

Citrobacter fajok jelentősége húgyúti infekciókban: 10 éves surveillance vizsgálat

Gajdács Mórió

Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

AUTHOR AFFILIATION

¹Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged

CORRESPONDING AUTHOR

Márió Gajdács PharmD PhD

Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged

Discipline: microbiology, epidemiology
6720 Szeged, Eötvös utca 6.

Hungary

Email: mariopharma92@gmail.com

ARTICLE HISTORY

Received: 5-May-2020

Accepted: 13-Aug-2020

DOI: 10.2478/orvtudert-2020-0002

Relevance of Citrobacter species in urinary tract infections: a 10 year surveillance study

ABSTRACT

Urinary tract infections are the third most common infections in human medicine worldwide. Citrobacter species present a challenge to both clinicians and clinical microbiologists, due to various intrinsic and acquired resistance mechanisms. This study includes microbiological and resistance data on urine samples positive for Citrobacter spp. between January 1, 2008 and December 31, 2017 at the Department of Clinical Microbiology, University of Szeged. Citrobacter species represented 0.7% (n=129) of outpatient samples and 0.6% (n=138) of inpatient samples. Their higher prevalence at advanced age (> 60 years) is consistent with that reported in the literature, whereas the clinical origin (inpatient/outpatient) of the urine specimens did not influence their isolation rates. Overall, the highest levels of resistance were observed with ceftriaxone (29.8% and 47.5%), whereas in case of gentamicin (8.3% and 25.4%) and fosfomicin (9.3 and 13.8%), the lowest level of resistance was detected, respectively. As these pathogens may cause nosocomial epidemics (usually in vulnerable patients groups), close and continuous monitoring is required at both institutional and national level.

Keywords: urinary tract infection; antibiotic; resistance; epidemiology; Citrobacter

KIVONAT

A húgyúti infekciók világszerte a harmadik leggyakrabban előforduló fertőzések a humán gyógyászatban. A Citrobacter fajok mind a klinikusok, mind a klinikai mikrobiológusok számára kihívást jelentenek, a különféle genetikailag kódolt és szerzett rezisztencia-mechanizmusok miatt. Jelen tanulmányban a Citrobacter fajokra pozitív vizeletmintákra vonatkozó mikrobiológiai- és rezisztencia adatok retrospektív gyűjtése történt, a 2008. 01. 01. – 2017. 12. 31. között az SZTE ÁOK Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetében. A Citrobacter fajok a járóbeteg-minták 0,7%-át (n=129), míg a fekvőbeteg-minták 0,6%-át (n=138) tették ki. Magasabb prevalenciájuk előrehaladott életkorban (60 év felett) megegyezik a szakirodalomban leírt eredményekkel, míg a vizeletminta klinikai eredete (fekvőbeteg/járóbeteg) nem befolyásolta izolációs frekvenciájukat. Összességében, a rezisztencia legmagasabb szintje a ceftriaxonnal (29,8% és 47,5%) szemben volt megfigyelhető, ezzel szemben a gentamicin (8,3% és 25,4%) és fosfomicin (9,3 és 13,8%) esetében a legalacsonyabb rezisztencia-szint került detektálásra. Mivel ezek a kórokozók nosocomialis járványokat okozhatnak (általában veszélyeztetett betegcsoportokban), szigorú és folyamatos felügyeletre van szükség mind intézményi, mind nemzeti szinten.

Kulcsszavak: húgyúti infekció, antibiotikum, rezisztencia, epidemiológia, *Citrobacter*

