

Fegyvertelenül

Nem lesz gyógyszer a problémás kórokozók ellen?

Szalka András

Számos esetben előfordul, hogy angol szavakat, mondatokat nem tudunk ugyanolyan érzellemmel megtölteni a magyar fordításban, ahogyan az eredetiben kifejeződik. Úgy ítélem meg, itt is ez a helyzet: „Bad bugs, no drugs” – ez a mondat megdöbbentő és egyben mellbevágó. (Nincs gyógyszer a problémás kórokozók ellen.) Ezt a mondatot az Egyesült Államok Infektológiai Társasága fogalmazta meg 2004-ben, hogy nyomatékosan felhívja országára és egyben a világ figyelmét a már létező, befolyásolhatatlan fertőzésekre.

Természetesen ez a helyzet nem derült égből villáncsapásként jött létre. Először a múlt század nyolcvanas éveinek végén izoláltak olyan baktériumokat – vancomycinrezisztens Enterococcusokat –, amelyek az akkor ismeretes valamennyi antibiotikummal szemben rezisztensnek bizonyultak. Erre a „kihívásra” a gyógyszergyárak azonnal reagáltak, s azóta számos, e baktériumok ellen hatásos antibiotikum – linezolid, quinupristin/dalfopristin stb. – került és kerül a közeljövőben (például a tygecyclin) a medicina fegyvertárába. Az elmúlt 15 évben az antibiotikumok kutatása területén is hatalmas változás következett be. Három évvel ezelőtt az Amerikai Mikrobiológiai Társaság éves konferenciáján az egyik legnagyobb érdeklődéssel kísért szimpózium címe a következő volt: „Why is big pharma getting out of anti-infective drug discovery?” (Miért vonul ki a nagy gyógyszer cég a fertőzések elleni gyógyszerkutatás területéről?)

Ma ott tartunk, hogy egyre nagyobb gondot jelentenek a multi- és pánrezisztens baktériumok, és a közeljövőben alig várhatók ellenük hatásos antibiotikumok. Néhány alapvető kérdés elemzése után megpróbálok válaszolni: vajon van-e kiút ebből az ördögi körből?

A mikrobák érzékenysége

Az már előljáróban leszögezhető, hogy a rezisztencia kialakulása nem más, mint e parányi élőlények adaptációja a megváltozott környezethez. Természetesen e jelenség évtizedek óta ismert. Jó példa erre, hogy amíg 1945-ben a *Staphylococcus aureus* törzsek $\leq 8\%$ -a volt penicillinrezisztens, addig négy év múlva az izolál-

tumok közül már 60% bizonyult rezisztensnek az akkor széles körben használt antibiotikummal szemben.

A területen szerzett infekciók esetén a rezisztencia romlása még messze nem olyan rémisztő, mint ahogyan a nosocomialis fertőzések esetén tapasztalható.

A nem kórházi eredetű légúti infekciók esetén a *Streptococcus pneumoniae* makrolidrezisztenciája például hazánkban 2004-ben elérte a 40%-ot. Öröndetes, hogy e törzsek penicillinnel szembeni rezisztenciája az elmúlt három-négy évben kifejezetten javult. Ugyanakkor a nők alsó húgyúti fertőzéseiből izolált *Escherichia coli* törzsek trimethoprim/sulfamethoxazol érzékenysége számos országban 80% alá csökkent, erősen megkérdőjelezve e készítmény alkalmazását az empirikus antibiotikum-terápiára. Két elgondolkodtató jelenségre érdemes felfigyelni a területen fellépő fertőzések-nél:

– Megjelentek azok a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek (MRSA-k), amelyeknek nincs közük a kórházi ellátáshoz (community-acquired MRSA, CA-MRSA), és rendkívül súlyos tüdőgyulladást, valamint cellulitist képesek előidézni.

– Egyre gyakrabban izolálnak nem kórházi eredetű húgyúti infekciókból ESBL- (széles spektrumú β -laktamáz-) termelő *E. colit*. E fertőzések kezelésére pedig a β -laktámok bizonyos csoportjai (penicillinek, cefalosporinok) nem alkalmasak.

