

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Az antibiotikum rezisztencia spirál vizsgálata  
idősor-analízissel Gram-negatív baktériumok esetében**

Dr. Tóth Hajnalka

Témavezető: Dr. Kardos Gábor



**DEBRECENI EGYETEM**  
Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

# **Az antibiotikum rezisztencia spirál vizsgálata idősor-analízissel Gram-negatív baktériumok esetében**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a gyógyszerészeti tudományágban

Írta: Dr. Tóth Hajnalka, okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti Tudományok doktori iskolája  
mikrobiológiai programja keretében

Témavezető: Dr. Kardos Gábor

Az értekezés bírálói: Dr. Pál-Sonnevend Ágnes, PhD  
Dr. Vitális Eszter, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Bácskay Ildikó Katalin, PhD  
tagok: Dr. Pál-Sonnevend Ágnes, PhD  
Dr. Vitális Eszter, PhD  
Dr. Siposné Dr. Fehér Pálma Eszter, PhD  
Pappné Dr. Terhes Gabriella, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet  
„A” épület, 2024. február 12. 13 óra.

## Bevezetés

Az antibiotikum rezisztencia terjedése az elmúlt években a modern egészségügy egyik legsúlyosabb problémájává nőtte ki magát. Mára számos baktérium esetén figyelhető meg multirezisztencia, emellett a pánrezisztens törzsek is egyre inkább terjedőben vannak. A penicillin 1928-as felfedezését követően számos egyéb antibiotikum fejlesztése indult meg, mely hozzájárult a bakteriális fertőzések sikeres kezeléséhez és a mortalitási ráta ugrásszerű csökkenéséhez. Ezen szerek inkonzekvens és szakszerűtlen használata azonban az antibiotikum rezisztens törzsek megjelenéséhez és terjedéséhez vezetett.

A rendelkezésre álló nemzetközi beszámolók és jelentések alapján az elmúlt években csak az USA-ban több mint 2 millió antibiotikum rezisztens kórokozó által okozott fertőzés mellett 29.000 halálesetet regisztráltak, 4,7 milliárd dollárral terhelve az amerikai egészségügyet. Ezzel szemben Európában több mint 33.000 haláleset és több mint 1,5 milliárd dollár többletköltség írható ezen fertőzések számlájára.

Mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív baktériumok esetén egyre nagyobb számban jelennek meg multirezisztens törzsek. Míg a Gram-pozitív baktériumok esetén az egyik leggyakoribb problémát az MRSA (methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*) okozza, mely gyakran nem csak a methicillin ellen, de aminoglycosidok, makrolidok, tetracyclinek, chloramphenicol és a lincosamidok ellen is rezisztens, addig a Gram-negatív baktériumok esetén az *Escherichia coli*, a *Klebsiella pneumoniae*, a *Pseudomonas aeruginosa* és az *Acinetobacter baumannii* fajok mutatnak leginkább multi- vagy akár pánrezisztenciát.

A rezisztens törzsek terjedése mára olyan méreteket öltött, hogy az Egészségügyi Világszervezet (WHO) az antibiotikum rezisztenciát az emberiséget veszélyeztető 10 legsúlyosabb probléma közé sorolta. A vizsgálatok és megfigyelések alapján az antibiotikum rezisztencia kialakulásához és terjedéséhez több tényező is hozzájárul. Ezek közé tartozik többek között a helytelen és fokozott antibiotikum felhasználás, a higiénias szabályok be nem tartása, valamint a nem megfelelő oktatás és

a prevenciós törekvések hiánya. Az antibiotikum rezisztencia visszaszorítása olyan komplex feladat, mely több szektor szoros együttműködését igényli. Amennyiben az ezirányú törekvések kudarcot vallanak, a rezisztens kórokozók által okozott fertőzések egyre nagyobb számban járulnak hozzá a mortalitási és morbiditási ráta növekedéséhez. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggéseket az elmúlt években egyre intenzívebben kezdték vizsgálni. A korrelációk elemzésére, valamint az összefüggések jövőbeli várható alakulásának előrejelzésére a statisztikai módszerek adhatnak lehetőséget.

## **Irodalmi áttekintés**

### ***Az első antibiotikumok és ellenük kialakult rezisztenciamechanizmusok***

Az antibiotikumok felfedezése és fejlesztése a 20. század legnagyobb vívmányai közé tartozik. Segítségükkel a súlyos bakteriális fertőzésben szenvedő betegek millióit mentették meg a penicillin 1928-as felfedezése óta. Az 1940-es évektől az 1960-as évek végéig tartó időszak az antibiotikum fejlesztés aranykoraként ismert, mely a streptomycin felfedezésével indult, és a ma használt szerek fele ezekben az években került felfedezésre. Bár a legkésőbb felfedezett antibiotikumokat (linezolid, daptomycin és retapamulin) 2000 és 2007 között vezették be a terápiába, kémiai szerkezetüket és antibiotikus hatásukat már a 20. században ismerték.

Az antibiotikumok felfedezésével és rutinszerű klinikai alkalmazásával jelentősen csökkent a mortalitási és morbiditási ráta. Ezzel párhuzamosan azonban hamar elterjedtek az antibiotikum rezisztens törzsek is. A penicillin 1940-es évekbeli terápiás bevezetését követően az 1960-as évek végére a kórházi és ambuláns *Staphylococcus* fertőzések több mint 80 százaléka volt penicillin rezisztens. Ennek köszönhetően előtérbe került a laktamázstabil penicillinek előállításának és használata. Az első félszintetikus, penicillináz-rezisztens penicillinszármazékot, a methicillint 1961-ben mutatták be, majd az első methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* törzset

(MRSA) 1962-ben az Egyesült Királyságban, majd 1968-ban az Egyesült Államokban izolálták. Az MRSA leküzdésére induló kutatások a vancomycin előállításával és klinikai gyakorlatba való bevezetésével kezdődtek. Idővel azonban a világ számos pontján jelentek meg vancomycin rezisztens törzsek is.