Bevezető

A húgyúti infekciók (urinary tract infection, UTI) világszerte a harmadik leggyakrabban előforduló fertőzések a humán gyógyászatban (légúti és a gastrointestinalis fertőzések után), míg Európában a második leggyakoribb infekciónak számítanak [1,2]. Az UTI-k jelentős morbiditási tényezőknek tekinthetők, mind a járóbeteg-, mind a fekvőbeteg-szakellátás szempontjából [3]. Mi több, az egészségügyi ellátás során szerzett UTI-k a leggyakoribb ún. nosocomialis fertőzéseknek tekinthetők (a fertőzések 25-50%-át teszik ki), így súlyos népegészségügyi és pénzügyi terhet róva az egészségügyi ellátórendszerre [4]. Az UTI-k leggyakoribb etiológiai tényezőinek az *Enterobacterales* rend (régén: *Enterobacteriaceae* család) tagjait tartjuk (tipikus képviselők: *Escherichia coli* és *Klebsiella pneumoniae*), de más, eddig ritkábban előforduló baktériumok (pl. a *Proteus-Providencia-Morganella agglomerátum*, *Citrobacter-Enterobacter-Serratia* fajok) kóroki szerepét is egyre gyakrabban leírják, mind közösségben szerzett, mind nosocomialis UTI-k vonatkozásában [5-8]. A *Citrobacter* fajok fakutatív anaerob, nem spóráképző Gram-negatív pálcák, melyek széleskörűen megtalálhatóak a környezetben (talaj, természetes vizek) és a melegvérű állatok gastrointestinalis rendszerében [9]. A *Citrobacter-Enterobacter-Serratia* fajok (ún. CES-baktériumok vagy non-*E. coli* *Enterobacteriaceae* (NECE) fajok) együtt tárgyalását a hasonló biokémiai tulajdonságaik, prevalenciájuk és genetikailag kódolt (természetes és szerzett) rezisztencia-mechanizmusaik indokolják [10,11]. A *Citrobacter* fajok kórokozó jellegét UTI-kban, légúti infekciókban, bacteriaemiában és szepszisben, gastroenteritisben, kötőhártya-gyulladásban, szívbelhártya-gyulladásban, meningitisben (mind felnőttek, mind újszülöttek esetén) és agytályogok kialakulásában leírták [12,13]. Az elmúlt években a *Citrobacter*ek által okozott nosocomialis járványok száma jelentősen megnőtt, kiemelve, hogy ezek a baktériumok komoly aggodalomra adnak okot infekciókontroll-szempontból [14].

Az *E. coli*-hoz képest, a *Citrobacter* fajokat sokkal gyakrabban izolálják komplikált UTI-kból (mely összefüggésben állhat a húgyúti katéterek meglétével, vagy a húgyúti rendszer anatómiai vagy funkcionális károsodásával) és immunszuprimált betegek mintáiból [15].

Ezek a kórokozók emellett gyakrabban okoznak pyelonephritist, rekuráló infekciókat és hosszabb kórházi kezelést tesznek szükségessé [11,15]. A *Citrobacter* fajok mind a klinikusok, mind a klinikai mikrobiológusok számára kihívást jelentenek, a különféle genetikailag kódolt és szerzett rezisztencia-mechanizmusok miatt [16]. Mindegyik izolátum intrinsic rezisztencia-determinánsai (penicillinázok és AmpC β -laktamázok) miatt rezisztensnek tekintendő a penicillinekre, számos β -laktám/ β -laktamáz kombinációra (pl. ampicillin/szulbaktám, amoxicillin/klavulánsav), első-második generációs cefalosporinokra és cephamycinekre (pl. cefoxitin) [17]. Az AmpC- β -laktamáz-termelés klinikai jelentősége miatt ezek a kórokozók a baktériumok ún. „SPICE” csoportjába tartoznak (*Serratia*, *Pseudomonas*, indol-pozitív *Proteus*, *Citrobacter* és *Enterobacter*) [18]. A rezisztencia-helyzetet tovább súlyosbítják a multidrog-rezisztens (MDR) Gram-negatív törzsek, amelyek transzmisszibilis plazmidon kódolt, kiterjesztett spektrumú β -laktamáz- (ESBL) vagy karbapenemáz-enzimeket kódolnak, mely esetben a klinikusoknak nagyon kevés és drága (pl. tigeciklin, ceftazidim/avibaktám, kolisztin) kezelési lehetőségük marad [19].

