

Antibiotikum használattal összefüggő rezisztenciák kialakulása

Dr. Kovács Ákos

The Brooklyn Hospital Center, New York, DPC Budapest

Az antibiotikum éra fokozatosan növekvő rezisztencia problémái mára a globális egészségügyi krízis szintjére jutottak, melyek visszaszorításához az érintett szervezetek széleskörű és együttes fellépésére van szükség, a háziorvosi praxisoktól a kormányokon át az ENSZ-ig. Megfigyelhetjük, hogy a világ különböző pontjain megjelenő rezisztencia faktorok az egész világon elterjedtek, előrevetítve a preantibiotikus korszak ismételt megjelenésének lehetőségét. Az antibiotikumok túlzott és sokszor helytelen használata a klinikai gyakorlat mellett az állattenyésztésben is jellemző. A nagy mennyiségű antibiotikum végül a természetbe (földbe, folyókba) kerül, majd az ivóvízen keresztül állandó antibiotikus hatás alatt tartja az emberiséget és a bakteriális ökoszisztémát, folyamatosan generálva rezisztencia faktorokat. Ehhez a folyamathoz hatékonyan járulnak hozzá a szennyvíztelepek, melyek a bakteriális rezisztencia melegágyai. Az antibiotikum-használat biológiai és tényleges anyagi költségei csak most kezdenek kirajzolódni.

The escalating problem of antibiotic resistance reached the level of global crisis today. In order to control the situation, broad scale cooperation of the organizations involved is of utmost importance from the family physician's office to governments, even the UN. We could see resistance factors showing up at particular points of the world later disseminating the planet raising the possibility of the occurrence of the pre-antibiotic era. The over- and misuse of antibiotics is widespread not only in clinical practice but also in animal farming. The high quantities of antibiotics finally end up in the environment (soil, rivers) and drinking water. It persistently keeps the bacterial ecosystem affected by generating resistance factors. This process is enhanced by sewage treatment plants that efficiently propagate antibacterial resistance. The biological and real financial costs of antibiotic use only takes shape now.

HELYZETÉRTÉKELÉS

Az antibiotikum-rezisztencia a 21. század egyik legnagyobb veszélye az emberi egészségre, mely a túlzott és gyakran korlátozás nélküli felhasználásnak köszönhető. A kérdés kiterjedten foglalkoztatja a szakmai köröket, de mára létrejött egy nyilvánvaló globális egészségügyi krízis, mellyel már nemcsak orvosi konferenciákon foglalkoznak, hanem a legmagasabb politikai világfórumokon is. A lavinyszerű folyamatot az USA-ban a CDC mérőföldkőnek tekintett tanulmánya indította el (Antibiotic resistance Threats in the United States 2013). 2015-

ben Obama elnöki rendeletet adott ki abból a célból, hogy a legmagasabb szinten igyekezzenek az érintett szervezetek összefogásával megfékezni a problémát. Ekkor már az USA-ban évi kétmillió rezisztens patogén okozta megbetegedést és 23 ezer halálesetet regisztráltak és a világon ugyanekkor a halálesetek számát 700 ezerre becsülték, ami a jelenlegi trendek alapján 10 millióra nőhet 2050-re. A CDC sürgető (carbapenem-rezisztens enterobacteraceae, rezisztens N. gonorrhoeae és Clostridioides difficile), súlyos (MRSA, Salmonella stb.) és aggasztó (erythromycin-rezisztens Str. pyogenes stb.) kategóriákba sorolta a rezisztens patogének okozta veszélyt.

A KÉRDÉS GLOBÁLIS SZINTRE KERÜL

2018-ban a rezisztencia kérdésköre az ENSZ Közgyűlés napirendjére került (CDC – The AMR Challenge) és az USA kormánya kezdeményezésére globális együttműködés kezdődött („One Health Approach”). A 2019. évi Közgyűlésen már a betegbiztosítók, gyógyszergyárak, kórházszövetségek, kormányok, NGO-k és az élelmiszeripar együttes fellépéséről adtak hírt. Ennek keretében 33 ország több mint 10 000 szervezete 350 konkrét kötelezettséget vállalt. Példaként említhető az amerikai Aetna egészségbiztosító, melyhez 5700 kórház tartozik 1,2 millió egészségügyi dolgozóval, és ebben a rendszerben egy év alatt 15 %-kal csökkentették az antibiotikum-felhasználást [1].

