

Multirezisztens kórokozók előfordulása hematológiai betegeinkben – a rezisztenciatrendek változása

Bicskó Réka Ráhel^{1,*}, Nyilas Renáta¹, Szabó Judit², Jóna Ádám¹, Magyarai Ferenc¹, Szarvas Mariann¹, Illés Árpád¹, Gergely Lajos¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Debrecen

¹Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék

²Orvosi Mikrobiológiai Intézet

A multirezisztens kórokozók jelenléte világszerte egyre nagyobb gondot jelent a kórházakban. A túlzott és indokolatlan, vagy helytelenül megválasztott antibiotikum-kezelések hatására a rezisztens törzsek kiszéleklődnek, és súlyos infekciókat okoznak, ami az immunszuprimált betegeknél sokkal kifejezettebb. E probléma megoldására indult 2013-ban a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet B épület Hematológiai Osztályán az antibiotikumok diverzifikálása. A monoton gyógyszerválasztás tudatos elkerülésének eredményeként egyes multirezisztens törzsek, így a kiterjedt spektrumú béta-laktamáz termelő *Escherichia coli* (2012-ben 16, 2016-ban 4 eset) és *Klebsiella pneumoniae* (2012-ben 27, 2016-ban 3 eset) előfordulása csökkent. Ugyanakkor új gond a vancomycinrezisztens *Enterococcus* spp. megjelenése (2012-ben 1, 2016-ban 6 pozitív tenyésztés), aminek hátterében valószínűleg a *Clostridium difficile* infekció miatt kezelt esetek számának növekedése áll (2011-ben 2, 2015-ben 11 eset). A helytelen antibiotikum-felhasználás növeli az ápolási költségeket és rontja a fertőzések kimenetelét, ezért nagyon fontos az antibiotikumok tudatos és ésszerű alkalmazása mind egyéni, mind osztályos szinten. Ahhoz, hogy a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzésekkel fel tudjuk venni a harcot, nem csak új antibiotikumokra van szükség, hanem új szemléletre is az infekciók kezelésében.

Kulcsszavak: multirezisztens, antibiotikum, infekció, immunszuprimált

Multidrug-resistant bacteria in hematology patients – changes in antibiotic-resistance trends

Multidrug resistant bacteria are one of the most important current threats to public health. Excessive and causeless use of antibiotics can promote development of antibiotic resistance. It can cause dangerous infections, which can be serious in immunocompromised patients. In 2013 in our haematology ward we started to swap and alternate antibiotics selected for unidentified infections. The results of this program have been investigated, including changes in efficacy of the most commonly used antibiotics, as well as the frequency of multidrug resistant microbes. Our research revealed a tendency towards decreasing prevalence regarding extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (in 2012, 16 positive cultures, in 2016, only 4 cases) and *Klebsiella pneumoniae* (in 2012, 27 cases, in 2016, only 3 cases). The occurrence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) continues to be an escalating problem (in 2012, only 1 case, in 2016, 6 cases). The number of *Clostridium difficile* cases significantly increased (2 cases in 2011 and 11 cases in 2015), partially explaining the increase in VRE frequency. The struggle to gain the upper hand against multidrug resistant bacteria continues to this day and it is important to cautiously use the available antibiotics not to increase the multi-resistant bacterial strains in the inpatient populations.

Keywords: multiresistant, antibiotics, infection, immunocompromised

(Beérkezett: 2018. október 15.; elfogadva: 2019. február 9.)

Rövidítések

ESBL = kiterjedt spektrumú β-laktamázok; EUCAST = The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing;

MACI = multirezisztens *Acinetobacter baumannii*; MRSA = methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; VRE = vancomycinrezisztens enterococcus

*Levelezési cím: Dr. Bicskó Réka Ráhel, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.; Tel.: +36-30/1818375, E-mail: bicskorekaa@gmail.com

