

Rezisztenciaváltozás a Gram-pozitív kórokozók körében

Új terápiás kihívások

Kovács Gábor
Pásztor Mónika

CHANGE OF RESISTANCE AMONG GRAM-POSITIVE BACTERIA – NEW THERAPEUTIC CHALLENGE

Physicians are faced with increasingly rapid emergence and spread of antibiotic resistant Gram-negative bacilli and, in particular, Gram-positive bacteria. It poses a major problem for hospitals and general practice as well. The article focuses on the change of resistance of four important and frequently occurring Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus* spp. and *Streptococcus pneumoniae*). Among the therapeutic choices recently introduced fluoroquinolones, oxazolidinones, streptogramins and ketolids are reviewed.

Gram-positive pathogens, resistance, *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, fluorokinolones, oxazolidinone, streptogramins, ketolid

A gyakorló orvosnak a hatékony antibiotikum kiválasztásakor nemcsak a Gram-negatív baktériumok növekvő rezisztenciájával kell számolnia, hanem azzal is, hogy a Gram-pozitív kórokozók egyre rezisztensebbé, gyakran polirezisztenssé válnak. Ez igen komoly problémát jelent a kórházban és a területen dolgozó orvosoknak egyaránt.

A közleményben négy fontos és gyakori Gram-pozitív patogén (*Staphylococcus aureus*, koaguláznegatív staphylococcus, *Enterococcus* spp. és *Streptococcus pneumoniae*) rezisztenciájának változását tárgyaljuk. Az antibiotikumok közül az újabb fluorokinolonokat, az oxazolidinonokat, streptograminokat és a ketolid antibiotikumokat mutatjuk be.

Gram-pozitív patogének, rezisztencia, *Staphylococcus aureus*, koaguláznegatív staphylococcus, *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, fluorokinolonok, oxazolidinon, streptograminok, ketolid

Érkezett: 2001. március 23.
Elfogadva: 2001. március 28.

DR. KOVÁCS GÁBOR (levelező szerző/correspondent): Szent László Kórház, VI. Belosztály/Szent László Hospital, 6th Department of Internal Medicine; DR. PÁSZTOR MÓNIKA: Szent László Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium/Szent László Hospital, Department of Microbiology; H-11450 Budapest, Pf. 29

Az antibiotikum-korszak előtt a Gram-pozitív baktériumok voltak a súlyos, területi és kórházi fertőzések okozói. A XX. század közepétől a területen kialakult Gram-pozitív, elsősorban a *Streptococcus* (*S.*) *pyogenes* és a *Streptococcus* (*S.*) *pneumoniae* okozta infekciók gyógyíthatóvá váltak. Bár a *Staphylococcus* (*S.*) *aureus* korán rezisztenssé vált a penicillinnel szemben, leküzdésére hatékony készítmények – béta-laktamáz-stabil béta-

laktám antibiotikumok, makrolidek stb. – álltak rendelkezésünkre. A kórházakban főként a Gram-negatív baktériumok okozta nozokomiális fertőzések jelentettek egyre súlyosbodó terápiás problémát. A csökkent védekezőképességű betegek számának emelkedése, valamint az intravasculáris eszközök kiterjedt használata azután oda vezetett, hogy a Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzések száma a kórházakban is megszorodott. Az

1990-es évek elejére a multirezisztens Gram-negatív baktériumok mellett megjelentek a szintén multirezisztens Gram-pozitív baktériumok is, és ezzel a kihívással nemcsak a kórházban, hanem a területi, ambuláns betegellátásban is szembe kell néznie a gyakorló orvosnak.

Gram-pozitív kórokozók a területi gyakorlatban

A területen előforduló Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzések gyakoriságának felmérése mintavételi nehézségek miatt rendkívül nehéz, néhány adat azonban a rendelkezésünkre áll. A területen kialakult pneumonia leggyakoribb kórokozója a *S. pneumoniae*, mintegy 40–60%-ban mutatható ki a mikrobiológiailag is igazolt tüdőgyulladásokból. A gyermekkori otitis media messze leggyakoribb okozója szintén a *S. pneumoniae*. A tonsillopharingitisek etiológiája sokrétű, de jelen tudásunk szerint az egyetlen, amely kóroki kezelést igényel, a *S. pyogenes* által kiváltott kórkép. Szerencsére a poststreptococcalis betegségek száma, valamint a scarlatina előfordulása jelentősen csökkent, azonban az utóbbi években megjelentek az invazív fertőzést okozó *S. pyogenes* törzsek. Ezekben az infekciókban a halálozás 25–30%. A nők cystitisében 5–15%-ban előforduló *Staphylococcus (S.) saprophyticus* nem jelent terápiás problémát, azonban szövődmenyes húgyúti infekciókban, elsősorban állandó katéttert viselőknél, az *Enterococcus (E.)* spp. okozta fertőzések gyógyítása már gondot okoz.