A magas szintű intézkedéseket motiválta az a felismerés, hogy bizonyos rezisztencia faktorok a világ egy-egy pontján jelentek meg, majd elterjedtek az egész világon. Többek között ilyen volt az MCR-1 plazmid mediált colistin rezisztens gén, mely 2011-ben Kínában jelent meg sertések közt, és később emberekre is terjedt [2]. Évekig azt remélték, hogy ez a rezisztencia faktor Kínában marad, mára azonban mindenütt megtalálható. Azóta az MCR-2 és -3 is megjelent. Mindennek fokozott jelentőséget ad az a tény, hogy a colistin a multirezisztens kórokozókkal szemben az utolsó védőbástyák egyike, és fennáll a veszélye annak, hogy előáll az antibiotikum korszakot megelőző állapot.

AZ ANTIBIOTIKUM-HASZNÁLAT BIOLÓGIAI KÖLTSÉGEI

Minden személy vagy szervezet tehát, amely antibiotikumokat használ alaposan át kell értékelje ennek a gyakorlatát a (biológiai) költség-haszon arány tükrében. Vitathatatlan, hogy az antibiotikum a XX. század egyik legnagyobb felfedezése volt, korábban 100%-ban halálos betegségek váltak maradéktalanul gyógyíthatóvá. Azonban a biológiai költségekkel nem számoltunk. Ezek főleg a rezisztencia terén és a mikrobiom hosszú távon súlyos következményekkel járó minőségi és

mennyiségi változásaiban testesülnek meg. Nehezíti a probléma felismerését, hogy ezek a konzekvenciák nem azonnal, látványosan, hanem lassan és rejtetten jelennek meg. Mára azonban kiterjedt kutatások által alátámasztott evidenciák tagadhatatlanná teszik ezen összefüggéseket.

A diszbiózis következtében (az antibiotikum-használat kezdetétől) több mint 10, látszólag teljesen különböző betegség kezdett drámaian szaporodni, többek közt gyulladáshoz vezető bélbetegségek, neurodegeneratív betegségek (Alzheimer-kór, Parkinson-kór stb.) allergiás és autoimmun betegségek, metabolikus zavarok, pl. diabetes mellitus (főleg a II. típus, de az I. is), valamint az atherosclerosis és bizonyos malignus betegségek is összefüggésbe hozhatók. Ezzel párhuzamosan bontakozott ki a rezisztencia krízis is, mely a baktériumok ősi, természetes adaptációs törekvéseinek talaján jelent meg. Az antibiotikumok ugyanis szelektív nyomással kényszerítik a baktériumokat arra, hogy rezisztencia faktorok előállításával igyekezzenek a túlélésüket biztosítani.

A bakteriális világ mikroökológiai egyensúlyát évmilliók óta a baktériumok antibiotikum-termelő képessége (mellyel más baktériumokkal szemben igyekeznek teret nyerni) és rezisztenciára való képessége (védelmi apparátus) révén köztük folyó „fegyverkezési verseny” biztosította. A ma használatos antibiotikumok legtöbbször ezeknek a baktériumok által előállított molekuláknak a szintetikus derivátumai, és miután többnyire igen széles spektrumúak, szőnyegbombázás-szerűen, válogatás nélkül pusztítják a bakteriális közösségeket. Ennek következtében gyengül a köztük lévő kompetíció és diverzitás, valamint fokozódik a rezisztens baktériumok jelenléte. A rezisztens gének a kommenzális baktériumokban is megjelennek. Ezek az organizmusok ugyan nem okoznak betegséget, de horizontális géntranszfer segítségével átadhatják rezisztencia faktorokat a környezetükben élő patogén baktériumoknak.