A húgyúti kórokozók epidemiológiai és antibiotikum-érzékenységi mintázatai földrajzi régióként nagymértékben különböznek. Ezért a helyi prevalenciaadatok értékelése elengedhetetlen ahhoz, hogy az időbeli tendenciákat felmérhetőek legyenek és a nemzeti helyzetet a nemzetközi adatokhoz tudjuk viszonyítva [20]. Ezen túlmenően az UTI-k főbb bakteriális kórokozóinak antibiotikum-érzékenységi mintázatának ismerete rendkívül fontos, hogy lehetővé váljon az optimális antibiotikumterápia kiválasztása. A jelen tanulmány célja az *Citrobacter* fajok epidemiológiájának és rezisztencia-viszonyainak értékelése egy 10 éves vizsgálati periódus alatt (2008–2017) Magyarország délkeleti részén.

Anyag és módszer

Jelen tanulmányban mikrobiológiai és rezisztenciaadatok retrospektív gyűjtése történt, a 2008. 01. 01 – 2017. 12. 31. (10 éves) periódusra vonatkozóan az SZTE ÁOK Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetében. A felhasznált

adatok gyűjtése az Intézet laboratóriumi információs rendszerének nyilvántartásában történt, a *Citrobacter* spp. kórokozókra pozitív vizeletmintákra vonatkozóan. Azok a minták kerültek bevonásra az elemzésbe, amelyekben a bacteriuria klinikailag szignifikánsnak volt tekinthető (>10⁵ CFU/ml) és amelyek pozitívak voltak nitrit- és leukocita-észteráz tesztekre [21]. Betegenként csak az első izolátum került bevonásra az elemzésbe; azonban az izolátumok eltérő antibiotikum-érzékenységi mintázatot mutató, ugyanabból a betegből származó baktérium-törzsei egyedi izolátumként kerültek beszámításra [22].

A centrifugálatlan vizeletmintákból tíz mikroliter került kioltásra UriSelect kromogén agar (Bio-Rad, Berkeley, CA, USA), véres agar (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Lyon, Franciaország) és eozin-metilénkék agar (EMB; Bio-Rad, Berkeley, CA, USA) táptalajokra kalibrált kaccsal, a gyártó utasításai szerint; a lemezek 37°C-on kerültek inkubálásra 24–48 órán át, aerob módon. A vizsgálati időszak első felében (2008–2012) prezumptív, biokémiai reakciókon alapuló módszerek és a VITEK 2 Compact ID/AST (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Franciaország) került alkalmazásra a baktériumok identifikálásra. 2013-tól bevezetésre került a mátrix-aszisztált lézer deszorpció/ionizáció repülési idő mérésén alapuló tömegspektrometriás (MALDI-TOF MS) módszer az Intézet bakteriológiai laboratóriumában. A tömegspektrometriás mérések a microFlex LT MALDI Biotyper segítségével történtek (Bruker Daltonics, Bréma, Németország), a MALDI Biotyper RTC 3.1 szoftver használatával [21,22].

A *Citrobacter* spp. fajok antibiotikum érzékenységi vizsgálata az európai módszertani ajánlásoknak és szabványoknak (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) megfelelően történt. A jelen kutatás során a 10 éves periódus alatt kapott eredmények újraértékelésre kerültek. Az érzékenységi vizsgálatokat korongdiffúziós módszerrel (Liofilchem, Abruzzo, Olaszország) és gradients tesztekkel (fosfomicin érzékenységi vizsgálat; MIC Test Strip, Liofilchem, Abruzzo, Olaszország) végeztük a Müller–Hinton agar lemezekben, illetve mikroleves-hígításos módszerrel (kolisztin esetén érzékenységi vizsgálat; MERLIN Diagnostik). Az ellentmondásos eredmények ellenőrzése érdekében a VITEK 2 Compact ID/AST (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Franciaország) automata került alkalmazásra. Az *Citrobacter* spp. érzékenységi adatok elemzése során az alábbi antibiotikumokra vonatkozó adatokat vettük számon: ciprofloxacin, ceftiaxon, meropenem,

gentamicin, sulfamethoxazol/trimetoprim, kolisztin és fosfomicin, a helyi gyógyszer-utilizációs adatok alapján [23]. Megjegyzendő, hogy a fosfomicinre vonatkozó érzékenységi az adatok csak 2013-tól állnak rendelkezésre. Az izolátumok ESBL-termelését a fenotípusos teszteken túlmenően a VITEK 2 Compact ID/AST (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Franciaország) automata eredményei alapján értékeltük [21,22]. Az alábbi kontroll-törzseket használtuk (QC): *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *P. mirabilis* ATCC 35659, *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 és *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606.