Bevezetés

A multirezisztens kórokozók elleni harc égető feladattá vált az egészségügyben. A penicillin felfedezésével indult az antibiotikum-éra, és lehetőség nyílt a fertőzések mikrobiológiai okának megszüntetésére. Az elmúlt évtizedek antibiotikum-felhasználási szokásai miatt azonban ez egyre nehezebb feladatnak bizonyul. A humán gyógyászatban a helytelen antibiotikum-használat alatt e szerek túlzott vagy szükségtelen használatát értjük, az alul- vagy túldozírozást, a nem megfelelő időtartamban való alkalmazást és a farmakokinetikai és farmakodinámiai sajátosságok figyelmen kívül hagyását. Az antibiotikumok széles körű alkalmazása az orvosláson kívül elterjedt az állattenyésztésben is. Ez a gyakorlat nagyban befolyásolja a humán gyógyászatot is, hiszen az állatok által hordozott rezisztens mikrobák az élelmiszerláncon keresztül emberre is áterjedhetnek. A rezisztencia lehet természetes és szerzett. Klinikai szempontból ez utóbbi a fontosabb, lényege az érzékenységi spektrum megváltozása. Négy fő mechanizmusa ismert: a kötőhely módosítása, enzimatikus inaktiválás, aktív efflux és a sejtfal-permeabilitás csökkenése [1]. A multirezisztens kifejezést azokra a kórokozókra alkalmazzuk, amelyek több olyan antibiotikum-csoportba tartozó szerrel szemben is ellenállóak, amelyekre a kórokozónak érzékenynek kellene lennie. Ezt minden multirezisztens baktérium esetében külön definíció írja le. Bár a rezisztencia problémaköre minden kórokozó csoportot (baktériumok, vírusok, gombák) érint, a legnagyobb jelentőséggel egyes baktériumok antibiotikumokkal szemben kialakult rezisztenciája bír hazánkban és világszerte egyaránt [2].

A multirezisztens kórokozók rendkívül megnehezítik az infekciók kezelését. Egyrészt rontják a fertőzések kimenetelét, másrészt megnyújtják a kórházi kezelés időtartamát, ezzel pedig jelentősen megnövelik az ápolási költségeket. A hematológiai betegek csoportja különösen veszélyeztetett a multirezisztens infekciókkal szemben, hiszen esetükben jelentős faktor a tartós immunszuprimált állapot is, ami az intenzív kemoterápiás kezelések és a biológiai, célzott terápiák megjelenésével egyre kifejezettebbé válik. Egyes onkológiai és onkohematológiai kezelések kapcsán a neutrophil granulocyták abszolút száma nagymértékben csökken, ami elsősorban a bakteriális fertőzések kockázatának növekedését okozza. A lázas neutropeniás esetek nagy részében az antitumorkezelést is szükséges halasztani, ami viszont veszélybe sodorja a terápia pozitív kimenetelét és a gyógyulást [3]. Ezért e betegek körében egyaránt nagy hangsúlyt kell fektetni az általános és az antimikrobás profilaxisra. Esetükben figyelembe kell venni, hogy láz megjelenésekor elsősorban infekció valószínűsíthető, így még a tenyésztési eredmények kézhezvétele előtt empirikus antibiotikumterápiát kell indítani [4]. Ez azt jelenti, hogy az adott kórképet legnagyobb valószínűséggel okozó mikrobák spektrumát lefedő antibiotikumot alkalmazunk, amelyet később a tenyésztési eredménynek megfelelően módosítunk.

Az empirikus terápia elmaradása a halálozást nagymértékben növeli, emiatt elengedhetetlen az erre vonatkozó általános elvek, valamint az antibiotikumok és a kórokozók érzékenységének pontos ismerete. Ennél is nagyobb hangsúlyt kap a helyi viszonyok állandó és folyamatos elemzése, a célzott surveillance, amihez nélkülözhetetlen a társszakmákkal való szoros együttműködés. A hematológiai betegek tehát fokozottan veszélyeztetettek a multirezisztens kórokozókkal szemben, így különösen nagy figyelmet kell fordítani a kezelésük során az infekciós állapotokra, amihez elengedhetetlen az antibiotikumok körütekintő alkalmazása mind egyéni, mind osztályos szinten.

2012. július 1-től a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet B épületében egyesült a megye és a régió hematológiai betegeinek ellátása. Ekkor a helyi viszonyok mikrobiológiai elemzése után elindult az antibiotikumok tudatos diverzifikálása, ami a tartós szelektív nyomás kialakulását volt hivatott megelőzni.

