

A *Pseudomonas aeruginosa* törzsek in vitro érzékenysége és klinikai konzekvenciái Magyarországon

Ludwig Endre, Konkoly Thege Marianne
és a Mikrobiológiai Munkacsoport

BEVEZETÉS – Multicentrikus vizsgálat keretében megvizsgáltuk a nosocomialis infekciókból származó legfontosabb patogének közül a *Pseudomonas aeruginosa*-izolátumok érzékenységét.

ANYAG ÉS MÓDSZER – Négyezerötvenegy klinikai izolátum érzékenységét határoztuk meg a legfontosabb *Pseudomonas*-ellenes antibiotikumokkal szemben, Etesttel. Egy betegből csak egy izolátum került be a vizsgálatba. Az antibiotikum-érzékenységet az NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) alapján határoztuk meg.

EREDMÉNYEK – A törzsek érzékenysége a három évvel ezelőtti felmérés adataihoz képest jelentősen csökkent: meropenem 83% vs. 76%, imipenem 82% vs. 67%, ceftazidim 80,2% vs. 78%, piperacillin/tazobactam 86,3% vs. 83%, amikacin 88,2% vs. 79%, ciprofloxacín 75,9% vs. 68%. A legnagyobb rezisztenciát az osztályok közül az intenzív osztályról származó minták mutatták, izolálási hely szerint pedig a hemokultúrákból kitenyészett törzsek.

KÖVETKEZTETÉS – A hazai *Pseudomonas aeruginosa*-izolátumok antibiotikum-érzékenysége a 2001-es értékekhez képest jelentősen csökkent. Különösen aggasztó az intenzív osztályokról, illetve a hemokultúrákból izolált törzsek nagyfokú rezisztenciája.

A hatékony kezeléshez az antibiotikumokat nagy dózisban, esetleg tartós infúzióban célszerű adni, empirikus terápiában, *Pseudomonas*-infekció gyanúja esetén emellett antibiotikum-kombinációra is szükség van. A továbbiakban igen megfontolt antibiotikum-alkalmazás és hatékony infekciókontroll szükséges ahhoz, hogy megelőzzük további hatásvesztésüket.

IN VITRO SENSITIVITY OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA STRAINS AND ITS CLINICAL CONSEQUENCES IN HUNGARY

INTRODUCTION – The antibiotic sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in nosocomial infections was determined in a prospective multicenter study in Hungary.

METHODS – The sensitivity of 441 nonduplicated *Pseudomonas aeruginosa* isolates were determined by E-test methodology. Antibiotic sensitivities were determined according to the NCCLS standard.

RESULTS – The sensitivity of isolates decreased compared to the results of 2000 surveillance data (meropenem 83 vs 76%, imipenem 82 vs 67%, ceftazidime 80,2 vs 78%, piperacillin/tazobactam 86.3 vs 83%, amikacin 88.2 vs 79%, ciprofloxacin 75.9 vs 68%). The highest resistance rates were detected at the intensive care units and in case of isolates from bloodstream infections.

CONCLUSIONS – The antibiotic sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* isolates decreased in the last three years and the high resistance rates detected in intensive care units and of invasive strains are of special concern. For effective therapy antibiotics should be used in high doses and beta-lactams given in prolonged infusions might be more efficacious than administered in bolus. In case of probable *Pseudomonas* infections the use of two effective antipseudomonas agents is recommended. Prudent use of the antibiotics and effective infection control are needed to prevent the further loss of activity of these antimicrobial agents.

***Pseudomonas aeruginosa*,
antibiotikum-rezisztencia**

***Pseudomonas aeruginosa*,
antibiotic resistance**

dr. Ludwig Endre (levelező szerző/correspondent): Fővárosi Szent László Kórház,
VII. Sz. Belgyógyászat/Szent László Hospital, 7th Department of Internal Medicine;
H-1097 Budapest, Gyáli út 5–7.

dr. Konkoly Thege Marianne, Fővárosi Szent László Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium/
Szent László Hospital, Department of Microbiology; Budapest

Érkezett: 2005. október 3. Elfogadva: november 2.