A nosocomialis fertőzések közül izolálhatók elsősorban azok a Gram-negatív baktériumok (például *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, az Enterobacteriaceae család egyes tagjai), amelyek multirezisztensek, illetve pánrezisztensek.

Pseudomonasok

A kórházi eredetű fertőzések körülbelül 10%-a *Pseudomonas aeruginosa* eredetű – az égési, valamint az intenzív terápiás osztályokon ez jóval magasabb arányú

Megjelentek azok a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek, amelyeknek nincs közük a kórházi ellátáshoz, és rendkívül súlyos tüdőgyulladást, valamint cellulitist okoznak.

Levelezési cím: dr. Szalka András, Szent Imre Kórház, 1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

is lehet! A Magyar Kemoterápiás Társaság kezdeményezésére 2000-ben és 2004-ben felméréseket végeztek hazánkban. A *Pseudomonas aeruginosa* in vitro érzékenységeivel kapcsolatban a vizsgálók a következő megállapításokat tették: „A törzsek érzékenysége a négy 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 kórházi osztályok közül a legnagyobb rezisztenciát az intenzív osztályról származó minták mutatták, izolálási hely szerint pedig a hemokultúrákból kitenyésztett törzsek.” Ez a vizsgálat, sajnos, azt is jelenti, hogy a piperacillin/tazobactam kivételével egyetlen olyan antibiotikummal sem rendelkezünk, amely iránt

e törzsek érzékenysége meghaladja a 80%-ot. Az infektológiai gondolkodás arany szabálya, hogy empirikus terápiára csak olyan antibiotikumot szabad alkalmazni, amely iránt az érzékenység legalább a 80%-ot eléri.

Az orvosok felelőssége a jelenleg használatos antibiotikumok értékének megőrzésében van.

Acinetobacterek

Az *Acinetobacter* species tagjai valamikor számos antibiotikumra érzékenyek voltak. Az *Acinetobacter baumannii* fokozatosan rezisztenssé vált a penicillinekkel, az aminoglikozidokkal, cefalosporinokkal és a fluorokinolonokkal szemben. A kilencvenes évek közepétől a carbapenemek váltak a kezelés alappilléreivé. Bár Magyarországon ma még az *Acinetobacter baumannii* carbapenemrezisztenciája egyelőre nem gond, ugyanakkor az Egyesült Államokból, Dél-Amerikából, a Távol-Keletről ijesztő rezisztenciaadatok érkeznek pánrezisztens törzsekről.

Enterobacteriaceae

Az elmúlt évtizedben az Enterobacteriaceae család bizonyos baktériumai (ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* és *E. coli*, AmpC β -laktamáz fokozott produkciójára képes *Enterobacter* species) egyre emelkedő rezisztenciát mutattak. Ma már biztosan tudjuk, hogy sem a cefalosporinok, sem a fluorokinolonok és legtöbbször a penicillinkészítmények sem használhatók az e kórokozók okozta infekciókban. Ez pedig oda vezetett, hogy a klinikusok egyre gyakrabban használtak és használnak carbapenemeket. Ez mindenképpen magában rejti a carbapenemrezisztencia kialakulásának a veszélyét.

Meticillinrezisztens Staphylococcusok

Előfordulásuk szinte minden országban gyorsan emelkedik. Az Országos Epidemiológiai Központ surveil-

lance-adatai 2005-ben 35 mikrobiológiai laboratóriumból származtak. Ebben az évben, a fekvőbeteg-intézetekben, a *Staphylococcus aureusok* (7690 törzs) között 16,9%-ban találtak meticillinrezisztens *Staphylococcus aureust*. Az invazív fertőzések esetén ez az arány 19%-nak bizonyult. A korábbi évekhez képest ezek a százalékos arányok jelentős emelkedést mutatnak. Bár a világban már izoláltak vancomycinre mérsékelten érzékeny és rezisztens *Staphylococcus aureust*, ez egyelőre nem jelent tömeges méretű gondot.