Célkitűzés

A vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk a fentiek szerint történő antibiotikum-felhasználás következményeit, eredményeit a multirezisztens kórokozók előfordulásának és az antibiotikumok hatékonyságának függvényében.

Anyagok és módszerek

A vizsgálatunk a 2011 és 2016 közötti időszakot fedi le, mely során összesen 1984 pozitív mintavételből származó adatot elemeztünk. A minták a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet B épületének Hematológiai osztályairól származtak, és az Orvosi Mikrobiológiai Intézetben kerültek feldolgozásra. A tenyésztés céljából levett vérmintákat hemokultúra palackokba (aerob, anaerob) vettük le, melyek a laboratóriumban hemokultúra automatába (Becton-Dickinson, New Jersey, USA) kerültek, inkubálásuk öt napig tartott. Az automata pozitív jelzése esetén a palackokból néhány milliliter vért kivettünk, Gram-szerint festett kenetet készítettünk, majd az izolátumokat species szinten is meghatároztuk, és direkt érzékenységi vizsgálatot végeztünk. A natív mintákat (köpet, bronchusváladék) steril tartályban küldtük be, melyekből kalibrált kaccsal történt a kioltás a csíraszám-meghatározás miatt. A székletmintákat is steril tartályban küldtük be. A sebváladék-, orr-, garat-, fülváladék-mintákat steril tamponnal vettük le, és transzport közegben, szobahőmérsékleten juttattuk el a laboratóriumba. A minták feldolgozása a Manual of Clinical Microbiology (11th Edition, ASM Press, Washington DC, USA, 2015) alapján, az érzékenység meghatározása az EUCAST szerint történt. Az adatokat a MEDBAKTER laboratóriumi program és a Medsolution betegdokumen-

tációs programból nyertük ki. Az adatokat a Microsoft Excel programmal dolgoztuk fel és az ábrákat azzal készítettük.

2013-ban indult az antibiotikum-használat tudatos módosítása, melyben az empirikusan alkalmazott antibiotikumokat és antibiotikum-csoportokat is váltogattuk. Az új antibiotikum-rendelési gyakorlat során általában vagy egy béta-laktám csoportba tartozó szert alkalmazunk, például cephalosporint, carbapenemet vagy egy fluoroquinolont. Esetenként ezt egészítettük ki aminoglikoziddal, mint pl. a ceftazidim/amikacin-kombináció esetében. Az empirikusan alkalmazott széles spektrumú antibiotikumok közül a meropenemet, piperacillin-tazobactámot és a cefepimet használtuk. Időszakosan egy-egy kombinációt igyekeztünk előtérbe helyezni. Amennyiben sikerült pozitív tenyésztési eredményt kapni, a mikrobiológiai tenyésztések függvényében szűkítettük a spektrumot, de-eszkalációs terápiát végeztünk.

A kapott adatokból vizsgáltuk a leggyakrabban alkalmazott antibiotikumok hatékonyságát, a multirezisztens kórokozók százalékos előfordulását az összes pozitív mintavételhez képest és a törzsön belül is, illetve a fekvőbeteg esetszám változásának fentiekre gyakorolt hatását.

Eredmények

2011 és 2016 között összesen 9985 beteget kezeltünk, ez idő alatt 688 betegről összesen 1984 pozitív mintát nyertünk. A vizsgált időintervallum alatt folyamatosan nőtt osztályunkon a fekvőbeteg-esetszám. Míg 2011-ben 1117 fekvőbetegot kezeltünk, 2016-ban ennek majdnem a dup-

1. táblázat. A klinikánkon ellátott betegek és a pozitív mintavételek száma az egyes években

Év	Betegszám	Mintavétel
2011	1117	211
2012	1467	380
2013	1599	323
2014	1700	343
2015	1996	382
2016	2106	345

láját, 2106 beteget (1. táblázat). A 2011–2012 közötti időszakban azt tapasztaltuk, hogy a fekvőbeteg-esetszám mellett jelentős mértékben megemelkedett a multirezisztens baktériumok száma is (2. táblázat), ezért követni kezdtük ezeket az értékeket, és az antibiotikumok tudatos felhasználását is igyekeztünk ehhez igazítani.