Az egyre fokozódó mértékű rezisztenciának szemléletes példája a *S. aureus* esete. 1942-ben teljesen szenzitív volt a penicillinre. Két évtizeddel később megjelent a methicillin-rezisztencia köztük, tizenöt évvel később pedig az MDR MRSA. Ma már a közösségben szerzett MRSA mellett felbukkant az állatokból származó MRSA (zoonózis) mint humán patogén [3,4].

A klinikai gyakorlat további jelentős kórokozói általában növekvő mértékű rezisztenciával a *Str. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella*, *Enterococcus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* és a *Klebsiella* törzsek, melyek terjedése emelkedő ellátási költségek mellett romló prognózishoz vezet.

ANTIBIOTIKUM PARADOXON

Lényeges az „antibiotikum paradoxon” jelensége is, mely szerint minél több antibiotikumot használunk, annál több fertőzés jön létre, és ezen belül rezisztens fertőzés is. A patogénnel szemben kompetíció révén, valamint antimikrobás peptidok és bakteriocinek termelésével a kommenzális baktériumok is védene és antibiotikummal történő ritkításuk csökkenti a kolonizációs rezisztenciát a kórokozókkal szemben [5,6,7].

Amikor körültekintő antibiotikum-használatról beszélünk a klinikumban, akkor különösen a járóbeteg ellátás azon diagnó-

zisaira gondolunk, amelyeknél nem feltétlenül kell azonnal és mindenkinek antibiotikumot felírni (felső légúti hurutok, egyszerű cystitis). Az antibiotikum éra előttről tudjuk, hogy egy reumás láz eset 300 *Str. pyogenes* fertőzés közül adódik, virulensebb törzsek esetén egy a 30-ból. A pharingitisek kb. 85-90%-a vírusos eredetű, így, ha mérlegelés nélkül minden ilyen betegnek adunk antibiotikumot, akkor 200-2000 közötti kezelt betegből egynél előzünk meg reumás lázat. Amíg korábban az antibiotikum-használat járulékos biológiai veszteségeiről keveset tudtunk, talán érthetőbb volt a túlhasználat, de mai tudásunk mellett ez már elfogadhatatlan.

A rezisztencia problémáink azonban nem csak a klinikai antibiotikum használatból erednek. Az állattenyésztésben pl. az USA-ban 2011-ben az értékesített 17 tonna antibiotikum 80%-át használták fel súlygyarapítás céljára [8] és ez nagyobb hatást gyakorolt a rezisztenciák kialakulására, mint a klinikai gyakorlat [9,10]. Kínában 2013-ban 93 tonna antibiotikumot adtak el, ebből 52%-ot az állattenyésztésben [11]. Ennek a 46%-a folyókba került. A rezisztenciák szaporodása itt négyeszerese volt az amerikaiak 1994-2000 között [12]. Az állatoknál súlygyarapodás céljából világszerte szubterápiás dózisban, de folyamatosan adják az antibiotikumokat. Az állatoknak adott antibiotikumok maradványai bekerülnek az élelmiszerekbe, az ivóvízbe és a szervezetből többnyire változatlan formában kerülnek a környezetbe, ahol hatásukra a rezisztens gének akkumulálódnak [13]. A globális kereskedelmi és egyéb kapcsolattrendszerek (utazás stb.) is hatékonyan járulnak hozzá a rezisztencia faktorok elterjedéséhez. Számos közlemény szól zoonózissal terjedő rezisztens kórokozókról. Példa erre a 2013-as több államra kiterjedő rezisztens *Salmonella* epidémia az USA-ban [14] és a Dániában molekulárisan bizonyított MRSA fertőzés 2 állattenyésztő gazdában, mely megegyezett tenyészlataik azonos kórokozójával [15]. Az USA-ban a National Antimicrobial Resistance Monitoring System (CDC, FDA, USDA) 2011-es beszámolójában a szupermarketekben a húsminták 87 %-ában találtak *E. faecalis* és *E. faecium*ot, melyek az intenzív osztályok gyakori kórokozói és a vizsgált húskok több mint 50%-ában találtak antibiotikum-rezisztens kórokozókat, más vizsgálat szerint MDR MRSA-t izoláltak kereskedelmi húskészítményekben [4].

