb	4,2	39,0

Köszönet nyilvánítás

- Prof. Szabó Dóra (SE)
- Kocsis Béla (SE)
- Horváth Andrea(SE)
- Dobay Orsolya (SE)

- Tóth Ákos (OKI)
- Pászti Judit (OKI)
- Hajbel-Vékony Gabriella (OKI)

- Szabadka Hajnalka
- Rákay Erzsébet
- Nagy Éva

Köszönöm a figyelmet