A statisztikai elemzéseket, ideértve a deskriptív elemzéseket és a statisztikai tesztek (Student-féle t-teszt és Mann–Whitney U teszt) az IBM SPSS Statistics for Windows 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programmal végeztük. A változók normalitását Shapiro–Wilk-teszttel vizsgáltuk. A p értékeket <0,05 tekintettük statisztikailag szignifikánsak.

Eredmények

A tíz éves vizsgálati periódus alatt (2008. január 1. és 2017. december 31. között) az Intézetbe 21,150 húgyúti kórokozóra pozitív vizeletminta érkezett járóbeteg-ambulanciákról és 19,325 pozitív minta fekvőbetegosztályoktól. Ezen minták közül n=16,240 (76,8%) járóbetegmintából és n=13,386 (69,3%) fekvőbetegmintából került izolálásra Gram-negatív baktérium (p=0,038). A járóbetegosztályokról érkezett vizeletminták 100%-a középsugar vizeletminta, míg a fekvőbetegosztályokról érkezett vizeletminták 47,1%-a katéteres vizelet, 41,0%-a középsugar vizeletminta, 11,6%-a első sugar vizeletminta és 0,3%-a suprapubicus aspirátum volt.

A *Citrobacter* fajok a járóbetegminták 0,7%-át (n=129), míg a fekvőbetegminták 0,6%-át (n=138) tették ki. Az izolátumok fajeloszlása az alábbi volt a fekvőbetegosztályokról származó mintákon: *C. freundii* 57,2% (n=79), *C. koseri* 13,8% (n=19), *C. diversus* 10,8% (n=15), *C. amalonaticus* 5,8% (n=8), *C. sedlakii* 5,1% (n=7), *C. braakii* 3,6% (n=5), *C. youngae* 2,2% (n=3), *C. farmerii* 1,5% (n=2); a járóbetegosztályokon pedig az alábbi fajeloszlást figyeltük meg: *C. freundii* 46,5% (n=60), *C. koseri* 16,3% (n=21), *C. diversus* 11,6% (n=15), *C. amalonaticus* 10,1% (n=13), *C. sedlakii* 4,7% (n=6), *C. braakii* 3,9% (n=5), *C. youngae* 3,9% (n=5), *C. farmerii* 3,1% (n=4)

Az érintett betegek medián életkora 56 év (tartomány: 0,3–97) volt a járóbetegcsoportban, a nő/férfi arány 1,1 (52,4% nőbetegek), míg a fekvőbetegcsoportban a medián életkor 68 év (tartomány: 0,9–98) és a nő/férfi arány 1,1 (52,4% nőbetegek) volt. Az érintett betegek közül a legnagyobb arányban a 10 év alatti korcsoport (járóbetegek: 25,7%, fekvőbetegek: 16,7%) és a 60 év feletti korcsoport (járóbetegek: 43,4%, fekvőbetegek: 63,1%) volt reprezentálva.

A *Citrobacter* fajokra vonatkozó rezisztencia-szintek a járóbeteg- és fekvőbetegosztályokon az **1. táblázatban** kerültek összefoglalásra. A vizsgálati periódus alatt a ciprofloxacín-, gentamicin-, és ceftioxonrezisztencia-szintek szignifikánsan magasabbak voltak a fekvőbetegosztályos mintákban ($p=0,0189$, $p=0,0167$ és $p=0,0232$). Ezek túlmenően, a rezisztenciaszintek minden antibiotikumra (kivéve meropenem és kolisztin) vonatkozóan magasabbak voltak a 2013-2017-es periódusban, mint a 2008-2012-es periódusban ($p<0,05$ minden esetben). Az igazolt ESBL-termelő törzsek aránya a járóbeteg-izolátumokban 3,7%, míg a fekvőbeteg-izolátumokban 10,3% volt ($p=0,015$).