A cephalosporinok 1964-ben kerültek be a klinikai gyakorlatba, majd használatuk a harmadik generáció fogalomba kerülésével, az 1980-as években terjedt el, mivel az addig ismert béta-laktamáz termelő baktériumok (például ampicillin hidrolizáló TEM-1 és SHV-1-laktamázt termelő *Escherichia coli* és *Klebsiella pneumoniae*) ellen nyújtottak sikeres terápiás lehetőséget. Túlzott empirikus használatuk azonban a kiterjedt spektrumú béta-laktamáz termelő törzsek (Extended Spectrum Beta-Lactamase, ESBL) megjelenéséhez vezetett. Ennek köszönhető a carbapenemek térnyerése a súlyos infekciók empirikus terápiájában. A carbapenemek a legtöbb ismert béta-laktamáz termelésen alapuló rezisztencia mechanizmussal szemben stabilitást mutattak és hatásosnak bizonyultak többek között az ESBL termelő *Klebsiella pneumoniae* és *Escherichia coli* által okozott fertőzések kezelésében. A carbapenemek fokozódó használata viszont az ezekkel szembeni rezisztenciát biztosító carbapenemázok termelésének megjelenéséhez vezetett. Az első carbapenemáz az IMP-1 volt, melyet 1991-ben mutattak ki Japánban. A rákövetkező években számos egyéb rezisztencia mechanizmus terjedt el és okoz egyre nagyobb problémát világszerte. A carbapenem rezisztens Gram-negatív törzsek ellen az antibiotikum választás igen nehéz, mivel a legtöbb esetben hatástalannak bizonyulnak mind a fluorokinolonok, mind az aminoglycosidok, illetve a carbapenem rezisztencia miatt a legtöbb béta-laktám antibiotikum is. Ennek köszönhető a polymyxinek újbóli alkalmazása, valamint az új béta-laktám antibiotikumok (ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam és cefiderocol) bevezetése az ezen törzsek által okozott fertőzések terápiájába.

## *Az antibiotikum rezisztencia spirál*

A multirezisztens kórokozók jelenléte következtében egyre gyakoribb jelenség az empirikus antibiotikum terápia sikertelensége, mely fokozza a kedvezőtlen kimenetel (elhúzódó betegség, halálozás) kockázatát. Ezen törzsek terjedése tehát az empirikus antibiotikum választást a szélesebb spektrumú szerek irányába tolja el, így az antibiotikum kiválasztásában a racionális és evidencia alapú döntések mellett egyre nagyobb szerepet játszik a hatástalanságtól való félelem is. A szélesebb spektrumú szerek egyre gyakoribb használata a szelekciós nyomás révén kedvez a rezisztens törzsek kialakulásának, melynek köszönhetően a még szélesebb spektrumú antibiotikumok használata fokozódik. A fenti öngerjesztő folyamat az antibiotikum rezisztencia spirál, melynek létezését először Carlet és munkacsoportja vetették fel.

Mind hospitalizált betegek esetén, mind a járóbeteg ellátásban gyakori a cephalosporinok alkalmazása. Ez a cephalosporin rezisztencia terjedéséhez vezet, melynek köszönhető a carbapenemek fokozott alkalmazása már az empirikus terápiában is. Ez idővel a carbapenem rezisztens törzsek megjelenését és egyre szélesebb körű előfordulását hozta magával, melyre válaszul nő a colistin felhasználás, melyet a colistin rezisztens baktériumok megjelenése követ. Ezen törzsek a gyakran minden forgalomban lévő antibiotikummal szemben rezisztenciát mutatnak, tehát pánrezisztensek. Az antibiotikum rezisztencia spirál elsődleges hajtóereje tehát az antibiotikum hatástalanságtól való félelem és az ebből eredő preferencia az egyre szélesebb spektrumú szerek iránt. Bár az antibiotikum rezisztencia mára globális problémává vált, a rezisztens törzsek előfordulása nem egyenlő arányban oszlik meg az országok között. A European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) beszámolója alapján nagyobb arányban fordulnak elő antibiotikum rezisztens törzsek azokban az országokban, ahol összességében magasabb az antibiotikum felhasználás, így például Dél-Európában.

## ***Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának vizsgálata***

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggések elemzésére klasszikus statisztikai módszerek segítségével számos próbálkozás történt az elmúlt években, a leggyakrabban lineáris regresszióval, illetve korrelációs elemzésekkel. Mivel azonban ezen adatsorokban az adatpontok nem függetlenek egymástól, hiszen az adott hónapban detektált rezisztencia adatokat befolyásolja az előző hónapokban mért antibiotikum rezisztencia alakulása is, a fenti adatok megsértik az adatpontok függetlenségével kapcsolatos előfeltételt, így az említett klasszikus statisztikai módszerek, mint például a lineáris regresszió nem alkalmasak ezen összefüggések vizsgálatára és helyes interpretálására.

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának pontos elemzésére az idősor-analízis nyújt lehetőséget. Az idősor-analízis eredetileg a közgazdaságtanban volt használatos a sztochasztikus folyamatok vizsgálatára. 1976-ban Box és Jenkins fejlesztette ki az autoregresszív integrált mozgóátlag modellt (ARIMA), melynek segítségével lehetőség nyílt egy változó időbeli viselkedésének, valamint a közelmúltban történt hirtelen változásának vizsgálatára. Az idősorok rendszeres időközönként mért, időben változó értékű adatok összessége. Az adatpontokat rendszeresen, meghatározott időközönként (például naponta, hetente, havonta stb.) rögzítik. A klasszikus módszerekkel ellentétben az idősor-analízis figyelembe veszi a vizsgált adatok közötti lehetséges összefüggéseket, valamint az adatsorok időbeli változását és ezek összefüggését is.