A *Pseudomonas aeruginosa* az egyik igen gyakori és magas letalitással járó infekciót okozó nosocomialis patogén. Klinikai jelentősége nemcsak virulenciájának, hanem az ellene alkalmazható antibiotikummal szemben mutatott gyorsan növekvő rezisztenciájának tulajdonítható. Számos klinikai vizsgálat szerint a megkezdett empirikus terápia hatástalanságának oka éppen a bakteriális rezisztencia volt (1). E megfigyelt tények hatására a súlyos nosocomialis infekciók kezelésére az empirikus terápiában alkalmazható antibiotikumok köre beszűkült, és bizonyos szituációkban elkerülhetetlenné vált az antibiotikum-kombinációk alkalmazása is (2).

A nemzetközi rezisztenciatrendek alakulásának ismerete kétségtelenül fontos. Az olyan nagy prospektív vizsgálatok, mint a MYSTIC (3) vagy az Alexander tanulmány (4), megbízható mintagyűjtésük és jól kontrollált, egységes laboratóriumi metodikájuk alapján, reálisan mutatják be a bakteriális rezisztencia változásának jellegzetes vonásait. Ugyanakkor a közvetlen betegellátásban a helyi rezisztenciaviszonyok ismerete fontos. Ennek jegyében először 2000-ben végeztünk Magyarországon prospektív adatgyűjtésen és egységesített metodikán alapuló felmérést a nosocomialis Gram-negatív patogének antibiotikum-rezisztenciájáról (5, 6). Tekintettel a rezisztenciahelyzet folyamatos változására, a tapasztalat szerint a surveillance vizsgálatokat három-négy évente célszerű megismételni.

Jelen vizsgálatunkban a 2004-es helyzetet kívántuk rögzíteni és összevetni a friss adatokat a 2000-ben találtakkal.

Vizsgálati anyag és módszerek

A mikrobiológiai surveillance metodikai részleteire vonatkozóan előző közleményünkre utalunk (7), itt csak a *Pseudomonas aeruginosa*-vizsgálatokkal kapcsolatos néhány részletre térünk ki.

A vizsgálat során összesen 441 *Pseudomonas aeru-*

ginosa-izolátum érzékenységét határoztuk meg. A *Pseudomonas aeruginosa* érzékenységét meropenem, imipenem, piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, ciprofloxacín, aztreonam esetében Etesttel határoztuk meg. A gentamicin-, tobramycin-, netilmycin- és amikacinérzékenység meghatározására korongmódszert alkalmaztunk. Az érzékeny, mérsékelten érzékeny és rezisztens kategóriákba soroláshoz az NCCLS-standardokat használtuk.

Eredmények

A megvizsgált 441 *Pseudomonas aeruginosa*-izolátumnál a törzsek érzékenységét az 1. táblázat mutatja. In vitro leghatékonyabbnak az amikacin és a piperacillin/tazobactam bizonyult. Lényegében azonos hatékonyságot várhatunk a meropenemtől, a ceftazidimtől. A legkevésbé hatékony antibiotikumok: az imipenem, a cefepim, a ciprofloxacín, a tobramycin és a gentamicin.

Árnyaltabb képet mutatnak az in vitro érzékenységi viszonyok kórházi osztályos bontás szerint (2. táblázat): a vártak megfelelően a legrezisztensebb baktériumok az intenzív osztályok betegeiből vett mintákból tenyészttek ki, viszont meglepő, hogy a sebészetről kapott izolátumok mutatták a legnagyobb antibiotikum-érzékenységet.

A hemokultúrákból mint különösen fontos mintákból kitenyésztett *Pseudomonas* törzsek érzékenységét a 3. táblázat foglalja össze. Meglepően magas volt az amikacinérzékenység, az átlagnál jóval kisebb a carbapenemérzékenység; a többi antibiotikum esetében nem észleltünk különbséget az izolátumok összessége, illetve a hemokultúrából származó törzsek érzékenysége között.

Az adatok szerint az összes törzs mintegy fele érzékeny az összes antibiotikumra. Egy olyan izolátumot találtunk, amelyik az összes vizsgált antibiotikummal szemben rezisztensnek mutatkozott (pánrezisztens). Riasztó a multirezisztens izolátumok magas aránya, hiszen a vizsgált törzsek 40%-a – tehát majdnem minden második – legalább három, illetve ennél több antibiotikumra rezisztens, rendkívül behatárolva ezzel a terápiás lehetőségeket.