Gram-pozitív kórokozók a kórházban

A kórházban kialakult infekciók bakteriális spektrumában az évek során látványos változás állt be. Erre talán a legjobb példa a csökkent védekezőképességűekben kialakult „kórokozóváltás”. Erről pár évvel ezelőtt *Bán* írt összefoglaló közleményt (1). A hagyományos értelemben vett csökkent védekezőképességű betegek mellett az intenzív terápiás osztályokon ápoltak is gyakrabban fertőződtek Gram-pozitív baktériumokkal. Az Egyesült Államokban és az Európai Közösség országában a kórházak intenzív osztályain végzett epidemiológiai vizsgálatok ezt már az 1990-es évek közepére világossá tették (2). Ebben az időben Magyarországon még a Gram-negatív baktériumok jelentettek komoly terápiás problémát, azonban a helyzet napjainkra megválto-

zott. A fejlett intenzív terápia velejárója a Gram-pozitív – elsősorban koaguláznegatív staphylococcusok, *S. aureus* és *Enterococcus* spp. – fertőzések növekvő gyakorisága. Ma hazánkban több intenzív osztályon, a modern, magas színvonalú intenzív ellátással párhuzamosan növekvő arányban, a véráramból izolált kórokozók jelentős többsége koaguláznegatív staphylococcus (*Tamási P, Létay E.* Személyes közlés, 2000; *Szabados Gy.* Személyes közlés, 2000). Egyéb infekciókból (urogenitalis, intraabdominalis stb.) is gyakran izolálnak Gram-pozitív patogéneket egyedül vagy egyéb kórokozókkal együtt. Az empirikus antimikrobiális terápia megválasztásában halatlanul fontos, hogy ismerjük a lehetséges kórokozókat és azok valószínű rezisztenciáját.

Fontosabb Gram-pozitív kórokozók

Staphylococcus aureus

A penicillinterápia bevezetésekor a *S. aureus* gyakorlatilag 100%-ban penicillinérzékeny volt. Már 1944-ben felismerték azonban, hogy a penicillin ellen a *S. aureus* képes védekezni. Napjainkban európai adatok szerint mintegy 80, az Egyesült Államokban 90% az aránya a béta-laktamáz enzimet termelő *S. aureus*-nak, amely a penicillint lebontja. A terápiában hatékonyak maradtak a béta-laktamáz-stabil penicillinek, a béta-laktamáz-gátlóval kiegészített penicillinek, illetve a cefalosporinok jelentős része. A hazai adatok szerint a *S. aureus* penicillinrezisztenciája körülbelül 90%. Érvényes azonban az az irányelv, hogy penicillinérzékeny *S. aureus* esetében az első választandó antibiotikum a penicillin. Mint a nemzetközi és a hazai adatokból is tapasztalható, ez empirikusan nem valószínűsíthető meg, csak a mikrobiológiai adatok alapján. A staphylococcusrezisztencia változásában az egyik fordulópont 1961 volt. Ekkor izolálták az első meticillinrezisztens *S. aureus*-t. A meticillinrezisztencia a penicillin-kötő fehérje (PBP) egyik típusának, a PBP2a-nak a túltermelésén alapul. Ez a fehérje alkalmas a Gram-pozitív baktériumok sejtfal felépítésében fontos, peptidoglikán láncok közötti keresztkötések kialakítására, de – ellentétben más penicillin-kötő fehérjékkel – a béta-laktám antibiotikumokra nem érzékeny. Ez azt jelenti, hogy ha az e fehérje termelésére specifikus gén – a *mecA* gén – jelen van, vagyis a kórokozó meticillin- és oxacillinrezisztens, akkor egyik béta-laktám antibiotikum (penicillin, cefalosporin, carbapenem) sem alkalmazható. A meticillinrezisztenciának lehet más oka is: a béta-laktamáz enzimek túltermelése.