## ***Dinamikus regresszió***

A dinamikus regresszió során a függő és független változó közötti kapcsolatot, valamint az összefüggés erősségét lehet vizsgálni. A módszer előnye, hogy egyszerre több független változó hatása is vizsgálható egyazon függő változó mellett. A lineáris regresszióval szemben a független változó idősor nem csak nulla időpontban, hanem különböző múltbeli eltolással is megjelenik a vizsgált modellben. A lineáris regresszióval szemben a dinamikus regressziós modellekben nem csak a függő változót,

hanem annak a késleltetéssel eltolt múltbeli értékeit is alkalmazhatjuk, így az időben eltolt hatás is kimutatható. Mivel a dinamikus regresszióban a függő (ok) és független (okozat) változó előre meghatározott, így ezen összefüggések reciprok vizsgálata nem lehetséges.

### ***Vektor autoregresszív modell***

A vektor autoregresszív modellek (VAR) lehetővé teszik az összes változó egy időben történő vizsgálatát és a köztük lévő, akár kétirányú összefüggés leírását. Ezekben a modellekben minden vizsgált idősor a saját és a többi változó késleltetett értékeinek a lineáris függvénye. A VAR modellek az egyéb regressziós modellekkel szemben lehetőséget nyújtanak azon összefüggések vizsgálatára, melyeknél egyszerre két vagy több idősor befolyásolja egymást, valamint képesek a kétirányú összefüggések értelmezésére. Ezen modellek segítségével lehetőség nyílik az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggések pontos elemzésére, valamint a köztük lévő kapcsolat jövőbeli alakulása is megjósolható. Az eredmények klinikai gyakorlatba való átültetése segíthet az antibiotikum felhasználás racionalizálásában és a rezisztens törzsek számának visszaszorításában.

### **Célkitűzések**

1. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának vizsgálata arra alkalmas statisztikai módszerekkel. Az összefüggések reciprok hatásának elemzése.
2. A feltételezett rezisztencia spirál vizsgálata Gram-negatív baktériumok esetén, kiemelve a rezisztencia spirál lépcsőit meghatározó törzseket.
3. A dinamikus regressziós és VAR modellek eredményeinek összehasonlítása.
4. A rezisztencia spirál időbeli evolúciójának vizsgálata 2015 és 2019 között.

## Anyagok és módszerek

Munkánk során az 1667 ágygal rendelkező Debreceni Egyetem antibiotikum felhasználás és rezisztencia adatait elemeztük. A vizsgálati periódus 2004 októbere és 2019 decembere közötti időtartamot ölelte fel.

Összegyűjtöttük az összes ATC J01 (szisztémás antibakteriális szerek) csoportba tartozó szer fogyasztását havi bontásban. Az antibiotikum fogyasztást a WHO ajánlása alapján számított definiált napi dózisok (defined daily dose, DDD) számával fejeztük ki, amit 100 ápolási napra vonatkoztatva standardizáltunk. Az elemzések során a cephalosporinok, ezen belül elkülönítve a 3. generációs cephalosporinok külön, a carbapenemek, az aminoglycosidok, a fluorokinolonok és a colistin fogyasztást elemeztük.

Ezzel párhuzamosan nyomon követtük - szintén havi bontásban - a 3. generációs cephalosporin rezisztens *Escherichia coli*, a 3. generációs cephalosporin rezisztens *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca* együtt), a ceftazidim rezisztens *Pseudomonas aeruginosa*, a carbapenem rezisztens *Escherichia coli*, a carbapenem rezisztens *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca* együtt), a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* és carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* okozta fertőzések incidenciáit 1000 ápolási napra vonatkoztatva. Egy betegnél több pozitív eredmény esetén csak egy mintát vettünk figyelembe. A 3. generációs cephalosporin rezisztens *Escherichia coli*, a 3. generációs cephalosporin rezisztens *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca* együtt), a ceftazidim rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* adatokból képeztük a 3. generációs cephalosporin rezisztens Gram-negatív baktériumok csoportot, illetve a carbapenem rezisztens *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca* együtt), a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* és carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* adatokból a carbapenem rezisztens Gram-negatív baktériumok csoportot. Az *Acinetobacter baumannii* esetében a cephalosporin rezisztencia vizsgálatát nem ajánlja az EUCAST, így ez nem szerepel az elemzésekben.

Ezek az adatok egy hipotetikus antibiotikum rezisztencia spirált rajzolnak ki: cephalosporin felhasználás – cephalosporin rezisztencia, cephalosporin rezisztencia – carbapenem felhasználás, carbapenem felhasználás – carbapenem rezisztencia, carbapenem rezisztencia – colistin felhasználás, colistin felhasználás – colistin rezisztencia.

Az első elemzés során 2004. október és 2016. augusztus közötti adatokat elemeztünk ezen feltételezett rezisztencia spirál mentén. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggést az összes felsorolt Gram-negatív baktériumra együttesen, majd fajonként is megvizsgáltuk. A vizsgálat első felében antibiotikum felhasználás – rezisztencia és rezisztencia – antibiotikum felhasználás adatpárokat vizsgáltunk. A legegyszerűbb modellekben páronként vizsgáltuk a változók egymásra gyakorolt hatását, majd az aminoglycosid és a fluorokinolon fogyasztás változókkal kiegészített modelleket képeztünk annak érdekében, hogy ezek hatására kontrollált modelleket építsünk.