Megbeszélés

Az empirikus antibiotikum terápiát a kórokozók helyi érzékenységi profilja vagy a kumulatív kórházi antibiogram alapján kell kiválasztani. Mindazonáltal az antibiotikum-választását felül kell vizsgálni, miután rendelkezésre áll a releváns húgyúti kórokozóra vonatkozó specifikus antibiogram [24]. Az Amerikai Fertőző Betegségek Társaságának (Infectious Diseases Society of America) ajánlásai alapján, az UTI-k empirikus terápiájának kiválasztása során a helyi rezisztenciaadatok mellett, a beteg anamnestikus adatait, a gyógyszerallergiáját/intoleranciáját és a helyi/intézményi gyógyszer-elérhetőségét is figyelembe kell venni [25]. Empirikusan általában a nitrofurantoint, a szulfametoxazol-trimetoprimet és a fosfomicint szokták alkalmazni kell a nem komplikált UTI-k esetében (ha a rezisztencia lokális szintje nem haladja meg a 20%-ot), míg komplikált UTI vagy pyelonephritis esetén a harmadik generációs cefalosporinokat (pl. ceftriaxon), fluorokinolonokat, aminoglikozidokat és karbapenemeket szokás használni [26,27].

Vizsgálatunk összefüggésében a *Citrobacter* nemzetség tagjai az húgyúti infekciók kb. 0,6-0,7%-ban játszottak kóroki szerepet mind a járóbeteg-ambulanciákból érke-

zett, mind pedig fekvőbeteg-ellátásban kezelt betegek vizeletmintáiból. Noha, első közelítésben ez a prevalencia viszonylag alacsonynak tűnhet, klinikai jelentőségüket továbbra sem szabad figyelmen kívül hagyni [9]. A rendelkezésre álló adatok a CES-izolátumok prevalenciájáról és rezisztencia-tendenciáiról hiányosak, döntően nagyobb multicentrikus vagy nemzetközi surveillance tanulmányok (például a SENTRY vagy SMART nemzetközi vizsgálatok) formájában érhetőek el [28,29]. Ezekben a tanulmányokban a CES-izolátumok együttes prevalenciáját a húgyúti fertőzésekben 0,5–18% közöttire becsülték [28,29]. Egyes jelentések szerint a *Citrobacter* és az *Enterobacter* fajok a harmadik leggyakoribb kórokozók az UTI-kben, míg másokban ritkábban izolálják őket, mint a *Proteus* fajokat [30]. A jelen retrospektív felmérés eredményei alapján a klinikai központban a legelterjedtebb izolátum a *C. freundii* volt mind a fekvőbetegek, mind a járóbetegek vonatkozásában; a két betegcsoportban nem volt jelentős különbség a *Citrobacter* fajok előfordulásában. Összességében, a rezisztencia legmagasabb szintje a ceftriaxonnal szemben volt megfigyelhető, ezzel szemben a gentamicin és fosfomicin esetében a legalacsonyabb rezisztencia-szint került detektálásra.

A β -laktám antibiotikumokkal szembeni rezisztencia súlyos problémának tekintendő, mivel egyes, érzékeny betegcsoportokban (például a várandós nők és a gyermekek esetében), ahol sok más antibiotikum-csoport nem használható, ezek a gyógyszerek az elsőként választandóak [31,32]. Egyes esetekben (például ESBL-pozitív *Citrobacter* vagy *Serratia*), a karbapenem-antibiotikumok továbbra is választható gyógyszerek, a speciális betegcsoportok kontextusából [31,32]. Vizsgálatunkban megfigyelhető, hogy a ceftriaxon-rezisztencia és az igazolt ESBL-pozitív izolátumok aránya jelentősen eltér: ebben a jelentős különbség háttérében az AmpC-típusú β -laktamázok jelenléte állhat. Ezen β -laktamázok túltermelődése a CES fajokban gyakran vezet széleskörű rezisztenciához a cephalosporin-típusú antibiotikumokkal szemben, azonban a jelen kutatásban nem vizsgáltuk az AmpC-típusú β -laktamázok jelenlétét fenotípusos módszerekkel; alternatív rezisztencia mechanizmusok, mint az energiafüggő efflux pumpák túltermelődése vagy a membrán-permeabilitás csökkenése szintén hozzájárulhatnak a β -laktámokkal szemben rezisztenciához. Magyarországon (és különösen az ország déli régiójában) a β -laktamázok *blaCTX-M* csoportja a legelterjedtebb; ezek a plazmidok a kinolonokkal és aminoglikozidokkal szembeni rezisztencia determinánsokat is tartalmaznak

