

**A SZÉLES SPEKTRUMÚ BÉTA-LAKTAMÁZOKAT TERMELŐ GRAM-NEGATÍV
BAKTÉRIUMOK JELENTŐSÉGE ÉS AZ ÁLTALUK OKOZOTT NOSOCOMIALIS
JÁRVÁNYOK LEKÜZDÉSE
EPINFO 2002; 30:349-352**

Az antibiotikum-rezisztens baktériumok érthető módon sokat foglalkoztatják napjaink orvostudományát. E kórokozók egyik igen fontos és veszélyes csoportját az ESBL enzimeket (extended-spectrum beta-lactamases, vagyis széles spektrumú béta-laktamázokat) termelő Gram-negatív baktériumok alkotják. Az ide sorolt mikrobák képesek olyan enzimeket előállítani, amelyek a 3. generációs cephalosporinokat is hasítják, és ezáltal hatástalanná teszik azokat. Ez a tulajdonság nagyon megnehezíti az ellenük való védekezést, ezért e csoportok megjelenése mind klinikai, mind járványügyi szempontból nagy figyelmet érdemel.

Mivel Magyarországon az elmúlt hónapokban több egészségügyi intézményben is észlelték olyan fertőzések halmozódását, amelyeknek a kórokozói **ESBL-termelő Klebsiella pneumoniae** törzsek voltak, indokolt, hogy az alábbiakban röviden összefoglalásra kerüljenek az ESBL-termelő baktériumokra vonatkozó legfontosabb tudnivalók.

A széles spektrumú béta-laktamáz enzimek termelését a baktérium kromoszóma DNS-én vagy az azon kívül elhelyezkedő plazmid DNS-en lévő gén határozza meg. Ezen enzimek okozta rezisztencia kiterjed a carbapenemek kivételével szinte valamennyi béta-laktám antibiotikumra (a penicillin származékokra, a cephalosporinok majdnem teljes körére és a monobactamokra). Az ESBL-termelő törzsek előfordulását valamennyi Enterobacteriaceae családba tartozó baktérium esetében leírták, ez a tulajdonság leggyakrabban a Klebsiella és az E.coli speciosekben fordul elő. Az ESBL-termelő törzsek egyéb más antibiotikumokkal (aminoglikozidok, trimethoprin-sulfametoxazol, fluorokinolonok) szembeni rezisztenciát kódoló géneket is hordozhatnak, és ezért az ESBL-termelő törzseket multirezisztencia jellemzi.

Az ESBL-termelő Gram-negatív törzsek döntően kórházi fertőzéseket hoznak létre, elsősorban az intenzív osztályokon. Számos klinikai kórképet okozhatnak: elsősorban húgyúti infekciókat, bakteriémiát, pneumóniát, a gastrointestinális traktus fertőzéseit, sinusitist, bőr- és lágyrész-fertőzéseket, eszközhasználattal összefüggő fertőzéseket, kamrai drainnel kapcsolatos meningitist.

Az említett kórokozók fő **rezervoárja** az emésztőrendszer alsó traktusa. A gastrointestinális hordozás akár hónapokig fennállhat, fenntartva a terjedés

lehetőségét. A kolonizáció gyakori jelenség, tapasztalatok szerint egy ESBL-pozitív beteg környezetében legalább két kolonizált személy fordul elő.

Az első, széles spektrumú cephalosporin-rezisztens Enterobacteriaceae törzset 1983-ban izolálták Németországban. Ugyanabban az évben, Franciaországban ESBL-termelő Klebsiella okozta járványról jelent meg közlemény. A következő években Európa- és világszerte izoláltak ESBL-termelő Enterobacteriaceae törzseket, amelyek napjainkban **a nosocomialis fertőzések tekintetében azonos jelentőséggel bírnak, mint az MRSA (methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus) és a VRE (vancomycin-rezisztens Enterococcus) által okozott fertőzések.** Európában, 1995-ben az intenzív osztályokról származó Klebsiella izolátumok között 20-25%-ban fordultak elő ESBL-termelő törzsek, Franciaországban ez az arány 30-40% volt. Egy 1997 és 2000 között végzett felmérés szerint az egyes országok között igen nagy eltérések mutatkoztak az ESBL-termelő törzsek **előfordulási** gyakoriságában, a legmagasabb prevalencia értékeket Törökországban, Oroszországban és Olaszországban regisztrálták.

Az ESBL-termelés kimutatása Magyarországon is a National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, USA) ajánlásai alapján történik. (Az enzimek 3. generációs cephalosporinokat hidrolizáló hatását a béta-laktamáz inhibitorok – pl. a klavulánsav – felfüggesztik, így az ESBL-termelő törzsek cephalosporin típusú antibiotikumokkal szembeni érzékenysége növekszik klavulánsav jelenlétében.)