Az idősor analízishez kétféle módszert alkalmaztunk. A dinamikus regressziós modellekben a 0-6 hónappal korábbi értékek (lag) hatását teszteltük, egyszerű kétváltozós, illetve az aminoglycosid és a fluorokinolon fogyasztás változókkal kiegészített modellekben. A modellek az Eviews 3.1 szoftver segítségével készültek (Quantitative Micro Software, Irvine, CA). A modellépítésnél figyelembe vettük a Pankratz, illetve López-Lozano és munkatársai által leírt alapelveket. A nem-szignifikáns lag-ek lépcsőről lépésre történő elvetésével jutottunk el a megfelelő modellig. A modell diagnosztikai vizsgálata során a reziduálisok normalitását (Jarque - Bera teszt) és autokorrelációját (Ljung - Box teszt, Breusch – Godfrey teszt) teszteltük. A modellt megfelelőnek tekintettük, ha a reziduálisok normál eloszlást mutattak és közöttük autokorreláció nem volt megfigyelhető.

A VAR modelleket az R statisztika környezetben építettük a vars, a seastests és az fUnitRoots programcsomagok segítségével. Először a szezonális (éves), a trend vagy az egységgyök jelenlétét vizsgáltuk minden egyes változónál Dickey-Fuller teszt segítségével. Ha egy változónál megfigyelhető volt trend vagy szezonális jelenléte,

erre kontrolláltunk a modellben (hozzáadtunk egy trend és/vagy egy szezonális változót). Az optimális lag kiválasztása az Akaike információs kritérium alapján történt. Amennyiben az így javasolt lag hibás modellt eredményezett, azon legkisebb lag-et fogadtuk el, amely érvényes modellhez vezetett. A modelldiagnosztika a dinamikus regresszióhoz hasonlóan történt. A VAR modellek esetében az egyes változópárok közötti összefüggés vizsgálata impulzus-válasz függvények segítségével történt. Ez a modellen belül két kiválasztott változó (impulzus változó és válasz változó) között vizsgálja az ok-okozati összefüggéseket olyan módon, hogy az impulzus változót egységnyivel megnövelve sokkot adva a rendszernek megfigyeljük a válasz változó változását egy adott időintervallumon belül, mely a mi esetünkben 12 hónap volt. A 95%-os konfidencia-intervallumokat bootstrapping segítségével állapítottuk meg; a vizsgálatot egymás után százszor végrehajtva meghatározható az az intervallum, ami a száz mérésből 95-öt magában foglal. Amennyiben ez az intervallum nem tartalmazta a 0 értéket, ez a válasz változó szignifikáns változásaként értelmezendő.

Mivel a modellek érzékenyek voltak az idősor legutolsó értékeinek fluktuációjára, a modellek időbeli stabilitását gördülő ablak stratégiát alkalmazva vizsgáltuk, vagyis egyazon változókészletből az idősorokat rendre mindig egy hónappal megrövidítve összesen 12 modellt készítettünk. A változók közötti összefüggést akkor tekintettük elfogadhatónak, ha a 12-ből legalább 6 esetben kimutatható volt a szignifikáns összefüggés.

A VAR modelleket a dinamikus regressziónál már leírt módon építettük, tehát változópáronként kétváltozós modelleket, majd az aminoglycosid és a fluorokinolon fogyasztást is tartalmazó modelleket készítettünk. Mivel a dinamikus regresszióval ellentétben a VAR modell erre lehetőséget nyújt, végül az összes változót egyszerre tartalmazó modelleket építettük. A Gram-negatív baktériumokat egy csoportként megjelenítő adatok elemzése után fajonként külön-külön elemeztük az adatokat, majd a szignifikáns hatású változókat egy modellbe csoportosítva megalkottuk a teljes antibiotikum rezisztencia spirál modelljét is.

A második elemzés során a teljes vizsgálati periódus (2004. október – 2019. december) adatsorából rövidebb adatsorokat képeztünk az előző adatsorhoz képest az utolsó 12 hónap levágásával. Így a teljes adatsoron (2004. október – 2019. december) kívül további négy rövidebb időszakkal dolgoztunk (2004. október – 2018. december, 2004. október – 2017. december, 2004. október – 2016. december, 2004. október – 2015. december). Ebben a vizsgálatban csak VAR modellek építésével foglalkoztunk, azokat minden adatsoron elkészítettük a fent leírtak szerint. Az impulzus-válasz függvények alapján évről évre megállapított összefüggéseket az évek között összehasonlítottuk.

## **Eredmények**

### ***Az antibiotikum fogyasztás 2004. október és 2016. augusztus között***

A vizsgálati periódus alatt az antibiotikum felhasználás növekvő tendenciája volt megfigyelhető az összes vizsgált antibiotikum csoport esetén. Az összes cephalosporin felhasználás 4,57 DDD/100 ápolási napról 10,5 DDD/100 ápolási napra emelkedett. A carbapenem fogyasztás 0,79 DDD/100 ápolási napról 2016 augusztusára 4,32 DDD/100 ápolási napra nőtt. Colistint a vizsgálat időtartama alatt először 2007 januárjában, majd ezt követően 2007 júniusában alkalmazták a Klinikán, 2009-től kezdve viszont gyakorlatilag folyamatosan.

### ***Antibiotikum rezisztencia 2004. október és 2016. augusztus között***

Az antibiotikum rezisztens törzsek előfordulásának gyakoriságát vizsgálva növekvő tendencia volt megfigyelhető. Fontos kiemelni a carbapenem rezisztens törzsek számának változását: a carbapenemek ellen kialakult rezisztencia mind az összes Gram-negatív izolátum, mind az *Acinetobacter baumannii* esetén növekvő tendenciát mutatott 2016-ra. A cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* és *Klebsiella spp.* izolátumok száma szintén növekedett. A vizsgált időszakban először 2009 augusztusában találtak colistin rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzset, ezt

követően a 2012-es évet leszámítva évente több alkalommal is izoláltak rezisztens *Acinetobacter baumannii*-t, a legmagasabb incidenciára denzitás 0,055/1000 ápolási nap volt 2015. decemberben.