A tenyésztési eredmények alapján a leggyakoribb baktériumok – minden évben és összesítve is – a *Staphylococcus epidermidis* és az *Escherichia coli* voltak, de jelentős az egyéb staphylococcusok és az enterococcusok száma. A Gram-negatívok közül pedig a *Klebsiella pneumoniae* és a *Pseudomonas aeruginosa* fordult elő nagy számban. A különböző *Candida* fajok is említésre méltóak (1. ábra).

Az antibiotikumok hatékonyságát illetően a legkritikusabb a 2012-es év volt. Az antibiotikumok időszakos alkalmazása és egyes szerek lehetőség szerinti tudatos kerülése kezdetben eredményesnek tűnt, a 2013-as év adatai szerint valamennyi vizsgált antibiotikummal szemben

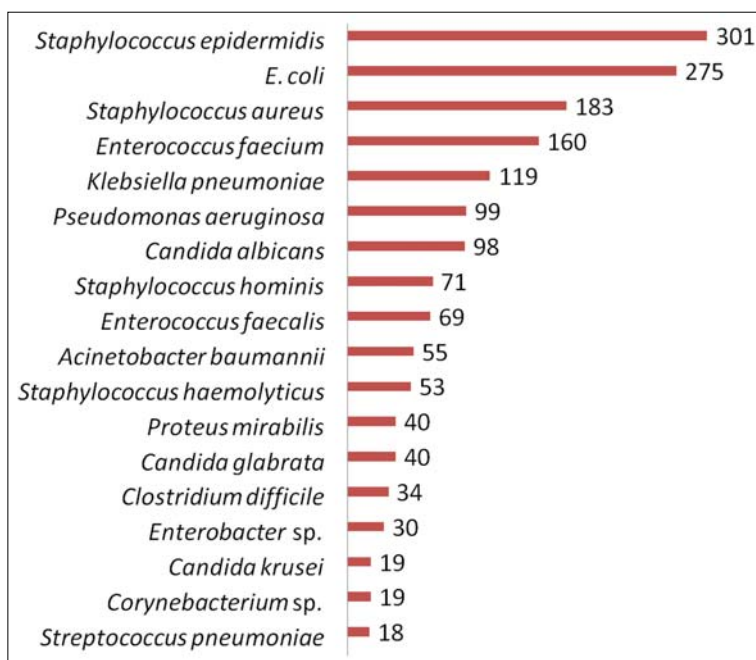
2. táblázat. A multirezisztens kórokozók évenkénti előfordulása 2011 és 2016 között

Kórokozó	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ESBL-termelő <i>E. coli</i>	5	16	2	2	18	4
ESBL-termelő <i>Klebsiella</i> spp.	7	27	7	11	4	3
MACI	3	9	3	2	10	13
MRSA	1	10	5	11	17	5
Carbapenemrez. <i>Pseudomonas</i> spp.	4	4	–	1	6	5
VRE	–	1	–	–	7	6

Rövidítések: ESBL = kiterjedt spektrumú β -laktamázok, MACI = multirezisztens *Acinetobacter baumannii*; MRSA = methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; rez. = rezisztens; VRE = vancomycinrezisztens enterococcus

3. táblázat. Az izolált baktériumoknak egyes fontosabb antibiotikumokkal szemben *in vitro* mutatott érzékenységének változása 2011 és 2016 között %-ban kifejezve. A %-os érték az adott antibiotikumkorongra tesztelt összes minta %-át mutatja

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Cefepime	70,5	57,0	83,6	82,7	76,0	84,0
Piperacillin/Tazobactam	71,0	49,7	84,0	74,2	60,0	77,8
Ceftazidim	66,1	55,3	81,4	79,6	70,7	83,8
Meropenem	83,8	91,0	92,0	96,3	88,1	84,8



1. ábra. A 2011 és 2016 közötti tenyésztési eredmények alapján az egyes kórokozók száma

növekedett a baktériumok *in vitro* érzékenysége. 2015-ben azonban ismét lényegesen rosszabb értékeket kaptunk. Ennek hátterében valószínűleg az állt, hogy ebben az évben a saját betegeinken kívül felújítás miatt a Kenézy Kórház általános belgyógyászati betegeit is nagy számban láttuk el. Mindenesetre biztatónak mondható, hogy a 2016-os évre az eredmények ismét javulni kezdtek (3. táblázat).