A 4. táblázat az antibiotikum-párok egymáshoz viszonyított aktivitását mutatja. Az imipenem-meropenem pár összevetése alapján – bár a rezisztens törzsek többsége (83) mind a két antibiotikumra rezisztens – 30 olyan izolátumot találtunk, amelyek csak meropenemre voltak érzékenyek, és csupán egy izolátum mutatott érzékenységet csak imipenemre. Viszonylag kevés olyan *Pseudomonast* találtunk, amelyik meropenemre és ceftazidimre is rezisztensnek mutatkozott (27 izolátum); magasabbnak találtuk a csak meropenemre rezisztens törzsek számát (38 törzs), mint a csak ceftazidimre rezisztensekét (23 izolátum). A meropenem-ciprofloxacín párt vizsgálva megállapítottuk, hogy az izolátumok közül 57 mindkét antibiotikumra rezisztens, és jóval magasabb a csak cipro-

1. TÁBLÁZAT

Pseudomonas aeruginosa-izolátumok antibiotikum-érzékenysége százalékban (n=441)

Antibiotikum	Érzékeny	Mérsékelten érzékeny	Rezisztens
Meropenem	76	19	5
Imipenem	67	31	2
Ceftazidim	78	13	9
Cefepim	69	24	7
Pip/tazo	83	17	–
Gentamicin	57	35	8
Tobramycin	65	33	2
Netilmycin	67	24	9
Amikacin	79	11	10
Ciprofloxacín	68	29	3

Pip/tazo: piperacillin/tazobactam

2. TÁBLÁZAT

A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> törzsek antibiotikum-érzékenysége néhány kiemelt osztályon (százalékban)			
Antibiotikum	Intenzív osztály (n=143)	Sebészeti osztály (n=170)	Belgyógyászat (n=93)
Meropenem	60	86	81
Imipenem	43	82	77
Ceftazidim	73	88	76
Cefepim	59	84	65
Pip/tazo	81	88	78
Ciprofloxacín	62	78	63
Amikacin	78	81	72
<i>Pip/tazo: piperacillin/tazobactam</i>			

floxacinra rezisztens (58 törzs), mint a csak meropenemre rezisztens törzsek (22 törzs) száma.

Megbeszélés

Vizsgálatunk célja az volt, hogy ismét felmérjük a hazai, elsősorban nosocomialis infekciót okozó baktériumok, ezen belül a *Pseudomonas aeruginosa* antibiotikum-érzékenységet, illetve -rezisztenciáját.

A jelenlegi eredményeket a korábbi adatokkal összevetve egyértelműen megállapítható, hogy a *Pseudomonas* törzsek rezisztenciája – bár különböző mértékben, de – minden vizsgált antibiotikummal szemben nőtt. A legjelentősebb rezisztencianövekedést a carbapenemekkel szemben, közülük is az imipenemmel, valamint a ciprofloxacinnal szemben tapasztaltuk. Míg 2000-ben az imipenem és a meropenem hatékonysága lényegében azonos volt (83%, illetve 82%), addig 2004-ben az imipenem már csak a törzsek 67%-ára bizonyult hatékonynak, szemben a meropenem 76%-ával. A cefalosporinok közül a ceftazidim változatlanul a leghatékonyabb *Pseudomonas*-ellenes antibiotikum (78%); a cefepim aktivitása majd 10%-kal alacsonyabb (69%). Kiemelkedően hatékonynak tűnik *in vitro* a piperacillin/tazobactam (83%). A ciprofloxacín aktivitása 68%-ra csökkent, ez körülbelül 8%-kal rosszabb a 2000-es adatoknál. A leghatékonyabb aminoglikozid az amikacin (79%); a többi származék aktivitása olyannyira kicsi, hogy feltételezett *Pseudomonas aeruginosa*-infekcióban csak az amikacin alkalmazása jön szóba.