### ***A rezisztencia spirál Gram-negatív baktériumok esetében***

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggést először páronként vizsgáltuk, majd olyan modelleket építettünk, melyekben az aminoglycosidok és a fluorokinolonok hatását is figyelembe vettük. A harmadik generációs cephalosporinok felhasználása és cephalosporin rezisztencia között szignifikáns összefüggés volt kimutatható mind a dinamikus regressziós, mind a kétváltozós VAR modellekben. Ugyanezt az eredményt adták azok a modellek, melyekben az összes cephalosporin fogyás rezisztenciára gyakorolt hatását elemeztük. A cephalosporin rezisztencia sem a kétváltozós VAR modellekben, sem a többi antibiotikum csoportot is figyelembe vevő modellekben nem hatott vissza a harmadik generációs cephalosporinok fogyására. A cephalosporin rezisztens Gram-negatív törzsek számának emelkedése szignifikánsan hozzájárult a carbapenem felhasználás növekedéséhez. A fokozott carbapenem felhasználás ezzel szemben nem csökkentette szignifikánsan a cephalosporin rezisztens törzsek előfordulását a modellek alapján. A carbapenem felhasználás és rezisztencia között mind a dinamikus regresszió, mind a kétféle VAR modell esetén szignifikáns összefüggés volt kimutatható, reciprok hatást egyik modellben sem mutattunk ki. Mindkét típusú modellben gyakorlatilag azonnal látható szignifikáns összefüggés volt kimutatható a carbapenem rezisztencia és colistin felhasználás között. A VAR modellekben emellett a colistin felhasználás carbapenem rezisztenciára kifejtett reciprok hatása is láthatóvá vált. A colistin felhasználás és rezisztencia közötti kapcsolat a dinamikus regressziós modellekben csak gyenge összefüggést mutatott, ezzel szemben sem a két-, sem a többváltozós VAR modellben nem volt jelen.

A következő lépésben olyan modellt építettünk, melyben minden eddigi változó, tehát a teljes rezisztencia spirál összes eleme egyszerre szerepelt. A

cephalosporin felhasználás és rezisztencia között eddig látott összefüggés nem volt kimutatható sem az összes, sem a harmadik generációs cephalosporin felhasználás esetén. A carbapenem felhasználás és rezisztencia közötti összefüggés bár megmaradt, de gyengébb volt, mint a páros modellekben. Ezzel szemben az antibiotikum rezisztencia és az ennek következtében használt új antibiotikum csoport közötti összefüggés erősnek bizonyult, tehát a cephalosporin rezisztencia – carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztencia – colistin felhasználás közötti összefüggés szignifikánsnak mutatkozott.

### ***Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának vizsgálata fajonként Escherichia coli***

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatát vizsgálva *Escherichia coli* esetén a cephalosporin felhasználás és cephalosporin rezisztencia, valamint a cephalosporin rezisztencia és a carbapenem felhasználás között találtunk szignifikáns összefüggést, mely mind a dinamikus regressziós, mind a két- és többváltozós VAR modellekben jelen volt. Mivel a vizsgálati periódusban a carbapenem rezisztens *Escherichia coli* törzsek alacsony mintaszámban voltak jelen, a carbapenem felhasználás carbapenem rezisztenciára, valamint a carbapenem rezisztens törzsek colistin felhasználásra gyakorolt hatását nem vizsgáltuk.

### ***Klebsiella spp.***

*Klebsiella spp.* esetén a cephalosporin felhasználás és rezisztencia, a cephalosporin rezisztencia és carbapenem felhasználás, valamint a carbapenem felhasználás és rezisztencia közötti összefüggések gyengén, de kimutathatóak voltak dinamikus regresszióval. A kétváltozós VAR modellekben egyik összefüggés sem bizonyult szignifikánsnak, míg a többváltozós VAR modellekben az összefüggés csak a cephalosporin felhasználás és rezisztencia között volt kimutatható. A *Klebsiella spp.* carbapenem rezisztenciája egyik esetben sem járult hozzá a colistin fogyás szignifikáns növekedéséhez.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa* esetén szignifikáns összefüggés volt kimutatható a cephalosporin rezisztencia és carbapenem felhasználás, valamint a carbapenem felhasználás és carbapenem rezisztencia között. A carbapenem felhasználás és rezisztencia közötti kapcsolat a kétváltozós VAR modellekben a 2-es lag-nél, míg a többváltozós modellekben az 1-2 lag-ek esetén jelent meg. A carbapenem rezisztencia nem befolyásolta a colistin fogyást egyik modellben sem.

### ***Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter baumannii* esetén a carbapenem felhasználás hozzájárult a carbapenem rezisztens törzsek számának növekedéséhez, mely a colistin felhasználás fokozódását indukálta. Ezek az összefüggések mind a dinamikus regressziós, mind a két- és többváltozós VAR modellekben jelen voltak. A carbapenem felhasználás és carbapenem rezisztencia közötti szignifikáns összefüggés a kétváltozós VAR modellben 1 hónap lag-nél, a többváltozós modellben 1-4 hónap lag között volt kimutatható.