A Kínában 2011-ben megjelent MCR-1 rezisztens gént serstésből *E. coli*ban mutatták ki, az állatok 21 %-át kolonizálta, a vizsgált kereskedelmi nyershús szintén 15%-ában találták meg, és humán patogénként 16 betegben izolálták. Az index MCR-1 pozitív *E. coli*val kísérleti plazmidtranszfer vizsgálatokat végeztek. Különböző gram negatív organizmusokba (*Klebsiella*, *Pseudomonas* stb.) akadálytalanul vitték át a rezisztencia faktort a horizontális géntranszfer különböző módoszataival. Az így nyert rezisztens kórokozók MIC értéke 8-16-szorosára nőtt [2].

AZ ÁLLATI FELHASZNÁLÁS KÖVETKEZMÉNYEI

A nagy mennyiségű állati és emberi fogyasztásra használt antibiotikumok többnyire kevésbé metabolizálódnak, tehát kémiaiilag változatlan, aktív formában jutnak a földre, a folyókba és a szennyvíztelepekre. A szennyvíztelepek melegá-

gyát képezik a bakteriális rezisztencia kialakulásának, hiszen az ott folyamatosan jelenlévő antibiotikumok, detergensok, vegyszerek, nehézfémek ideális környezetet biztosítanak ahhoz, hogy az ott tonnaszámba élő baktériumokban rezisztencia alakuljon ki. A szennyvíztelepek üledéke végül is a természetbe, a földbe kerül, a rezisztencia gének akkumulálódásával folyamatosan biztosítva az „utánpótlást” a felszíni vizeken keresztül a közvetlen emberi környezetbe is [16]. A szennyvíz-telepekre bevezető víz antibiotikum koncentrációja megegyezik az onnan kivezetett vízével, mely azután a felszíni vizekben folyókban állandósítja az antibiotikumok jelenlétét. Az ivóvíz baktériumtól való mentességét szűrővel, klórozással tudják biztosítani, de az antibiotikumok kiszűrését nem, tehát az ivóvízzel is folyamatosan antibiotikumok hatása alatt állunk, elősegítve a rezisztencia gének kialakulását. A felszíni vizek antibiotikum koncentrációjának vizsgálatát különböző földrészek számos országában lefolytatták és lényegében mindenütt ugyanolyan eredményre jutottak: USA [17,18], Franciaország [19], Németország [20], Finnország [21] Olaszország [24], Dél-Korea [25].

MI A MEGOLDÁS?

Az antibiotikumrezisztencia-kérdés globális kihívására effektív globális válasz szükségeltetik, melynek első ígéretes lépéseiről e cikk elején már volt szó. Világszervezetek, kormányok és a legkülönbözőbb érintett szervezetek széleskörű összefogásának lehetünk szemtanúi a rezisztenciák fokozódó kialakulásának megfékezésére.

A rezisztencia állapotok folyamatos nyomon követéséhez az antibiotikum-használat és -rezisztenciák összevetése szükséges egy kórház kereteitől kezdve, országos és kontinensek szintjéig végzett adatgyűjtéssel. Ennek a törekvésnek jó példáját adja a világméretű „The Global Point Prevalence Survey” nevű vizsgálat, mely 5 kontinensen 53 ország 303 kórházának (37 ezer) antibiotikum felírását vette száma 2015-ben. Az antibiotikumok minőségi és mennyiségi felhasználását vetették össze a rezisztencia surveillance adataival. Az elemzésekből

pontos képet kapunk arról, hogy a világ különböző régióiban milyen antibiotikumokból mennyit használnak nozokómiai és közösségekben szerzett fertőzésekre és ugyanott milyen arányú az egyes rezisztens kórokozók megjelenésének aránya [24].

Ezek a vizsgálatok lehetővé tették például annak felismerését, hogy míg a KPC-2 aránya Görögországban 38% és az MRSA-é 58%, addig Hollandiában ugyanez az arány 0,2% és 1,6%.