Az osztályok szerinti rezisztenciamegoszlást nézve megállapítható, hogy az intenzív osztályról származó adatok a legrosszabbak, ez megfelel a vártnak. Feltűnően nagy a carbapenemek elleni rezisztencia, de nem jobb a ciprofloxacín, cefepim aktivitása sem. Leghatékonyabbnak az amikacin és a ceftazidim tartható. A piperacillin/tazobactam *in vitro* aktivitása jó, de nem biztos, hogy ebben az esetben az *in vitro* hatékonyság kellő pontossággal jelzi a klinikai hatékonyságot (8, 9).

Meglehetően jó a sebészeti osztályokról származó izolátumok antibiotikum-érzékenysége; összevetve a belgyógyászati minták viszonylagos érzékenységgel, ez nehezen interpretálható. Esetleges magyarázatként fel-

3. TÁBLÁZAT

Hemokultúrából izolált <i>Pseudomonas aeruginosa</i> törzsek antibiotikum-érzékenysége százalékban (n=68)			
Antibiotikum	Érzékeny törzsek száma	Érzékenység százalékban	MIC ₉₀
Amikacin	65	95	–
Meropenem	47	69	32
Imipenem	39	57	32
Ceftazidim	51	75	32
Cefepim	46	67	32
Pip/tazo	57	83	96
Ciprofloxacín	46	67	32
Aztreonam	48	70	12
<i>Pip/tazo: piperacillin/tazobactam</i>			

merül az a – benyomáson és nem statisztikán alapuló – feltételezés, amely szerint a súlyos állapotban lévő, tartós kezelést igénylő sebészeti osztályokon fekvő betegek könnyebben kerülnek intenzív osztályra, mint a belgyógyászaton fekvők; a belgyógyászati osztályok betegek között – nyilván számos más ok miatt is – egyre nagyobb a súlyos kórlefolyások aránya.

A hemokultúrából származó izolátumok rezisztenciája is igen magas; ez nyilván különösen fontos, hiszen invazív, szisztémás infekció jele. Csak az amikacin mutat optimális hatékonyságot, az összes többi antibiotikum aktivitását jóval ez alatt találtuk.

Az antibiotikum-párok összevetése az egyes származékok egymáshoz viszonyított aktivitásának megítélésében segít. Az imipenem hatékonysága az elmúlt három évben jóval nagyobb mértékben csökkent a meropeneméhez képest. A carbapenemrezisztens törzsek többsége ugyan mind a két származékra rezisztens, de volt 30 olyan imipenemrezisztens izolátum is, amelyik meropenemérzékeny maradt. Ez valószínűleg specifikus imipenemrezisztencia-típust hordozó – a D porin-csatornát elvesztő – klónok elterjedésének következményeként értelmezhető. A klinikum számára ez azt jelenti, hogy az imipenemrezisztens törzs lehet érzékeny meropenemre, tehát nincs teljes keresztrezisztencia. Jól ismert „alapszabály”, hogy a cefalosporinok és a carbapenem között – a különböző rezisztenciamé-

4. TÁBLÁZAT

Antibiotikum-párok hatékonyságának összevetése (izolátumszámok)

Meropenem-imipenem

Meropenem	Imipenem		
	Érzékeny	Mérsékelten érzékeny	Rezisztens
Érzékeny	295	1	30
Mérsékelten érzékeny	1	0	21
Rezisztens	1	7	83

Ceftazidim-meropenem

Ceftazidim	Meropenem		
	Érzékeny	Mérsékelten érzékeny	Rezisztens
Érzékeny	299	8	38
Mérsékelten érzékeny	11	9	20
Rezisztens	23	5	27

Ciprofloxacín-meropenem

Ciprofloxacín	Meropenem		
	Érzékeny	Mérsékelten érzékeny	Rezisztens
Érzékeny	268	8	22
Mérsékelten érzékeny	7	3	5
Rezisztens	58	11	57

chanizmusok miatt – nincsen keresztrezisztencia. Ez változatlanul érvényesnek tekinthető, a ceftazidim- és a meropenemrezisztens törzsek száma jóval 10% alatt mozgott, és nem tért el egymástól jelentősen a csak meropenem- vagy csak ceftazidimrezisztens izolátumok száma. A ciprofloxacín- és meropenemrezisztens törzsek aránya 12%; körülbelül kétszer nagyobb a valószínűsége annak, hogy a ciprofloxacínrezisztens törzs meropenemérzékeny legyen, mint fordítva.