### ***Az antibiotikum rezisztencia spirál a Debreceni Egyetemen Gram-negatív baktériumok esetén***

A korábban kimutatott összefüggés a cephalosporin fogyasztás és rezisztencia között nem mutatkozott. A cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* törzsek számának emelkedése viszont provokálta a carbapenem felhasználást. A carbapenem fogyás magával hozta a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* és *Pseudomonas aeruginosa* törzsek számának megugrását. A carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* a colistin felhasználás felé tolt a spirált.

### ***A rezisztencia spirál evolúciója Gram-negatív baktériumok esetén***

A cephalosporin felhasználás mind az öt (2015-2019) adatsor esetén fokozta a cephalosporin rezisztenciát, mely a carbapenem felhasználás előtérbe kerülését vonta magával. A carbapenem felhasználás emelkedése elősegítette a carbapenem rezisztens

kórokozók elterjedését, melynek hatására fokozódott a colistin felhasználás. A colistin felhasználás egy idősor esetén sem volt hatással a colistin rezisztenciára. Ezek az összefüggések minden vizsgált idősor (2015, 2016, 2017, 2018, 2019) esetén jelen voltak. A cephalosporin felhasználás carbapenem rezisztenciára gyakorolt hatása a 2018-as évben végződő idősor esetében gyengébb volt. A carbapenem felhasználás carbapenem rezisztenciára gyakorolt hatása 2017-től volt erősen szignifikáns.

### ***A rezisztencia spirál evolúciója fajonként***

#### ***Escherichia coli***

*Escherichia coli* esetén a cephalosporin felhasználás és a harmadik generációs cephalosporinok elleni rezisztencia között a 2019-es idősort leszámítva minden évben szignifikáns összefüggés volt kimutatható. A cephalosporin rezisztencia carbapenem felhasználásra kifejtett hatása 2015-ben és 2016-ban volt jelen.

#### ***Klebsiella spp.***

*Klebsiella spp.* esetén a cephalosporin felhasználás és a harmadik generációs cephalosporinok elleni rezisztencia közötti összefüggés csak a 2015-tel és a 2019-cel végződő adatsoroknál volt kimutatható. A cephalosporin rezisztens *Klebsiella* fajok és a carbapenem rezisztencia növekedése közötti összefüggés bár gyengén, de 2018-ban megjelent. A carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztencia között nem volt összefüggés egy évben sem

#### ***Pseudomonas aeruginosa***

A 2016-tal végződő adatsor esetén gyenge összefüggés volt leírható a carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* törzsek számának emelkedése között. Emellett a carbapenem rezisztencia a 2015-tel és a 2016-tal végződő adatsoroknál szignifikánsan növelte a colistin felhasználást.

## ***Acinetobacter baumannii***

A carbapenem felhasználás minden vizsgált adatsor esetén szignifikánsan növelte a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek előfordulását, mely ezzel párhuzamosan a colistin felhasználás fokozódása felé tolta el a spirált.

## ***Az antibiotikum rezisztencia spirál evolúciója az összes változót tartalmazó modellben***

A cephalosporin felhasználás és a cephalosporin rezisztencia között sem az *Escherichia coli*, sem a *Klebsiella spp.* esetén nem volt szignifikáns összefüggés kimutatható egyik évben sem. A cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* törzsek előfordulása a 2015-ben és a 2016-ban végződő adatsoroknál erősen, míg a 2017-ben végződő idősor esetén gyengén, de szignifikánsan befolyásolta a carbapenem felhasználás növekedését. A carbapenem felhasználás 2017-től kezdve fokozta a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek számának emelkedését. A carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* törzsek a 2016-ban végződő adatsornál szignifikánsan befolyásolták a colistin felhasználás növekedését. A carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek és a colistin felhasználás között minden évben kimutatható volt a kapcsolat.

## **Diskusszió**

Az egészségügy 21. századbeli egyik legnagyobb kihívása a multirezisztens törzsek terjedése. A multirezisztens kórokozók okozta betegségteher és többlethalálozás mérhető, az EU-ban évente több mint 33000 halálest köthető ezen törzsek okozta fertőzésekhez. Az elmúlt években az ESBL-termelő törzsek terjedésével párhuzamosan a carbapenemek váltak az elsőként választott antibiotikumokká a rezisztenciától való félelem miatt. Az antibiotikum rezisztencia terjedése során az antibiotikum felhasználás szélesebb spektrumú szerek felé tolódása miatt az egyre rezisztensebb törzsek megjelenése és terjedése figyelhető meg, különösen a Gram-negatív baktériumok

körében. Ez a rezisztencia spirál világosan kirajzolódott az egymást követő dinamikus regressziókban és VAR modellekben.

Vizsgálataink alapján a cephalosporin felhasználás a cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* terjedéséhez vezetett, mely összefüggés nemzetközi szinten is megfigyelhető. Nemzetközi adatok alapján a cephalosporin felhasználás fokozódása figyelhető meg mind hospitalizált betegeknél, mind a járóbeteg ellátásban. Ezek alapján az ESBL termelők terjedése jól magyarázható a cephalosporin felhasználás növekedésével, ami teljes összhangot mutat jelen munka eredményeivel is. Habár az ezen antibiotikum csoport elleni rezisztencia növekvő tendenciát mutat, a cephalosporin rezisztens törzsek negatív hatása a cephalosporin fogyasztásra nem volt megfigyelhető modelljeinkben, tehát a cephalosporin rezisztencia terjedése ellenére nem csökken ezen antibiotikum csoport felhasználása. Ennek oka a cephalosporinok gyakori empirikus alkalmazásában keresendő.