Ilyenkor, bár a laboratórium a törzset meticillinrezisztensnek diagnosztizálja, a béta-laktamázgátlóval kiegészített penicillinek, illetve egyes cefalosporinok (például cefamandol, cefuroxim) hatékonyak lehetnek. Az 1970-es évek közepétől egyre gyakrabban izolálnak polirezisztens (multidrug resistant) *S. aureus* törzseket. Megjelentek az aminoglikozidokra, makrolidokra rezisztens baktériumok, így szűkült a terápiás arzenál. A polirezisztens *S. aureus* infekciók kezelésére lényegében csak a glikopeptidok maradtak hatékonyak. Drámai volt a bejelentés, amikor japán szerzők 1997-ben elsőként izoláltak betegből származó mintából vancomycinre mérsékelten érzékeny *S. aureus* törzset (VISA: vancomycinre intermedier érzékenységű *Staphylococcus aureus*) (3). Laboratóriumi körülmények között már az 1990-es évek elején sikerült enterococcusból a vancomycinrezisztenciáért felelős gént *S. aureus*-ba juttatni, azonban csak az idézett közlemény döbbsentette rá a világot, hogy nemcsak a Gram-negatív baktériumok, hanem a Gram-pozitívak ellen sem rendelkezünk „mindenható” gyógyszerrel (3). A glikopeptidrezisztencia nem a korábban kísérleti körülmények között létrehozott mechanizmuson alapul, hanem minden részletében még nem teljesen tisztázott módon alakul ki. Ellenében a vancomycinrezisztens enterococcusokkal, a csökkent vancomycinérzékenységű *S. aerus*-ban nem található meg a vanA, vanB vagy vanC gén. A mérsékelt érzékenység biokémiai háttere a sejtfal megnövekedett PBP2-tartalma, ez fokozott transzglykizációs aktivitással jár. A jelenlegi hipotézis szerint a megvastagodott sejtfal mintegy „felszívja” a vancomycint (4).

Koaguláznegatív staphylococcusok

A koaguláznegatív staphylococcusok közül a leggyakoribb nozokomiális patogén, a *S. epidermidis*. Ez a baktérium a normális bőrflóra tagja, azonban hajlamosító tényezők (például intravasculáris műanyag eszközök, katéterek használata) esetén igen gyakran okoz véráramfertőzést. Megtelepedhet a műbillentyűn vagy egyéb behelyezett idegen testen. A második leggyakrabban izolált koaguláznegatív *Staphylococcus* species a *S. hominis*. Viszonylag ritkábban izolálják az egyéb koaguláznegatív staphylococcusokat (*S. haemolyticus*, *S. warneri* stb.). A koaguláznegatív staphylococcusok jelentőségét jól tükrözi, hogy 1989-ben az Egyesült Államokban a nozokomiális bacteriaemiákat 27%-ban ezek a kórokozók okozták, míg 1980-ban ez a szám csak 9% volt. Bacteriaemián és beültetett idegen test infekcióján kívül osteomyelitisekben, húgyúti infekciók-

ban, endophthalmitisekben is igazolták patogén szerepüket. A koaguláznegatív staphylococcusok, bár ritkán, de érzékenyek lehetnek béta-laktamázinstabil penicillinekre, azonban a területenként ugyan eltérő, de jelentős mértékű (70-90%) béta-laktám-rezisztencia jellemzi ezt a csoportot. A rezisztenciamechanizmus hasonló a *S. aureus*-éhoz. A polirezisztencia szintén gyakori jelenség. A koaguláznegatív staphylococcusoknál is leírtak vancomycinre csökkent érzékenységű törzseket (5). A koaguláznegatív staphylococcusok okozta infekciók terápiáját igen megnehezíti, hogy ezek a patogének biofilm képzésére is képesek, amely az antibiotikumok és így a glikopeptidok számára is nehezen átjárható.