Megvizsgáltuk az egyes multirezisztens törzsek előfordulását is évekre lebontva. A multirezisztens *Acinetobacter baumannii* prevalenciája 2012-ben kiugróan magas volt, majd csökkent, ám 2015-től ismét jelentősen növekedett. Az meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* előfordulási gyakoriságának csúcsa is 2012-re és 2015-re tehető, de azóta itt is csökkenés mutatkozik. A kiterjedt spektrumú β -laktamázt termelő *Escherichia coli* esetében is hasonló a helyzet, a 2012-es és 2015-ös évből származnak a legkedvezőtlenebb eredmények. A kiterjedt spektrumú β -laktamázt termelő *Klebsiella pneumoniae*-nél is a

2012-es évben látszott kiemelkedő esetszám-növekedés, az ezt követő években viszont nagyfokú csökkenés mutatkozik. A fentiekkel szemben aggasztó jelenség a carbapenemrezisztens *Pseudomonas* spp. növekedése az utóbbi években. Ennek valószínűleg az a magyarázata, hogy egyre több olyan fertőzés kerül megállapításra, ahol be kell vetnünk a carbapenemeket, teret engedve a rezisztencia kialakulásának. Viszonylag új keletű probléma a vancomycinrezisztens enterococcusok elterjedése (4. táblázat).

Ha az adott törzsen belül vizsgáljuk a rezisztencia arányát, akkor is látható, hogy a legkedvezőtlenebb adatok az *Acinetobacter baumannii*-izolátumok esetében születtek, a törzsek csaknem 100%-ban multirezisztenssé váltak. A 2015-ös és 2016-os évben az enterococcusok vancomycinrezisztenciája is nagymértékben nőtt, valamint a carbapenemrezisztens *Pseudomonas* speciesek aránya is jelentősen megemelkedett (5. táblázat).

4. táblázat. Multirezisztens kórokozók %-os előfordulása az összes mintavételhez viszonyítva 2011 és 2016 között

Kórokozó	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ESBL-termelő <i>E. coli</i>	2,369	4,21	0,619	0,583	4,71	1,159
ESBL-termelő <i>Klebsiella</i> spp.	3,317	7,1	2,167	3,206	1,047	0,869
MACI	1,421	2,368	0,928	0,583	2,617	3,768
MRSA	0,473	2,63	1,547	3,206	4,45	1,449
Carbapenemrez. <i>Pseudomonas</i> spp.	1,896	1,052	–	0,029	1,57	1,449
VRE	–	0,263	–	–	2,094	1,739

Rövidítések: ESBL = kiterjedt spektrumú β -laktamázok, MACI = multirezisztens *Acinetobacter baumannii*; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; rez. = rezisztens; VRE = vancomycinrezisztens enterococcus

5. táblázat. Multirezisztens kórokozók %-os előfordulása az adott törzsen belül 2011 és 2016 között

Kórokozó	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ESBL-termelő <i>E. coli</i>	22,7	25,40	6,4	3,8	29,00	8,80
ESBL-termelő <i>Klebsiella</i> spp.	41,0	75,00	77,0	41,0	30,80	17,60
MACI	37,5	69,20	100,0	25,0	100,00	100,00
MRSA	5,6	2,63	11,9	37,9	35,42	21,70
Carbapenemrez. <i>Pseudomonas</i> spp.	30,8	19,05	–	10,0	26,08	18,52
VRE	–	4,20	–	–	18,20	15,40

Rövidítések: ESBL = kiterjedt spektrumú β -laktamázok, MACI = multirezisztens *Acinetobacter baumannii*; MRSA = methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; rez. = rezisztens; VRE = vancomycin-rezisztens enterococcus

