

Válasz Prof. dr. Vásárhelyi Barna opponensi véleményére

Először is köszönöm Vásárhelyi Barna Professzor Úrnak, hogy elvállalta – számos elfoglaltsága mellett – doktori értekezésem tudományos véleményezését.

Az opponensi véleményben megfogalmazott kérdésekre azok sorrendjében válaszolok.

1. Epidemiológiai felmérései során a vizelet mintavétel előtt antibiotikumot kapott a betegek jelentős része. Mi a véleménye: ez mennyire vezetett álnegatív vagy torzult tenyésztési eredményekhez?

Az urológiai osztályokon végzett epidemiológiai vizsgálatok az urológiai gyakorlatot tükrözik, melynek során az osztályra kerülő betegek megelőzően gyakran antibiotikum-kezelésben részesülnek. A tenyésztést közvetlenül (néhány nappal) megelőző antibiotikum-használat természetesen vezethet álnegatív eredményekhez, de ez azt is jelentheti, hogy az empirikus antibiotikum-kezelés hatásos volt. Azonban itt alapvetően a távolabbi anamnézisben (3-6 hónap) szereplő antibiotikum-használat nozokomiális fertőzésekre, ill. posztoperatív szövődményekre vonatkozó hatását kívántuk vizsgálni. Például a 6 hónapon belüli fluorokinolon-kezelés rizikótényezőt jelent a transrectalis prosztatabiopsziák utáni fertőzések kialakulására, mert növeli a páciensekben a kinolon rezisztens bélflóra kialakulásának esélyét.

2. Az általános laboratóriumi gyakorlatban szignifikáns bakteriuriáról 10^5 CFU/ml csíraszám esetén beszélünk. A dolgozat 63. oldalán arra vonatkozóan ad meg adatokat, hogy egyes betegeknél a csíraszám 10^4 , 10^3 vagy akár 10^2 CFU/ml volt. Mi a véleménye: érdemes lenne a mikrobiológusoknak a 10^5 CFU/ml csíraszám alatti tenyésztési eredményeket is kiadni?

Az urológiában a hagyományos gyakorlatnak megfelelően alapvetően a 10^5 CFU/ml csíraszámot tekintjük szignifikánsnak. Azonban a klinikai manifesztáció fényében bizonyos esetekben ettől eltérő csíraszámok minősülnek szignifikánsnak. Akut hólyaghurut tünetei esetén nőkben $>10^3$ CFU/ml csíraszám már szignifikánsnak tekintendő. Hasonlóan, tünetekkel járó katéter-asszociált húgyúti fertőzésnél is a $>10^3$ CFU/ml csíraszámot használjuk. Szuprapubikusan nyert minta esetén bármilyen csíraszámban igazolódott kórokozót szignifikánsnak kell tekinteni.

Ezért fontos, hogy a mikrobiológiai kéréslapokon pontosan jelölve legyen a minta típusa. Mivel ez a gyakorlatban sokszor nem történik meg, továbbá az egyes mikrobiológiai laboratóriumok sem feltétlenül naprakészek az aktuálisan használandó szignifikanciaszintekkel kapcsolatban, igen hasznos ötlet Opponens Úr felvetése, hogy a 10^5 CFU/ml csíraszám alatti tenyésztési eredményekről is számoljon be a laboratórium. Természetesen ez növeli a klinikusok felelősségét a tenyésztési eredmények helyes értelmezésében, hiszen megfelelő mikrobiológiai ismeretek hiányában ez az alacsonyabb csíraszámokban feltüntetett baktériumok felesleges kezeléséhez vezethet. Az elmondottak tekintetében nagyon fontos, hogy a klinikus és a mikrobiológus között jó szakmai kapcsolat legyen. Mindezek mellett empirikus vagy célzott antibiotikus kezelés esetén is, ha a mikrobiológus tud róla, fontos lehet a kisebb csíraszámú

kórokozó identifikálása, mivel ennek segítségével a terápia során fellépő rezisztencia észlelhető és időben lehet a változtatást elvégezni.

3. A 111. oldalon javasolja , hogy a húgyúti infekció kezelése előtt vegyenek tenyésztésre mintát, kezdjék el az empirikus kezelést, majd a tenyésztés ismeretében eszkalálják az antibiotikum adását. Az Önök osztályán mennyire gyakori az, hogy a mikrobiológiai eredmény birtokában változtatnak a kezelésen?

Osztályunkon az Európai Urológus Társaság fertőzéstanai irányelvének megfelelően minden intézeti ellátást igénylő húgyúti fertőzés esetén, továbbá minden műtét előtt elvégezzük a megfelelő mikrobiológiai vizsgálatokat. Amennyiben az empirikus kezelés nem megfelelő, ennek alapján váltunk antibiotikumot, továbbá empirikusan alkalmazott széles spektrumú antibiotikum használata esetén minél hamarabb, lehetőleg a tenyésztési eredmény kézhez vételét követően váltunk szűkebb spektrumú antibiotikumra. Ez különösen a növekvő antibiotikum-rezisztencia tekintetében kiemelkedő, mivel empirikus kezelésre a húgyúti infekciók esetén elsősorban olyan antibiotikumok ajánlhatók, melyeknek a várható kórokozókkal szembeni rezisztenciája alacsonyabb, mint 10%. Súlyos húgyúti infekciók esetén, rizikós betegeknél, ezeknek a követelményeknek szinte csak a carbapemenek felelnek meg. Ha késleltetni akarjuk a carbapemen rezisztens törzsek szelektálódását, feltétlen fontos a mikrobiológiai tenyésztést követően a legszűkebb spektrumú hatékony antibiotikumra történő váltás.