Enterococcus speciesek

Az enterococcusokat húgyúti, intraabdominalis fertőzések, endocarditisek kórokozóiként ismertük meg. Az utóbbi években véráramból is egyre gyakrabban izolálnak *Enterococcus* fajokat. A klinikai izolátumok döntő többségét, mintegy 90%-át az *E. faecalis* és kisebb százalékát az *E. faecium*, illetve egyéb *Enterococcus* spp. adják. Az enterococcusokra a cefalosporinok hatástalanok, a penicillin és az aminoglikozidok csak mérsékelten hatékonyak, míg az aminopenicillinek, ureidopenicillinek, karbapenemek hatékonyak, de ölü hatás csak más antibiotikummal (például aminoglikoziddal) való kombinációban érhető el. Az aminoglikozidokkal szemben kétféle rezisztencia ismert, az egyik az alacsony fokú rezisztencia, ez a természetes rezisztencia. Az alacsony fokú aminoglikozidrezisztencia esetén aminoglikozid kombinációban adható, sőt súlyos infekciók terápiájában adni kell, például ampicillinnel, piperacillinnel. Magas fokú rezisztencia esetén aminoglikozid adásának nincs értelme. Ezért fontos a minimális gátlókoncentráció (MIC) meghatározása, például E-teszt segítségével. Fontos, hogy a gentamycinrezisztencia mindig együtt jár a többi aminoglikoziddal szembeni rezisztenciával, kivéve a streptomycint. A streptomycin gentamycinrezisztens esetekben is hatékony lehet. A magas fokú aminoglikozidrezisztencia az 1980-as évek elején jelent meg, és azóta egyre gyakoribbá vált. Az *E. faecium* törzsek ampicillinrezisztenciája igen jelentős, de az *E. faecalis* esetén is kialakulhat ez a szerzett vagy másodlagos rezisztencia. A komoly terápiás nehézség akkor jelentkezett, amikor megjelentek a glikopeptidre is rezisztens enterococcus-törzsek az 1980-as évek végén, a 90-es évek elején. Ezt a rezisztenciát többféle gén kódolhatja. A vanA vancomycinnel és teicoplaninnal is indukálha-

tó, a vanB csak vancomycinnel. Kromoszómáisan kódolt vanC gén esetén alacsony szintű vancomycinrezisztencia fennáll, de a teicoplanin hatékonysága megtartott marad. A vanD genotípus jelentősége kevésbé ismert. A vancomycinrezisztencia a kötőhely megváltozásán alapul. Az enterococcusokra az egyébként kiváló Gram-pozitív baktérium elleni tulajdonsággal rendelkező clindamycin alacsony fokban rezisztens, a szulfonamid-trimethoprim kombináció in vitro hatékonynak mutatható, de in vivo hatástalan (6).

Streptococcus pneumoniae

Annak ellenére, hogy szemészeti és ízületi fertőzések, valamint egyéb infekciók esetében is gyakran izolálják, mint légúti patogén vált ismertté. Az otitis media és az akut sinusitis leggyakoribb bakteriális kórokozója. A területen kialakult bakteriális pneumoniák 50-60%-át a *S. pneumoniae* okozza. Bacteriaemia esetén ebben a körképben a halálozás elérheti a 30%-ot. Meningitis kórokozójaként is gyakori. A Szent László Kórházban, az 1999–2000-ben zajlott *Neisseria meningitidis* járvány alatt is leggyakrabban *S. pneumoniae*-t izoláltak a liquor cerebrospinalisból, azaz a *N. meningitidis* a járvány alatt is csak a második leggyakoribb kórokozó volt (7). Gyakorisága mellett hallatlanul fontos az egyre növekvő penicillin (és egyéb antibiotikumok) iránti rezisztencia. Ez a rezisztencia nem enzimtermelésen, hanem a célmolekula megváltozásán alapul. A penicillin-kötő fehérje struktúraváltozásának következtében a béta-laktám antibiotikumok csökkent mértékben kötődnek, és az antibiotikumok nem képesek megakadályozni a sejtfal felépítését. Fontos, hogy ez az affinitáscsökkenés eltérő mértékben érinti az egyes béta-laktám antibiotikumokat. Penicillinre csökkent érzékenyséű pneumococcusokra az amoxicillin, cefuroxim, a cefotaxim és a ceftriaxon hatékony lehet. Ilyen esetekben enyhébb infekciókban emelt dózissal per os amoxicillin vagy cefuroxim adható, súlyos esetekben cefotaxim vagy ceftriaxon adása jön szóba. Léteznek azonban minden béta-laktám antibiotikumra csökkent érzékenyséű vagy rezisztens törzsek is. Súlyos infekciókban, meningitisek kezelésekor ezek rezisztenciája komoly terápiás nehézséget okoz. A glikopeptidok ugyan hatékonyak, de a meninxen való penetrációjuk nem jó, és tovább csökken, illetve bizonytalanná válik szteroid alkalmazásakor. A mindennapi terápiában fontos a növekvő makrolidrezisztencia, amely szintén kötőhelynek – a baktérium riboszómális RNS-ének – a megváltozásán alapul. A csökkent penicillin-érzékenyséű pneumococcusok aránya Magyarországon