Az in vitro érzékenységi vizsgálatok eredményei a következő problémaköröket vetik fel:

– Milyen okok játszanak szerepet a *Pseudomonas aeruginosa* antibiotikum-rezisztenciájának jelentős emelkedésében és így antibiotikumaink hatásvesztésében?

– Realizálva a jelen helyzetet, egy feltételezett, illetve igazolt *Pseudomonas aeruginosa*-infekcióban milyen terápiát alkalmazunk?

A mikrobiológiai surveillance adatai úgynevezett tisztított adatok, tehát egy betegből csak egy izolátum került a felmérésbe. Azonban ez nem zárja ki annak lehetőségét, hogy – a nosocomialis terjedés következtében – ugyanaz a polirezisztens baktérium tenyészsen ki több betegből is. Ez a feltevés – figyelembe véve az egészségügyi személyzet optimálishoz képest jelentősen kisebb számát, a sok helyen alkalmazott áltakarékoskodást a kesztyűkkel, tisztítószerekkel stb. kapcsolatban, a szemléleti problémákat – nem tartható irreálisnak. Természetesen ez csak valamelyest torzíthatja a képet, de semmiképpen sem magyarázza önmagában, jelentőségét csak genotípusanalízis módszerekkel tisztázhatnánk.

A tartósan kezelt, sokszor antibiotikum-terápiában is részesülő súlyos betegek arányának emelkedése kedvez a rezisztencia növekedésének, és ezt sajnos, nem kíséri itthon sem az infrastruktúra javulása, sem az infekciós megbetegedések kezelésében való nagyobb jártasság. Egyre több az idős, polimorbid, valamilyen okból csökkent immunitású beteg. A rezisztencia kialakulása teljes mértékben nem előzhető meg, az antibiotikum-alkalmazás velejárója, de a növekedés mértéke kétségtelenül befolyásolható (10). Ha rezisztenciaadatainkat más országokéval hasonlítjuk össze (3, 8) (5. táblázat), nálunk jóval rosszabb a helyzet, mint az Egyesült Államokban (és például a skandináv országokban), de egyelőre még jobb, mint Dél-Amerikában vagy Dél-Európában – kérdés, hogy meddig...

Aligha kétséges, hogy a rezisztencia egyik meghatározó előmozdítója az antibiotikumok nem megfelelő alkalmazása, és ezek közül a megfontolatlan, indok (diagnózis!) nélküli, illetve tévesen értelmezett profilaktikus alkalmazás érdemel említést. A lázas állapot nem azonos az antibiotikum indikációjával, és antibiotikummal nem lehet általánosságban megelőzni az infekciót.

A súlyos betegek kezelése kapcsán egyre nehezebben feloldható ellentmondással találjuk szembe magunkat. Az adott, kritikus állapotú beteg esetében a mai, egyértelműen megfogalmazott szakmai elvárás szerint olyan antibiotikum-kezelést kell alkalmazni, amelyik legalább 90%-os valószínűséggel hatékony. Azt is tudjuk, hogy súlyos infekciók esetében az adekvát terápia hiánya vagy késői bevezetése 20-30%-kal magasabb letalitással jár (1), és ezt az arányt a későbbi terápiamódosítás már nem befolyásolja. Ezzel szemben, ahogy a felmérésből kitűnik, *Pseudomonas aeruginosa*-infekció kezelésére egyetlen ilyen antibiotikum sincsen, és a viszonylag hatékony gyógyszerek száma is csak kettő-háromra tehető. Nyilván, ha mindig ezeket használjuk, akkor tovább rontjuk a már ellenük is növekvő rezisztenciáját; ez súlyozottan jelentkezik, ha kombinációt alkalmazunk, ami viszont a fenti elvek alapján elkerülhetetlen.