Európában még jelenleg sem jelentenek igazi nehézségeket a vancomycinrezisztens Enterococcusok, szemben az Egyesült Államokkal. A kórházakban ezek a fertőzések nem halmozódtak.

Az antibiotikum-kutatás változása

Az amerikai IMS Health felméréséből kitűnik, hogy a gyógyszereladások tavaly újabb rekordot döntöttek meg. A világban az eladások 7%-kal, 602 milliárd amerikai dollárra emelkedtek, és így alig hét év távlatában a világgpiac forgalma megduplázódott. Négy évvel ezelőtt, 2002-ben – a cardiovascularis és a központi idegrendszeri hatású termékek mögött – az antiinfektív készítmények eladása a harmadik helyen volt (ebből kétharmadot tett ki az antibakteriális gyógyszerek forgalma). Az elmúlt években, abszolút értékben, az antimikrobás készítmények forgalma 26, majd 45 milliárd dollár volt. Ugyanakkor világosan kiderült, hogy egy új antibakteriális készítmény forgalomba hozása nem hoz annyi profitot, mint esetleg más gyógyszeré. Az egyik nagy gyógyszergyár például 2003-ban 2,01 milliárd dollár forgalmat bonyolított le antibiotikumával, a lipid-szintcsökkentővel pedig 9,23 milliárd dollárt.

A jelenlegi helyzethez az is hozzájárult, hogy kezdetben a nagyobb gyógyszergyártó cégek megvették a kisebbeket (köztük a generikus készítményeket gyártókat is), majd – az egyesülést vagy a megvételt követően – egyre nagyobb gyárak alakultak ki. Az igen nagy gyógyszergyártók pedig egyre nagyobb profitot igényeltek a létezésükhöz.

Az évek folyamán kiderült az is, hogy egy új molekulából körülbelül 10 év alatt lesz eladható antimikrobás gyógyszer (túl hosszú a megtérülési idő), és mindez körülbelül 800 millió–1 milliárd dollár beruházást igényel.

A költségek növekedéséhez és a profit csökkenéséhez az is hozzájárult, hogy a hatóságok egyre szigorúbb és egyre több beteg bevonásával elvégzendő vizsgálatokat igényeltek az antiinfektív gyógyszerek törzskönyvezéséhez. Az FDA például 1981–1984 között átlagosan 1321 betegen való kipróbálást követelt meg, 1994–1995-ben ez a szám már megháromszorozódott (4237). Arról nem is beszélve, hogy a kettős vak, randomizált, gyakran placebokontrollált vizsgálatok előírása sokkal többbe kerül, mint a nyílt vizsgálatok.

A parenterális antibiotikumok hatásosságának vizsgálata igen költséges, különösen a multi- és pánre-

zisztens mikrobákra hatók esetében. Az FDA számításai szerint 600–1000 beteg bevonása esetén egy-egy beteg költsége minimálisan 5000 dollár. Ha több indikációban végzik a kipróbálást, akkor ez lényeges növekedést jelent. Azt nem is említve, hogy a parenterális antiinfektív gyógyszerek az antimikrobás piacnak körülbelül 30%-át teszik ki, tehát a területen jelentkező infekciók orális készítményekkel végzett kezelése valószínűleg több haszonnal jár.

Mit lehet tenni?

Van-e megoldás e nagyon bonyolult és az emberiség számára igen nagy veszéllyel járó helyzetre? Mit lehet jelenleg és a közeljövőben tenni?

Az Egyesült Államok Infektológiai Társasága 2003 márciusában kiemelten foglalkozott e kérdésekkel, és elemezte az akkori állapotot. Egy évvel később az általa létrehozott bizottság – Antimicrobial Availability Task Force (AATF) of Infectious Diseases Society of America (IDSA) – javaslatokat terjesztett elő, „Bad bugs, no drugs: as antibiotic R&D stagnates, a public health crisis brews” címen. Ezt eljuttatták az Egyesült Államok törvényhozóihoz.