Megbeszélés

Összességében elmondhatjuk, hogy a vizsgált időszakban egyes multirezisztens törzsek – mint ESBL-termelő Gram-negatívok – esetében jelentős csökkenést értünk el. Hazai irodalmi adat nem áll rendelkezésre más hematológiai centrumokból, így nem tudunk összehasonlítást végezni. Más multirezisztens kórokozóknál kevésbé biztató a helyzet. Az elmúlt években az *Acinetobacter baumannii* intézményünkben csaknem 100%-ban multirezisztenssé vált. Ez a baktérium ugyanis szinte valamennyi rezisztenciamechanizmussal rendelkezik, β -laktamázokat termel, aminoglikozidmodifikáló enzimeket és effluxpumpákat hozott létre. A kórokozó kiemelt jelentőségét alátámasztják a nemzetközi adatok is [5]. A nemzetközi irodalommal párhuzamosan nálunk is új gondot jelent a vancomycinrezisztens enterococcusok egyre növekvő előfordulása, ami valószínűleg a *Clostridium difficile* toxinpozitív esetek növekedésének, és az emiatt orálisan adott vancomycinterápiának is köszönhető [6]. A jelenség hátterében ugyanakkor állhat a korábban alkalmazott antibiotikum-terápia sikertelensége is. A nehezen kezelhető fertőzések és az ellenállóbb kórokozók miatt gyakrabban kell széles spektrumú antibiotikumokat – így pl. carbapenemeket – alkalmaznunk. Ennek következtében azonban sajnos azok hatékonysága csökken. A leggyakrabban kitenyészett baktériumokat tekintve is egyeznek eredményeink a külföldi adatokkal [7].

Az eredményeinkből látható, hogy a rezisztens törzsek előfordulása érzékenyen követi az antibiotikum-felhasználást. Bár nagyobb egységekben vizsgálva a különbségek nem olyan számottevőek, ám ha egy-egy kórházi osztály statisztikai adatait elemezzük, a változások máris sokkal hangsúlyosabbá válnak. A rezisztenciaviszonyokban ug-rásszerűen következnek be változások, amelyek jelentősen befolyásolják az ápolási költségeket és a fertőzés kimenetelének esélyét is. El kell kerülni, hogy tartós szelekciós nyomás nehezedjen egy osztály flórájára, ehhez pedig megfelelő alapot szolgáltathat a rotációs antibiotikum-felhasználás. Fontos, hogy az orvosok körültekintően alkalmazzák az antibiotikumokat, és törekedjenek a célzott terápiára. Az antibiotikum-terápia megtervezése

nehéz feladat. Ha a gyógyszerterápiaként alkalmazzuk, könnyebben alakulhat ki a rezisztencia, míg a kombináció nehezebben szelektál, de itt is tartani kell multirezisztens törzsek felbukkanásától. Széles spektrumú vagy kombinált terápia ugyanakkor jobban károsítja a normál flórát [8, 9]. A mikrobiom megváltozása pedig újabb kutatási eredmények alapján messze ható következményekkel járhat a betegre nézve. Akkor követünk helyes stratégiát, ha minden beteg esetében egyéni szempontok alapján választunk antibiotikumot, figyelembe véve a beteg társbetegségeit, a feltételezett kórokozót, valamint a farmakokinetikai és farmakodinámiai sajátosságokat. Nem lehet kellőképpen hangsúlyozni, hogy egy kórházi osztályon mindig a helyi surveillance eredményei alapján kell megtervezni a kezelést. A penicillin felfedezése óta eltelt több mint 80 év alatt megközelítőleg 140 hatékony antibiotikum került piacra, de a rezisztenciamechanizmusok terjedésével a gyógyszeripar nem tud lépést tartani. A terápiás fegyvertár néhány új vegyülettel bővült, így például a ceftolozán-tazobaktám a kiterjedt spektrumú béta-laktamáz-termelő kórokozókkal és rezisztens *Pseudomonas aeruginosa*val szemben, a ceftazidim-avibaktám pedig emellett egyes carbapenemáztermelőkkel szemben hatékonyan bizonyult [10]. A jelenleg használható antibiotikumok tárháza azonban véges, illetve egy-egy új antibiotikum kifejlesztése nem akadályozza meg a rezisztencia kialakulását. Az antibiotikumok védelme sokkal nehezebb feladat, mint a használatuk [11]. Éppen ezért az anti-infektív terápiával és a fertőzések gyógyításával kapcsolatban újabb lehetőségekről folynak kutatások. Új irányvonal például, hogy infekciók esetén a mikrobák elpusztítása helyett a gazdaszervezet túlzottan heves válaszána a tompítása legyen a cél [12]. Ígéretes lehetőség a mikrobiom segítségül hívása. A kritikus állapotú, immunszupprimált betegekben több szervet érintő diszbiózis alakul ki, így fölénybe kerülnek a patogén kórokozók, ami prediktív a klinikai kimenetelre nézve [13]. A mikrobiom fontosságát támasztja alá az is, hogy a széklet-transzplantációval *Clostridium difficile* okozta colitisben már biztató eredmények vannak [14]. Ahhoz, hogy a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzésekkel fel tudjuk venni a harcot, nemcsak új antibiotikumokra van