30-40% körül van, és ennél még magasabb a makrolidrezisztencia. A pneumococcusok között is gyakori a multirezisztens törzsek előfordulása (8).

E fenti néhány példából is látható, hogy a Gram-pozitív baktériumok körében kialakult, illetve terjedő rezisztencia legalább akkora gondot jelent, mint a Gram-negatív baktériumok körében észlelt rezisztenciaváltozás. Több új antibiotikumot fejlesztettek ki az utóbbi években, amelyek alkalmazásával a rezisztens mikroorganizmusokkal szemben is hatékony terápia végezhető.

Új antibiotikumok

Fluorokinolonok

A fluorokinolonok első generációjába tartozó anyagok (például a nalidixsav) jó Gram-negatív-ellenes hatékonyságúak, de rossz farmakokinetikájú antibiotikumok. Lényegében csak alsó húgyúti infekciók (cystitis) kezelésére alkalmasak. A második generációs fluorokinolonok (ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin) kiváló Gram-negatív-ellenes aktivitás mellett jó farmakokinetikával is jellemezhetőek. Alkalmasak szisztémás infekciók kezelésére is. Ez alól a norfloxacin kivétel, amely csak alsó húgyúti infekciók kezelésére javasolt. A második generációs fluorokinolonok a Gram-pozitív kórokozók többsége ellen marginális hatékonysággal rendelkeznek, vagy hatástalanok. Általában elmondható, hogy ezek a készítmények sem tartoznak a Gram-pozitív infekciók kezelésében elsőként választott antibiotikumok közé. Néhány kivétel van vagy lehet. A nők alsó húgyúti infekcióiban mintegy 10%-ban szerepet játszó *S. saprophyticus* ellen ezek a fluorokinolonok is hatékonyak. Enterococcusok okozta húgyúti infekciókban is hatékonyak lehetnek e csoport tagjai, mert bár a fluorokinolonok csak magasabb koncentrációban hatnak az enterococcusokra, a vizeletben olyan magas koncentrációban ürülnek, hogy elérhetik a baktérium elöléséhez szükséges szintet. A fluorokinolonok újabb generációi kitűnnek jobb Gram-pozitív-ellenes aktivitásukkal is. A harmadik generációba sorolt levofloxacin jó *S. pneumoniae* elleni aktivitással rendelkezik, amelyet hazai adatok is alátámasztanak (9). Jó pneumococcus elleni aktivitás jellemzi a negyedik generációs fluorokinolonokat is. Fontos, hogy a fluorokinolon hatékonyságát a penicillin- vagy makrolidrezisztencia nem befolyásolja, ezért mikrobiológiailag alkalmasak penicillinre rezisztens *S. pneumoniae* okozta infekciók kezelésére is. A ciprofloxacin bevezetésekor nagy reménnyel kecsegtetett a meticillinrezisztens *S. aureus* keltette infekciók kezelésében. Napjaink-

ra a rezisztens törzsek száma néhány országban eléri a 70-80%-ot is. Egyes újabb fluorokinolonok jobb Gram-pozitív-ellenes aktivitása ezekben a körképekben is kihasználható. Például a clinafloxacin a ciprofloxacinnal szemben (MIC: 1 mg/ml), meticillinrezisztens *S. aureus* törzsek ellen már $\leq 0,06$ mg/ml koncentrációban hatékony, és a ciprofloxacinnal szemben ez az eléréshez szükséges koncentráció nem emelkedik 1 mg/ml fölé (10).