Elemző és megoldásokat javasoló közlemények azóta is folyamatosan jelennek meg. Az elmúlt hónapokban például két alapvető tudományos összefoglalót jelentetett meg a Clinical Infectious Diseases infektológiai szaklap. Az egyik *Drusano* és munkatársainak dolgozata (1), a másik az AATF közleménye (2). Ezekből világosan kitűnik, hogy a világ legfejlettebb egészségügyével rendelkező ország infektológusai nem hagyják elsikkadni a kihívásokat.

Kétségtelen, hogy az orvosok felelőssége a rezisztenciaviszonyok javításában, illetve a jelenleg használatos antibiotikumok értékének megőrzésében van. Ezt pontosan azért kell hangsúlyozni, mert a következő öt-nyolc évben alig várható új antibiotikum. Főleg az úgynevezett problémás Gram-negatív baktériumok (például *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* és *E. coli*, AmpC β-laktamáz-termelő *Enterobacter* species) és talán kevésbé az MRSA, a vancomycinrezisztens *Enterococcus* lehet a jövőben a szinte legyőzhetetlen „ellenség”.

Szakmai és morális alapszabályok

Mit lehet tenni? Anélkül, hogy mindenre kiterjedő javaslatokat tennék, néhány ajánlat már javíthatná Magyarországon a helyzetet. Ezek a következők:

Kerüljük a felesleges antiinfektív kezelést! Ne a lázat kezeljük, hanem a fertőzést!

Az antimikrobás kezelést idejében kezdjük el, optimális dózissal, és a legrövidebb ideig alkalmazzuk a terápiát!

Nincsenek úgynevezett tartalék antibiotikumok, csak infekciók és kórokozók.

Próbáljunk meg minden olyan esetben, amikor infekciót véleményezünk, „kórokozóban is gondolkodni”!

Folyamatosan kövessük az egyes mikrobák rezisztenciaviszonyait (országosan, helyileg)!

Empirikus antimikrobás kezelést lehetőleg csak akkor alkalmazzunk, ha a terápia késlekedése növelheti a letalitást.

Alkossunk evidenciákon alapuló protokollokat, és azok alapján gyógyítsunk! (Országos és helyi protokollok szükségesek.)

A kórházakban követeljük meg, és szigorúan ellenőrizzük a surveillance-t és az infekciókontrollt!

Folyamatos továbbképzés szükséges infektológiai szempontból.

Kiemelten követeljük meg a szakember-utánpótlás nevelését (mikrobiológus, epidemiológus, infektológus), és azt, hogy e specialistákat erkölcsileg-anyagiilag becsüljük meg.

Azt, hogy a gyógyszergyártók oldaláról van-e – és mi lesz a – megoldás, ma még megjósolhatatlan. 2004-ben az FDA öt olyan antibakteriális készítményről rendelkezett információval, amelyekkel a nagy gyógyszergyárak folytattak kipróbálást. Ugyanakkor egyre több (2004-ben legkevesebb 35) kis gyógyszerkutató, illetve-előállító cég foglalkozott antiinfektív gyógyszerek kifejlesztésével. Azt, hogy a jelenlegi rezisztenciaviszonyoknak megfelelő újabb gyógyszerek kifejlesztésében csak a kisvállalatok jelentik-e majd a jövőben a megoldást, jelenleg megválaszolhatatlan.

Az infektológiai gondolkodás arany szabálya, hogy empirikus terápiára csak olyan antibiotikumot szabad alkalmazni, amely iránt az érzékenység legalább a 80%-ot eléri.

IRODALOM

1. *Drusano GL, et al.* The crisis of resistance: identifying drug exposures to suppress amplification of resistant mutant subpopulations. *CID* 2006;42:525-32.
2. AATF-IDSA Bad bugs need drugs: An update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of infectious diseases society of America. *CID* 2006;42:657-68.