szükség, hanem új szemléletre is az infekciók kezelésében, ami a meglévő antibiotikumok védelmére és további terápiás lehetőségekre irányul.

Nyilatkozat: A szerzők nyilatkoznak arról, hogy a közlemény más folyóiratban nem jelent meg, és ebben a formában máshová sem került beküldésre. Dr. Bicskó Réka Ráhel mint levelező szerző nyilatkozik, hogy a *Hematológia-Transzfuziológia* szerzői instrukcióit elolvasta. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Anyagi támogatás: A közlemény anyagi támogatásban nem részesült.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.
Szerzői munkamegosztás: B. R. R., Ny. R. – a kézirat elkészítése; M. F., J. A., I. A., G. L. – a kézirat javítása; Sz. M. – az adatok feldolgozása; Sz. J. – a mikrobiológiai adatok szolgáltatása, a kézirat javítása; G. L. – a kézirat végső ellenőrzése.

Irodalom

- [1] Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(2). DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- [2] Hungarian National Center of Epidemiology Methodological Letter about the prevention of multidrug resistant bacteria associated infections. [Módszertani levél a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések megelőzéséről], Országos Epidemiológiai Központ 2016. www.oek.hu/oekfile.pl?fid=6619. Accessed on 2019. 01. 31. [Hungarian]
- [3] Sinkó J. Treatment and prevention of the infection in neutropenic cancer patients. [A neutropeniás onkológiai beteg infekcióinak kezelése és megelőzése.] *Magyar Onkológia* 2011; 55: 155–163. [Hungarian]
- [4] Tóth E, Hajdú E, Piukovics K, et al. Presence of bloodstream infection-causing bacteria in patients with acute leukemia [Véráramfertőzést okozó baktériumok előfordulása akut leukémiás betegek-nél]. *Orvostudományi Értesítő* 2007; 80: 32–34. [Hungarian]
- [5] Lee C-R, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 55. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00055.
- [6] Benamu E, Deresinski S. Vancomycin-resistant enterococcus infection in the hematopoietic stem cell transplant recipient: an overview of epidemiology, management, and prevention [version 1; referees: 3 approved] *F1000Research*. 2018, 7(F1000 Faculty Rev): 3. DOI: 10.12688/f1000research.11831.1.
- [7] Gomes F, Teixeira P, Oliveira R. Mini-review: *Staphylococcus epidermidis* as the most frequent cause of nosocomial infections: old and new fighting strategies, Biofouling 2014; 30: 131–141. DOI: 10.1080/08927014.2013.848858.
- [8] Barcs I. Antibiotic sensitivity and resistance [Antibiotikum-érzékenység és rezisztencia] In: *Mikrobiológiai füzetek 2. Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Népegészségtani Intézet, Budapest, 2009.* [Hungarian]
- [9] Gori F, Iredell J, Beardmore RE, et al. Antibiotic cycling and antibiotic mixing: Which one best mitigates antibiotic resistance? *Mol Biol Evol*. 2017; 34: 802–817.
- [10] Sinkó J. Clinical aspects of severe infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. The Empire strikes back? [Antibiotikumokkal szemben ellenálló Gram-negatív baktériumok okozta súlyos fertőzések a klinikus szemével. A Birodalom visszavág?] *Orv Hetil*. 2017; 158: 1528–1534. [Hungarian]
- [11] Spellberg B, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance: A tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(S2): S71–75.
- [12] Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit Care* 2014;18: 228. DOI: 10.1186/cc13948.
- [13] Akrami K. The microbiome of the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24: 49–54.
- [14] Kelly CR. Update on FMT 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms and Outlook. *Gastroenterology* 2015; 149: 223–237.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)