A VAR modellek lehetőséget biztosítanak az összefüggések fordított irányban történő vizsgálatára, így vizsgálható a cephalosporin rezisztens törzsek terjedésének hatása a cephalosporin felhasználás alakulására. Bár feltételezhető, hogy a rezisztens törzsek terjedése és ennek megfelelően a cephalosporinok várható hatásosságának csökkenése fékezi a cephalosporinok felhasználását, a modellek eredményei alapján a cephalosporin rezisztencia terjedése ellenére a cephalosporinok továbbra is a gyakran használt szerek közé tartoznak, tehát az emellett megfigyelhető emelkedő carbapenem felhasználás nem a cephalosporinok visszaszoruló alkalmazásából adódik, hanem a cephalosporin fogyasztás mellett, arra ráakódó módon jelentkezik.

Mivel az ESBL termelő bélbaktériumok egyre gyakrabban fordulnak elő, így a cephalosporin rezisztens törzsek terjedése a carbapenem felhasználás növekedésének kedvez. A carbapenem felhasználás hatására nő a carbapenem rezisztencia előfordulása mind a négy fontos Gram-negatív kórházi kórokozó faj esetében. Jelen vizsgálatunkban az *Escherichia coli* és a *Klebsiella spp.* esetében alacsony maradt a carbapenem rezisztencia aránya, a carbapenem fogyasztás és rezisztencia között az összefüggés elsősorban az *Acinetobacter baumannii* esetében volt kifejezett. Összhangban van ez az

adat a munkacsoport carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzseken végzett molekuláris epidemiológiai vizsgálataival is, melynek eredményei alapján a carbapenem felhasználás és annak mintázata befolyásolta az *Acinetobacter baumannii* törzsek elterjedését és egymás közötti kompetícióját is, a meropenem felhasználás dominanciája szerepet játszhatott az *Acinetobacter baumannii* ST636 törzs elterjedésében. Ez a hatás időben eltolt idősorainkban is végig megfigyelhető volt, tehát a 2015-2019 közötti vizsgált periódusban állandónak tekinthető, mutatva a carbapenemek fogyasztásának a kiemelkedő szerepét a növekvő gyakoriságú *Acinetobacter baumannii* okozta probléma kialakulásában és fenntartásában.

A carbapenem rezisztencia esetén az utolsó potenciálisan hatásos szerek egyike a colistin. Mivel a carbapenem rezisztenciáért az antibiotikum rezisztencia spirálban elsősorban az *Acinetobacter baumannii* volt a felelős, így nem meglepő, hogy a colistin felhasználás fokozódásával is ez mutatta a legszorosabb és legállandóbb összefüggést.

A colistin felhasználás és rezisztencia között nem volt statisztikai összefüggés kimutatható a vizsgált időintervallumban, köszönhetően a colistin rezisztencia alacsony előfordulási arányának. Az elmúlt évek megfigyelései alapján az elkövetkezendő időszakban a colistin rezisztens *Acinetobacter baumannii* és egyéb Gram-negatív törzsek előfordulási aránya növekvő tendenciája várható.

A rezisztencia spirál evolúcióját az évről évre külön elemzett idősorokon vizsgálva megfigyelhető, hogy az antibiotikum felhasználás és az ellenük kialakult rezisztencia közötti összefüggés az adatsorok összetételétől függően dinamikusan változik, az összefüggések bizonyos években gyengébbek, esetenként el is tűnhetnek. A vizsgált Gram-negatív baktériumok közül kitűnik az *Acinetobacter baumannii* domináns szerepe, hiszen a carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztencia közötti szignifikáns összefüggés minden idősor esetén kimutatható volt. Nemzetközi szinten is egyre nagyobb szerepet játszik a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* a mortalitási és morbiditási ráta emelkedésében. Ennek köszönhetően a WHO 2017-ben azon kórokozók közé sorolta a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii*-t, mely ellen sürgősen új antibiotikum kifejlesztésére lenne szükség. A

carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* okozta fertőzések jelentősége tovább nőtt a COVID-19 pandémia alatt, a rezisztens törzsek okozta infekciók száma növekvő tendenciát mutatott, melyben szerepet játszhatott a széles spektrumú antibiotikumok – köztük a carbapenemek – rutinszerűvé vált profilaktikus és empirikus alkalmazása. A carbapenem felhasználás visszaszorítása tehát meghatározó az ellene kialakult rezisztencia növekvő tendenciájának megállításában.

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggések elemzésére alkalmazott dinamikus regresszió és VAR modellek bár a legtöbb esetben hasonló eredményeket adtak, az összefüggések a VAR modellek esetében nem mindig voltak kimutathatóak a szigorúbb modell elfogadási kritériumok miatt. A VAR modellek lehetőséget nyújtottak mind a többváltozós modellek elemzésére, mind a változók reciprok hatásainak vizsgálatára, amire a dinamikus regresszió nem alkalmas. A dinamikus regresszió előnye viszont a VAR modellekkel szemben az eredmények egyszerűbb értelmezése és számszerűsítése, mivel a koefficiensek értéke a hatás értékével arányosnak tekinthető.

Vizsgálatunk alapján a rezisztencia spirál egyes lépcsőin más-más kórokozó játszik fontos szerepet. Míg a cephalosporin felhasználás a cephalosporin rezisztens *Klebsiella spp.* és *Escherichia coli* terjedését idézi elő, addig a carbapenem felhasználás növekedése a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* megjelenésének kedvez. Egyetemünk adatsorában a *Klebsiella spp.* és az *Escherichia coli* esetében kifejezetten ritka a carbapenem rezisztencia, így a spirálban a carbapenem felhasználás hatása elsősorban *Acinetobacter baumannii* esetében jelentkezett.