Oxazolidinonok

Az oxazolidinonok új antibiotikum-csoportot képeznek. Az oxazolidinonok a baktérium riboszómájának 50S alegységéhez kötődnek. Ez a kötődés chloramphenicolal és lincomycinnel gátolható, azaz a kötőhely azonos. Ellentétben e két antibiotikummal, az oxazolidinonok nem a peptidiltransferáz vagy a terminális transzláció gátlása révén fejtik ki hatásukat, hanem egyedülálló mechanizmussal gátolják a 70S riboszómakomplex kialakítását, ezáltal a fehérjeszintézist. Nagyon fontos, hogy nincs keresztrezisztencia a chloramphenicol, a lincomycin és az oxazolidinonok között.

Az oxazolidinonoknak két fontos képviselőjük van, az eperezolid és a linezolid. Ez utóbbi antibiotikummal vannak széles körű klinikai tapasztalatok is, jelenleg a III. fázisú vizsgálatok folynak. A linezolid in vitro hat a legtöbb Gram-pozitív aerob baktérium ellen. Kis koncentrációban hatékony mind a meticillinérzékeny, mind a meticillinrezisztens *S. aureus*okra és a koaguláznegatív staphylococcusokra. Szintén hatékony a *S. pneumoniae*-ra, hatását a penicillinrezisztencia nem befolyásolja. Az in vitro adatok alapján az *E. faecalis* és az *E. faecium* törzsek ellen is kiválóan hat, a vancomycinérzékeny és -rezisztens törzsekre egyaránt. Az oxazolidinonok és így a linezolid hatása a baktériumokra bakteriosztatikus. Mind intravénás, mind orális forma elérhető. Orálisan adva biohasznosíthatósága 100%. A per os adás után 1-2 órával éri el csúcskoncentrációját, amely 375 és 625 mg adása után 12, illetve 18 mg/l. Az alkalmazás után 12 órával sem csökken 3,5 mg/l alá. (A legtöbb korábban felsorolt baktérium MIC-értéke jóval ez alatt a koncentráció alatt van.) A felezési idő körülbelül 5 óra, napjában kétszer kell adni. A fehérjéhez 31%-ban kötődik. A linezolid a májban metabolizálódik, a vesén keresztül változatlan formában mintegy 30%-a választódik ki. Beszűkült vesefunkció, illetve májelégtelenség esetén sem kell a dózist csökkenteni. A citokróm P450 rendszeren interakciója nincs, azonban – mivel gyenge monoaminoxidáz-inhibitor – pseudoephedrinnel, phenylpropinaminnal, szelektív

szerotoningátlóval, illetve egyéb antidepresszánsokkal együttadása nem javasolt. Figyelni kell a táplálék tiramintartalmára is. Mellékhatásai közül elsősorban a mintegy 3-11%-ban jelentkező hasmenés emelhető ki. Fejfájás, thrombocytopenia is előfordul. Az eddig rendelkezésre álló klinikai adatok alapján a korábban felsorolt baktériumok okozta bőr- és légyszív-infekciókban, területen kialakult pneumoniákban igen hatékony szer (11, 12).

Streptograminok

A streptograminok makrolakton antibiotikumok. A jelenleg szélesebb körben alkalmazott készítmény a quinopupristin/dalfopristin két komponensnek a pristinamycin I_A-nak és a pristinamycin II_B-nek a 30:70 arányú keveréke. A vegyületek elnevezése kissé bonyolult és könnyen összezavarhatja a témában kevésbé járatos olvasót, azonban a rezisztenciamechanizmusok miatt ezt lényeges tisztázni. Megkülönböztetünk streptogramin A és B csoportot. A streptogramin A csoportba tartozik a pristinamycin II_A és II_B, a streptogramin B csoportba a pristinamycin I_A és I_B. Szinonimaként szokták alkalmazni a pristinamycin II_A helyett a streptogramin A-t és a pristinamycin I_A helyett a streptogramin B-t. A streptograminok a baktérium riboszómáihoz kötődve gátolják a transzlációt, ezáltal a fehérjeszintézist. A streptograminok in vitro hatékonyak az *E. faecium* vancomycinérzékeny és -rezisztens törzsei, a *S. aureus* és a koaguláznegatív staphylococcusok ellen. Hatását a meticillinrezisztencia nem befolyásolja. Szintén hatékony a *S. pneumoniae* törzsekre. Fontos, hogy in vitro nem hatékony az *E. faecalis* ellen. Van egy közös rezisztenciamechanizmusuk a makrolidokkal és linkozamidokkal. Ez csak a streptogramin B-t érinti, ezért MLS_B-nek is nevezik. Ilyen esetben az egyébként baktericid helyett csak bakteriosztatikus hatás várható. Egyébként a két komponens között szinergén hatás van. A rezisztencia érintheti a streptogramin A-t, ez a makrolidrezisztenciától független. A quinopupristin/dalfopristin intravénásan adható 12 óránként. A májban metabolizálódik, a citokróm P450 rendszeren történő metabolizmust befolyásolja. Interakció várható cyclosporin A-val, nifedipinnel stb. Mellékhatásai közül az arthralgia a leggyakoribb (11, 13).