Az így nyert adatbázisok lehetővé teszik rezisztencia trendek analizését, adatmegosztást országok, régiók között, indikátorokat adnak az antibiotikumok felírásához és lényegében nemzetközileg elfogadott antibiotikum felírási gyakorlatok kialakítását segítik elő. Az antibiotikum-használat auditálása és az ebből adódó feladatok az egyre szaporodó stewardship programok feladata.

A rezisztencia krízis szükségessé teszi az állattenyésztésben súlygyarapodásra történő antibiotikum-használat beszüntetését. Erre vonatkozólag néhány ország jó példával szolgál. Hollandiában 5 év alatt 56%-kal csökkent az antibiotikum-használat az állattartásban és a vizsgálat szerint nem csökkent a termelés és a profit sem. A változás háttérében adminisztratív intézkedések és szigorú ellenőrzés áll [25]. Svédországban, Dániában és Belgiumban is jelentősen korlátozták az ilyen irányú antibiotikum-felhasználását [26,27,8]. Az ambuláns klinikai gyakorlatban Franciaország egy országos kampány eredményeként 5 év alatt 26%-kal csökkentette az antibiotikum használatát [28].

A jövőt illetően szükségesnek látszik hatékonyabb és hozzáférhető mikrobiológiai vizsgálati módszerek kiterjesztése, pl. rapid tesztek formájában. MRSA, VRE, GC stb. meghatározása elvileg ma is létezik. Szükséges lenne új, főleg szűk spektrumú antibiotikumok kifejlesztése, ez azonban lassú, nehézkes és költséges. A jövőben remélhető innovatív megoldások a mai antibiotikumoktól eltérően más mechanizmusokkal fognak fellépni a patogénekkal szemben. Végül, de nem utolsó sorban az infekciókontroll eszközeinek következetesebb igénybevételel hatékonyan csökkenthetjük a nozokómiai patogének okozta veszteséget.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] United States Gathers 350 Commitments to Combat Antibiotic Resistance, Action Must Continue, <https://www.cdc.gov/DrugResistance/intl-activities/amr-challenge.html>
- [2] Yi-Yun Liu et al.: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study, *Lancet infectious dis*, 2016, Feb;16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7. Epub 2015 Nov 19
- [3] OssiPrandi MC (Ed.), *Antimicrobial Resistance in Staphylococci at the Human – Animal Interface, Antimicrobial Resistance – An Open Challenge*, ISBN: 978-953-51-2222-7, InTech, DOI: 10.5772/61785.
- [4] Waters AE et al.: Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* in US Meat and Poultry *Clinical Infectious Diseases*, Volume 52, Issue 10, 15 May 2011, Pages 1227–1230
- [5] Ganai SC et al.: Priming of natural killer cells by non-mucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota, *Immunity*, 2012, 37, 171–186
- [6] Mazmanian SK et al.: An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system, *Cell*, 2005, 122, 107–118
- [7] Buffie CG, Pamer EG: Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens, *Nat. Rev. Immunol*, 2013, 13, 790–801