Az egyetlen alkalmazható és helyes megközelítés ebben a szituációban a dezescalációs stratégia: csak ez oldja fel valamennyire az említett látszólagos ellentmondást. A kezelés kezdetén kell a maximálisan hatékony terápiát beállítani; s akkor, amikor a beteg állapota javul – illetve megkapjuk a tenyésztés és érzékenységi vizsgálat eredményeit – lehet és kell leépíteni a terápiát.

A kombináció alkalmazásának kérdése, illetve a kombinációk klinikai relevanciájának értéke az egyik legellentmondásosabb terület az antibiotikum-terápiában. A *Pseudomonas aeruginosa*-infekciók kezelése kapcsán – bár inkább csak szakértői vélemény szintjén – körvonalazódik a kombinációk alkalmazásának kérdése. Gyakorlatilag egyértelmű vélemény, hogy súlyos *Pseudomonas aeruginosa*-infekció gyanúja esetén, például nosocomialis pneumoniában, legalább két, *Pseudomonas* ellen hatékony antibiotikumot kell adni (2). Célzott terápiában, súlyosan csökkent immunitású – például neutropeniás – betegeken a kombináció

5. TÁBLÁZAT

A Pseudomonas aeruginosa antibiotikum-érzékenysége Magyarországon 2000-ben, 2004-ben, valamint Észak-Amerikában és Dél-Amerikában a MYSTIC vizsgálatok szerint (3, 8)

Antibiotikum-érzékenység (%)	Magyarország, 2000	Magyarország, 2004	Észak-Amerika	Dél-Amerika
Meropenem	83	76	93	59
Imipenem	82	67	88	60
Ceftazidim	80,2	78	85	55
Cefepim	–	69	87	55
Pip/tazo	86,3	83	91	66
Ciprofloxacín	75,9	68	72	45
Gentamicin	65,1	57	87	–
Amikacin	88,2	79	–	–

Pip/tazo: piperacillin/tazobactam

(béta-laktám-aminoglikozid) hatékonyabb, mint a monoterápia (11). Bár más klinikai szituációval kapcsolatban nincsenek ennyire meggyőző klinikai adatok, szisztémás infekciók, széptikus kórképek kezelése esetén – a rezisztencia gyors kialakulásának veszélye miatt (különösen cefalosporinok esetében) – a kombináció folytatása javasolható. A kombináció alkalmazása nem előzi meg a rezisztencia kialakulását, de javítja a hatékony terápia alkalmazásának valószínűségét (12, 13).

Jól ismert, hogy a béta-laktám antibiotikumok esetében az antibakteriális hatás nem az antibiotikum-csúcskoncentrációk magasságától függ, hanem annak az időtartamnak a hosszától (a dozírozási intervallum százalékban kifejezve), ameddig az antibiotikum-koncentráció meghaladja a MIC-értéket (14). A hatékonysághoz minimálisan szükséges időtartam az adagolási időtartam 40-50%-a; optimális, ha elérjük a 90-100%-ot. Különböző számítógépes szimulációs vizsgálatok azt mutatják, hogy a dózisok emelése, illetve az adagolás időtartamának nyújtása növelheti az antibiotikum-terápia hatékonyságát (15, 16). A két lehetőség közül a béta-laktámok esetében elvileg kedvezőbb a beadás időtartamának növelése, hiszen hatékonyságukhoz nem magas csúcskoncentráció, hanem tartósan MIC-érték felett maradó antibiotikum-szint szükséges. Nem véletlen tehát, hogy a béta-laktámok folyamatos infúzióban való vagy gyakori adagolása régóta vizsgált és kedvezőnek tűnő alkalmazási mód (9, 17). Az optimalizált adagolás nemcsak a hatékonyságot javítja a klinikai vizsgálatok szerint, de a rezisztencia kialakulásának mértékét is csökkenti (18).

A tartós infúzióban való adagolással kapcsolatosan nincsen még elég klinikai adat, de a farmakodinámiai hatás megismerése alapján feltehető, hogy alkalmazásuk előnyösebb így, mint a hagyományos módszer szerint.

Összegzés

A *Pseudomonas aeruginosa* törzsek antibiotikum-érzékenysége az előző, 2000. évi felmérés adataihoz képest jelentősen csökkent. Ez – bár különböző mértékben – az összes, *Pseudomonas aeruginosa* ellen hatékony antibiotikumra vonatkozik és aggasztó mértéket ér el az intenzív osztályokról származó izolátumok esetében, illetve bakteriaemiával járó invazív infekciókban.