Az ESBL-termelő törzsek azonosítása és az általuk okozott kórképek terápiája során komoly nehézséget jelent, hogy az in vitro antibiotikum érzékenységi vizsgálat eredménye és az in vivo hatékonyság között jelentős eltérések lehetnek. Valamennyi ESBL-termelő Klebsiella species in vitro rezisztenciát mutat ceftazidinnel szemben, a többi 3. generációs cephalosporin esetében megfigyelték, hogy az in vitro módszerek a valóságosnál nagyobb érzékenységet jeleznek, ennél fogva **bármely 3. generációs cephalosporin iránt észlelt csökkent érzékenység esetén el kell végezni az ESBL-termelés igazolását, és az ESBL-termelő törzseket valamennyi cephalosporin származékra rezisztensnek kell tekinteni.**

Az ESBL-termelő törzsek által történő kolonizációra és/vagy fertőzésre hajlamosító ismert **kockázati tényezők**: az intenzív osztályra való felvétel, a nem régen történt műtéti vagy eszközös beavatkozás, az elhúzó kórházi benttartózkodás és az antibiotikum expozíció (legfőképpen a széles spektrumú béta-laktám antibiotikummal történt expozíció).

Az ESBL-termelő Gram-negatív törzsek betegről betegre való terjedése létrejöhét a kórházi személyzet kezének közvetítésével. Ezek a kórokozók az élettelen kórházi környezetben is életképesek maradnak, emiatt az indirekt

kontaktus útján történő terjedés lehetőségével is számolni kell. Az expozíció során előfordulhat az egészségügyi dolgozók kolonizációja is.

A megelőzéshez elengedhetetlen az ESBL-termelő törzsek jelenlétének mielőbbi kimutatása, amely a laboratóriumi vizsgálatokon alapuló folyamatos surveillance révén valósul meg. Bármilyen mintából izolált ESBL-termelő Gram-negatív kórokozó esetében a laboratóriumnak azonnal értesítenie kell az érintett osztályt.

A terjedés megakadályozására a fertőzött/kolonizált beteget el kell különíteni. A fertőzött beteg kórtermi kontaktjainak szűrése feltétlenül indokolt, mivel a további terjedés megfékezése érdekében fontos a kolonizáltak azonosítása. A kézfertőtlenítésnek a terjedés megelőzésében kiemelt szerepe van. A fertőzött/kolonizált személy ápolásához védőeszközöket kell viselni (védőkesztyű, védőköpeny, maszk). A fertőzött/kolonizált beteg környezetében folyamatos fertőtlenítés végzése szükséges. A beteg távozását követően zárófertőtlenítést kell végezni. A beteg zárójelentésében fel kell tüntetni az ESBL-fertőzést/kolonizációt.

Az ESBL-termelő Gram-negatív baktériumok okozta invazív fertőzések kezelésében a carbapenem az elsőként választandó antibiotikum. Ha központi idegrendszeri fertőzés ill. görcskészség feltételelezhető, a meropenem javasolt. Ha a kórokozó in vitro quinolon-érzékeny, a carbapenemek alternatívája lehet a ciprofloxacin. Az ESBL-termelő törzs okozta fertőzés esetén az új quinolonok nem előnyösebbek a ciprofloxacinnál. A kolonizált betegek kezelése nem szükséges.

Számos tanulmány szerint egy adott intézményben a megfelelő antibiotikum terápiának és az antibiotikum-kontrollnak szerepe lehet az ESBL-pozitív kórokozók halmozódásának felszámolásában.

Figyelembe véve a nemzetközi morbiditási statisztikákat és a hazai antibiotikum felhasználási gyakorlatot, Magyarországon is tartani kell az ESBL-termelő Gram-negatív kórokozók által okozott infekciók számának további emelkedésétől.

A tájékoztatást adták: az OEK Kórházi járványügyi osztályának munkatársai.

Közreműködtek:

Dr. Princz Gyula infektológus főorvos, Fővárosi Szent László Kórház
Dr. Kende Éva szakértő, Magyar Infekciókontroll Egyesület
Dr. Gacs Mária osztályvezető főorvos, OEK Bakteriológiai I. osztály

Irodalom:

- 1. Paterson D. L.: Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases (ESBLs). Clin Microbiol Infect. 2000; 6: 460-463**

2. Guidelines on susceptibility testing of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae due to extended spectrum beta-lactamases (ESBLs), Canadian External Quality Assessment Advisory Group for Antibiotic Resistance Winnipeg Manitoba, 1998.
3. Czirók É.: Klinikai és járványügyi bakteriológia. Budapest, Melania Kft. 1999.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards Approved standard M100-S10 performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS Wayne, Pennsylvania, 2000.
5. "Johan Béla" Országos Epidemiológiai Központ, Mikrobiológiai körlevél, 2001. 2. és 3. szám
6. "Johan Béla" Országos Epidemiológiai Központ, Mikrobiológiai körlevél, 2002. 2. szám
7. Wienert J., Quin J. P., Bradford P. A.: Multiple antibiotic resistant Klebsiella and Escherichia coli in nursing homes. JAMA 1999; 281: 517-523
8. Nagy E.: Beta-lactamase-ok és azok hatása a beta-lactam antibiotikumok klinikai alkalmazására. Infektol Klin Mikrobiol 1999; 7: 1-9
9. Fridkin S. K., Gaynes Rp.: Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Medicine 1999; 20: 303-316
10. Garcia-Rodriguez J. A.; Jones R. N.: Antimicrobial resistance in Gram-negative isolates from European intensive care units: data from Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme. J Chemother 2002; 14: 25-32
11. Livermore D. M.: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 557-584
12. Paterson D. L., Yu V. L.: Extended spectrum beta-lactamases a call for improved detection and control. Clin Infect Dis 1999; 29: 419-422