- [8] Cogliani C, Goossens H, Greko C: Microbe, Restricting Antimicrobial Use in Food Animals: Lessons from Europe 2011 – pdfs.semanticscholar.org with the support of The Pew Charitable Trusts. Volume 6, Number 6, 2011 / Microbe Y 279
- [9] McEwen SA, Fedorka-Cray PJ: Antimicrobial Use and Resistance in Animals, Clinical Infectious Diseases, 2002, 34: S93-S106
- [10] Van Boeckel TP et al.: Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries Science, 20 Sep 2019, Vol. 365, Issue 6459, eaaw1944
- [11] Zhang S, Gu J, Wang C, Wang P, Jiao S, He Z, Han B: Characterization of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes on an Ecological Farm System, Journal of Chemistry volume, 2015, Article ID 526143, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/526143>
- [12] Zhang R, Eggleston K, Rotimi V, Zeckhauser RJ: Antibiotic resistance as a global threat: Evidence from China, Kuwait and the United States, Globalization and Health, 2006, 2:6-6
- [13] Chuanwu Xi et al.: Prevalence of Antibiotic Resistance in Drinking Water Treatment and Distribution Systems, Applied and Environmental Microbiology, Sept. 2009, p. 5714–5718
- [14] Multistate Outbreak of Salmonella Heidelberg Infections Linked to Chicken (CDC), Posted July 10, 2013, <https://www.cdc.gov/salmonella/heidelberg-02-13/index.html>, Megtekintve 2019.11.22.
- [15] Ewan C, Harrison M et al: Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel mecA homologue mecC, EMBO Mol Med, 2013, Apr; 5(4): 509–515
- [16] Qiao M, Guang-Guo Y; Singer AC, Yong-Guan Z: Review of antibiotic resistance in China and its environment, Environment International, 2018, 110. 160-172.
- [17] Arikian OA, Rice C, Codling E: Occurrence of antibiotics and hormones in a major agricultural watershed, Desalination, 2008, 226:121-133
- [18] Kim SC, Carlson K: Temporal and Spatial Trends in the Occurrence of Human and Veterinary Antibiotics in Aqueous and River Sediment Matrices, Environmental science & technology, 2007, 41:50-57
- [19] Tuc Dinh Q, Alliot F, Moreau-Guigon E, Eurin J, Chevreuil M, Labadie P: Measurement of trace levels of antibiotics in river water using on-line enrichment and triple-quadrupole LC–MS/MS, Talanta, 2011, 85:1238-1245
- [20] Christian T, Schneider RJ, Färber HA, Skutlarek D, Meyer MT, Goldbach HE: Determination of Antibiotic Residues in Manure, Soil, and Surface Waters, Acta Hydrochimica et Hydrobiologica, 2003, 31:36-44
- [21] Vieno N, Tuhkanen T, Kronberg L: Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland, Water research, 2007, 41:1001-1012
- [22] Verlicchi P, Al Aukidy M, Jelic A, Petrović M, Barceló D: Comparison of measured and predicted concentrations of selected pharmaceuticals in wastewater and surface water: A case study of a catchment area in the Po Valley (Italy), Science of The Total Environment, 2014, 470:844-854
- [23] Kim SD, Cho J, Kim IS, Vanderford BJ, Snyder SA: Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters, Water research, 2007, 41:1013-1021
- [24] Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, Jarlier V, Nathwani D, Goossens H: Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. The Lancet Global Health, Volume 6, Issue 9, September 2018, Pages e968
- [25] McKenna M: The Abstinence Method: Dutch farmers just say no to antibiotics for livestock., Modern Farmer, 2014
- [26] Levy S: Reduced Antibiotic Use in Livestock: How Denmark Tackled Resistance, June 2014, <https://doi.org/10.1289/ehp.122-A160>
- [27] Bager F: DANMAP: monitoring antimicrobial resistance in Denmark, International Journal of Antimicrobial Agents, 2000, 14:271-274
- [28] Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C et al.: Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France 2002-2007, PLoS Med, 2009, 6:e1000084

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Kovács Ákos 1985-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. 1988-ban ECFMG, 1989-ben FLEX amerikai orvosi vizsgát tett. Az Egyesült Államokban szerzett szakvizsgákat: 1994. belgyógyászat, 1998. infektológia. Karrierjét 1986-ban Budapesten, a Szent István Kórház I. sz. Belgyógyászatán kezdte. Klinikai kutatóként 1987-től a Hoechst-

Roussel-nél, 1990-től a New York-i Downtown Hospitalban tevékenykedett, belgyógyász rezidens és a New York University-n infektológiai fellow volt. 1996-tól 20 éven át a The Brooklyn Hospital Center – oktató kórház infektológiai konzulense. Tudását hazatérése után (2015) DRC-nél, Balatonfüreden – klinikai vizsgálatok terén, illetve a Szent László és Szent István Kórházban, valamint a Vanderlich Egészségcentrumban, Veszprémben kamatoztatja infektológus konzulensként. Részt vesz a Semmelweis Egyetem angol nyelvű oktatásában.