Súlyos, feltételezett vagy bizonyított *Pseudomonas*-infekciók esetén a választott antibiotikum maximális lehetséges dózisát célszerű alkalmazni. Az antibakteriális hatás feltehetően növelhető a béta-laktámok tartós infúzióban való alkalmazásával. Kritikus állapotú betegek feltételezett *Pseudomonas*-infekciójában a kezdő empirikus antibiotikum-terápiának legalább két *Pseudomonas*-ellenes antibiotikumot kell tartalmaznia. A jövőben az eddiginél sokkal nagyobb gondot kell fordítani az antibiotikum-alkalmazásra: az indikáció alaposágára, a megfelelő dózis kiválasztására, a kezelés időtartamára. Az optimális antibiotikum-alkalmazás sem elegendő a rezisztencia további növekedésének megállításához, ha a nosocomialis infekciók kialakulását megelőző infekciókontroll nem válik hatékonyvá.

Fentieket annak figyelembevételével kell tennünk, hogy az antibiotikum-fejlesztés leépítése következtében az elkövetkező 10-15 évben nagy valószínűséggel nem vezetnek be a klinikumba új *Pseudomonas*-ellenes antibiotikumot.

A kezelés kezdetén kell a maximálisan hatékony terápiát beállítani; amikor a beteg állapota javul – illetve megkapjuk a tenyésztés és érzékenységi vizsgálat eredményeit –, akkor lehet és kell leépíteni a terápiát.

IRODALOM

- Kollef MH, Sherman G, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
- American Thoracic Society Documents. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- Rhomberg PR, Jones N, and the MYSTIC program (USA) Study

- Group. Antimicrobial spectrum of activity for meropenem and nine broad-spectrum antimicrobials: report from the MYSTIC Program (2002) in North America. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;47:365-72.
4. Jacobs MR, et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *Antimicrob Chemother* 2003;52:229-46.
 5. Konkoly Thege M, Ludwig E, és a Mikrobiológiai Munkacsoport. A nosocomialis Gram-negatív patogének, a Streptococcus pneumoniae és a Bacteroides fragilis meropenem és komparátorai iránti in vitro érzékenysége Magyarországon – prospektív, multicentrikus tanulmány. Mikrobiológiai vonatkozások. *LAM* 2002;12(S1):S2-8.
 6. Ludwig E, Konkoly Thege M, és a Mikrobiológiai Munkacsoport. A nosocomialis Gram-negatív patogének, a Streptococcus pneumoniae és a Bacteroides fragilis meropenem és komparátorai iránti in vitro érzékenysége Magyarországon – prospektív, multicentrikus tanulmány. Klinikai vonatkozások. *LAM* 2002;12(S1):S10-20.
 7. Konkoly Thege Marianne, Bán Éva, Farkas Andrea, Ludwig Endre, és a Mikrobiológiai Munkacsoport. A nosocomialis Gram-negatív patogének érzékenységének változása a meropenem és komparátorai iránt 2000 és 2004 között – két prospektív, multicentrikus vizsgálat adatainak elemzése. *LAM* 2005;15(S3):S2-10.
 8. Kiffer CRV, Mendes C, et al. Pharmacodynamic exposure of antimicrobials against nosocomial isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from the MYSTIC surveillance program: the OPTAMA Program, South America 2002. *Diagn Microbiol Inf Dis* 2004;49:109-16.
 9. Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Optimizing pharmacodynamic target attainment using the MYSTIC antibiogram: Data collected in North America in 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2464-70.
 10. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005;5:450-9.
 11. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Eng J Med* 1987;317:1692-8.
 12. Fink MP, Snyder DR, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.
 13. Ibrahim EH, Sherman G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-15.
 14. Turnidge DHG. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis* 1998;27:10-22.
 15. Kuti JL, Nightingale R, Quintilliani D, Nicolai D. Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:51-7.
 16. Occhipinti DJ, Penland SL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2511-7.
 17. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyi J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1337-9.
 18. Thomas JF et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521-8.