Ketolidok

A ketolidok lényegében a makrolidcsoportba tartozó vegyületek, amelyeket 14 tagú makrolidgyűrű szemisztetikus módosításával hoztak létre. Ellen-

tétben az erythromycinnel, nagy savstabilitással rendelkeznek, mindemellett hatékonyak az erythromycinre rezisztens *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* törzsekre is. Hatékonyak a *H. influenzae*, a *M. catarrhalis* és az atípusos kórokozók (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.) ellen is. Elsősorban a területen kialakult légúti infekciók kezelésében várható előny az alkalmazásától (14).

Összegzés

A hatékony antibiotikum kiválasztását megnehezíti a baktériumok természetes és szerzett rezisztenciája. Egyes kórokozók hamar, míg mások napjainkra sem váltak rezisztenssé az 1940-es évek közepén bevezet-

tett penicillinnel szemben. Az okok pontosan nem ismertek, azonban nem kétséges, hogy egyes rezisztenciátípusok kialakulásában, a rezisztencia terjedésében az antibiotikumok használatának fontos szerepe van. Az újabb készítmények sem csodaszerek, nem mindenre hatnak. A választásnál figyelembe kell venni a mellékhatásokat, a gyógyszer-interakciókat és nem utolsósorban a költségeket is, ez utóbbi tényező azonban nem lehet akadály a hatékony antibiotikum-választásnak, a betegek gyógyításának.

A rezisztencia terjedése, amely mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív kórokozók körében észlelhető, fokozott óvatosságra int: akkor és csak akkor adjunk antibiotikumot mind a humán gyógyászatban, mind a mezőgazdaságban, ha valóban indokolt!

IRODALOM

1. Bán É. A Gram-pozitív baktériumok szerepének változása a csökkent védekezőképességű betegek infekcióiban. *Lege Artis Medicinae* 1996;6:42-8.
2. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995;274:639-44.
3. Hiramatsu K, Hanaki H, Yabuta K, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Agents Chemother* 1997;40:135-6.
4. Rybak MJ, Akins RL. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance. *Drugs* 2001;61:1-7.
5. Sanyal D, Johanson AP, et al. Peritonitis due to vancomycin resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet* 1991;337:55-8.
6. Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JAA, Meis JFG, et al. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:817-22.
7. Pásztor M, Todorova R, Tárkányi K, et al. Purulens meningitisek előfordulása meningococcus járvány idején. Magyar Mikrobiológiai Társaság Kongresszusa, Pécs 2000.
8. Marton A. A *Streptococcus pneumoniae* antibiotikum rezisztenciája. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 1997;4:23-8.
9. Bán É, Pásztor M. Klinikai mintákból izolált *Streptococcus pneumoniae* levofloxacin iránti érzékenységének vizsgálata. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Kongresszusa Budapest, 2000.
10. Jones ME, Vissen MR, Klootwijk M, et al. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinopristin-dalfopristin, gentamycin and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:421-4.
11. Patterson JE. New Gram-positive agents in nosocomial infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2000;13:597-8.
12. Dickema DJ, Jones RN. Oxazolidinones. A review. *Drugs* 2000;59:7-16.
13. Bouanchard DH. Streptogramins: from parenteral to oral. In: Zinner ST, et al (editors). Expanding indications for new macrolides, azalides and streptogramins. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 51-66.
14. Bryskier A, Agourodas C, Chatot JF. Ketolidés: New semisynthetic 14-membered-ring macolides. In: Zinner ST, et al (editors). Expanding indications for new macrolides, azalides and streptogramins. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 39-50.