Az antibiotikum rezisztencia spirál tehát nagyon komplex, több baktériumfajt érintő folyamat, amely során egy bizonyos antibiotikum csoport növekvő felhasználása okozta rezisztencia fokozódás és a rezisztencia miatti szelekciós előny nem feltétlenül ismétlődik meg, ha egy más antibiotikum csoport felhasználása kerül előtérbe. Ennek megfelelően az antibiotikum alkalmazás hatását fajonként kell nyomon követni az idősor-analízis módszereivel. A különböző carbapenemek eltérő hatása a különböző

*Acinetobacter baumannii* törzsekre és ennek lehetséges szerepe a törzsek korábban leírt cserélődésében azt is felveti, hogy akár törzsek, illetve hatóanyagok szintjén is érdemes lehet megismerni az antibiotikum fogyasztásban bekövetkező változások hatásait. Az összefüggések időbeli nyomon követésével kapott eredményeink arra is rávilágítanak, hogy ezek az összefüggések időben is jelentős változást mutathatnak, tehát az analíziseket időnként érdemes kiterjesztett, naprakész adatsorokkal megismételni.

Mivel az antibiotikum stewardship tevékenység esetében sokszor van szükség kényszerű prioritizálásra, valamint egyes problémák megoldásának előtérbe helyezésére, a jelen munkában ismertetett módszerek eszközül szolgálhatnak ennek az evidencia-alapú tervezéséhez.

## **Összefoglalás**

Az antibiotikumok 20. századi felfedezése és egyre nagyobb arányú alkalmazása a bakteriális fertőzésben szenvedő betegek millióit mentette meg és vált ezzel az orvostudomány egyik legjelentősebb innovációjává. Ezen szerek fokozott és inkonzekvens használata azonban az antibiotikum rezisztencia gyors terjedéséhez vezetett, mely jelentős mértékben hozzájárult a mortalitási és morbiditási ráta fokozódó növekedéséhez. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának vizsgálata és az összefüggések jövőbeli előrejelzése egyre fontosabb szerepet játszik a sikeres infékcókontroll fenntartásában és az antibiotikum rezisztencia visszaszorításában.

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggés elemzésére statisztikai módszereket alkalmaztunk, melyek segítségével nyomon követhettük a változók közötti kapcsolatokat és azok dinamikáját, valamint időbeli alakulását. Mindemellett a feltételezett antibiotikum rezisztencia spirál elemzésére és az azt fenntartó baktériumok meghatározására is lehetőségünk volt. A kutatás során dinamikus regresszió és vektor autoregresszív modellek segítségével vizsgáltuk ezen összefüggéseket. Az elemzések során bár a két statisztikai módszer hasonló

eredményeket mutatott, a VAR modellek esetén a modellépítés és modell elfogadás szigorúbb feltételei miatt kevesebb összefüggés volt kimutatható a változók között.

Eredményeink alapján az antibiotikum felhasználás és rezisztencia között szoros összefüggés figyelhető meg. A cephalosporin felhasználás fokozódása elősegíti a cephalosporin rezisztens Gram-negatív baktériumok elterjedését, melyre az egészségügy a carbapenem csoportba tartozó antibiotikumok empirikus felírásával reagál. A carbapenem fogyás fokozódása magával hozza a carbapenem rezisztens törzsek megjelenését és elterjedését, melynek következménye a colistin felhasználás térnyerése. Az antibiotikum rezisztencia spirál egyes lépcsőin más-más faj játszik fontos szerepet a spirál továbbvitelében. Így a cephalosporin felhasználás fokozódása hozzájárult a cephalosporin rezisztens *Klebsiella spp.* és *Escherichia coli* törzsek elterjedéséhez. A cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* törzsek a carbapenem felhasználás növekedését provokálták, mely a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* és *Pseudomonas aeruginosa* térnyeréséhez vezetett. A carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek szignifikánsan befolyásolták a colistin felhasználás emelkedését.

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti kapcsolat trunkált idősorokon történő vizsgálata alapján az összefüggések dinamikusak, azok az idősor hosszától függően gyengülhetnek, esetenként el is tűnhetnek.

Az antibiotikum rezisztencia visszaszorítása a 21. század egyik legfontosabb egészségügyi feladata. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia statisztikai módszerekkel történő vizsgálata lehetőséget adhat ezen összefüggések vizsgálatára és előrejelzésére, az eredmények pedig hozzájárulhatnak az aktuális antibiotikum felírási szokások optimalizálásához, melynek eredménye a rezisztens törzsek terjedésének lassulása, valamint reményeink szerint jelentős visszaszorítása lehet.



Nyilvántartási szám: DEENK/460/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tóth Hajnalka  
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

### **A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények**

1. **Tóth, H.**, Buchholz, G., Fésüs, A., Balázs, B., Nagy, J. B., Majoros, L., Szarka, K., Kardos, G.:  
Evolution of the Gram-Negative Antibiotic Resistance Spiral over Time: a Time-Series  
Analysis.  
*Antibiotics-Basel*. 10 (6), 1-10, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10060734>  
IF: 5.222
2. **Tóth, H.**, Fésüs, A., Kungler-Gorács, O., Balázs, B., Majoros, L., Szarka, K., Kardos, G.: Utilization  
of vector autoregressive and linear transfer models to follow up the antibiotic resistance spiral  
in Gram-negative bacteria from cephalosporin consumption to colistin resistance.  
*Clin. Infect. Dis.* 69 (8), 1410-1421, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1086>  
IF: 8.313





### További közlemények

3. Balázs, B., Tóth, Z., Nagy, F., Kovács, R. L., **Tóth, H.**, Nagy, J. B., Tóth, Á., Szarka, K., Majoros, L., Kardos, G.: The Role of Uniform Meropenem Usage in Acinetobacter baumannii Clone Replacement.

*Antibiotics*. 10 (2), 1-12, 2021.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10020127>

IF: 5.222

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,757**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):  
13,535**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománytermetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.10.11.