4. Mit javasol, milyen gyakorisággal érdemes katétert viselő betegeknél ellenőrizni a mikrobiológiai státuszt?

Tartós katéterviselés mellett a bakteriuria kialakulása törvényszerű, annak tünetmentesség esetén diagnosztikai, illetve terápiás jelentősége nincsen. A tünetmentes bakteruriát a húgyúti fertőzések modern szemlélete szerint nem tartjuk fertőzésnek, csak egy rizikótenyezőnek. Számos vizsgálat igazolta, hogy a legtöbb esetben a katéterviselés mellett kialakuló tünetmentes bakteriuria nem igényel kezelést, arra csak urológiai műtétek előtt van szükség. Ennek megfelelően katétert viselő betegeknél nem szükséges rutinszerűen ellenőrizni a mikrobiológiai státuszt. Katéterviselés mellett kialakuló, tünetekkel járó húgyúti fertőzések esetén, illetve urológiai műtétek előtt a vizelettenyésztés elvégzése (és a katéter cseréje) minden esetben javasolt.

5. Az in vitro kísérletben a *P. mirabilis* volt a teszt-mikroorganizmus. Az epidemiológiai vizsgálatok alapján viszont más patogének játszanak döntő szerepet a húgyúti fertőzésekben. Az in vitro vizsgálatok során ezeket a patogéneket miért nem tesztelték?

Teljesen helyénvaló Professzor Úr kérdése. Igaz, hogy a leggyakoribb húgyúti kórokozó az *E. coli*, de ennek dominanciája komplikált húgyúti infekciók esetén már csökken és előtérbe kerülnek egyéb Gram-negatív kórokozók pl. *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* és a *Proteus spp.* mellett a Gram-pozitív pathogének is.

Amikor idegentest mellett a vizelet ureáztermelő baktériummal (pl. *Proteus mirabilis*) fertőződik, az idegentesten képződő biofilm kifejezetten problémássá válik. Ezek a mikroorganizmusok először kolonizálják a katéter felszínét, majd gyorsan biofilmet képeznek egy kifejezetten adhezív poliszacharid mátrixban. A *Proteus mirabilis* ureáz enzime 6-10-szer gyorsabban hidrolizálja a karbamidot, mint más baktériumok ureáz enzime (*Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*). Bakteriológiai vizsgálatok bizonyították, hogy az inkusztált katéterek biofilmképződésénél a *Proteus mirabilis* a legfontosabb ureáztermelő baktérium. Mindezek miatt úgy gondoltuk, hogy ha egy katéterfajta ellenáll a *P. mirabilis* által okozott biofilmképződésnek és inkusztációnak, hatékony lesz egyéb kórokozók tekintetében is, hisz a biofilmképződés megakadályozásának egyik alapja a kolonizáció megakadályozása.

6. Az UroShield eszköz a hazai gyakorlatban mennyire terjedt el?

Az UroShield eszköz használata a hazai gyakorlatban nem jellemző. Az eszköz jelentőségével kapcsolatban engedje meg Opponens Úr, hogy idézzem Nyirády Professzor Úr idevágó kérdésére adott válaszomat:

„Az UroShield eszközzel kapcsolatban készült gazdaságossági vizsgálatról nincs tudomásom. A módszer elsődleges jelentősége az idegentesteken kialakuló biofilmek gátlásának újszerű megközelítésében van. Jelenleg nincs olyan hatékony módszer, amivel a biofilmképződést hosszútávon meg tudjuk akadályozni. A különböző katéterbevonatok csak rövidtávon hatékonyak, a folyamatos antibiotikum-profilaxis esetén pedig az antibiotikum-kezelés miatti járulékos negatív következmények miatt nem előnyös. A biofilmek kialakulásának fizikai elven történő megakadályozása nem jár ilyen negatív következményekkel, továbbá nem függ a bakteriális rezisztenciától sem. A jelenlegi eszközt érdemes egy kísérleti fázisnak tekinteni. Amennyiben a módszer hatékonysága hosszú távon is igazolódik, az több versenytárs piacra lépését fogja maga után vonni, ami a közgazdaságtan szabályai szerint a piaci kínálat növekedésén keresztül az árszint csökkenését fogja eredményezni. Hasonló folyamatnak lehettünk tanúi a heparin bevonatú kettős J katéterek esetében is. Napjainkban a szilikon katéterek felszínét a galapagosi cápa bőréhez hasonlóan formálják meg (Sharklet micropattern), késleltetve a biofilmképződést, inkusztációt, mely módszer már hatékonyan működik a hajók esetében. Osztályunk ezzel kapcsolatban is elvégezte az első pilot studyt. Egy hosszú távon hatékony, multirezisztens kórokozók ellen is alkalmazható, negatív mellékhatásokkal nem járó, a mainál kedvezőbb árfekvésű eszköz széleskörű elterjedésének a lehetősége véleményem szerint indokolt.”

Ide tartozhat az UroShield eszköz is, de jelenleg hazánkban még csak a vizsgálat során, viszont más országokban már szélesebb körben is alkalmazták (Israel, USA, Canada stb.)

Köszönöm Vásárhelyi Barna Professzor Úr megtisztelő véleményét, pozitív értékelését, megjegyzéseit.

Tisztelettel kérem válaszaim szíves elfogadását.

Dr. Tenke Péter