1. táblázat: *Citrobacter* fajokra vonatkozó rezisztencia-szintek a járóbeteg- és fekvőbetegosztályokon (2008-2017)

	Járóbeteg-izolátumok	Fekvőbeteg-izolátumok	Statisztika
Ciprofloxacín	11,40%	28,6%	p=0,0189
Gentamicin	8,30%	25,4%	p=0,0167
Sulfamethoxazol/trimethoprim	12,20%	23,5%	p>0,05
Ceftriaxon	29,8%	47,5%	p=0,0232
Fosfomicin	9,3%	13,8%	p>0,05
Meropenem	0%	0%	p>0,05
Kolisztin	0%	0%	p>0,05

[33]. Érdemes megjegyezni, hogy ha az izolátum rezisztens a kinolonokkal, a szulfametoxazol-trimetoprimmel és a fosfomicinnel szemben, akkor alapvetően nincs orálisan elérhető terápiás lehetőség a CES fertőzések kezelésére. Ebben az esetben a kezelést intézményi körülmények között vagy járóbeteg parenterális antibiotikum-terápia (OPAT) alkalmazásán keresztül kell végezni, aminoglikozidok vagy karbapenemek felhasználásával [34].

A tanulmány hitelességének érdekében a limitációkról is számot kell adni: a vizsgálat felépítése retrospektív, és az érintett betegek orvosi nyilvántartási adatai nem voltak elérhetőek, így a releváns kockázati tényezők megléte és az alapbetegségek (az életkor, a fekvőbetegstátusz és a katéterezés kivételével) és a *Citrobacter* infekciók közötti összefüggést nem lehetett kiértékelni. A *Citrobacter* fajok izolációjával összefüggésben az életkorral összefüggő incidenciát (legalábbis részben) tükrözheti a bakteriuria magas arányát az idős emberek körében. Ezen kívül, az egyes izolátumokban a rezisztencia-determinánsok genetikai hátterének molekuláris jellemzését nem végeztük el, csak az ESBL-ek jelenlétét vizsgálatuk. Végezetül, az adatokra fennáll a szelekciós torzítás (*selection bias*) kockázata, mivel a fertőző betegségek előfordulását és a rezisztencia trendeket leíró kutatások döntően terciér-szintű, specializált intézetekből származnak, amelyek általában a súlyosabb állapotban vagy betegségben szenvedő betegeknek felelnek meg.

Következtetések

Jelen tanulmány a *Citrobacter* által okozott húgyúti fertőzésekkel epidemiológiai tendenciáit és rezisztencia szintjeit hivatott bemutatni Magyarország délkeleti részén egy

hosszú megfigyelési időszak alatt (10 év) alatt. Magasabb prevalenciájuk előrehaladott életkorban (60 év felett) megegyezik a szakirodalomban leírt eredményekkel, míg a vizeletminta klinikai eredete (fekvőbeteg/járóbeteg) nem befolyásolta izolációs frekvenciájukat. Figyelemre méltó ezen relatív ritka mikroorganizmus egyre gyakoribb megjelenése klinikai infekciókban. A jelenlegi vizsgálati időszakban a *Citrobacter* érzékenysége kedvező tendenciát mutatott (kizárva a β -laktám antibiotikumokkal szembeni rezisztenciát); mindazonáltal ez a tendencia csak az infekciókontroll-irányelvek és a vonatkozó terápiás és diagnosztikai gyakorlatok szigorú betartása révén tartható fenn. Mivel a jelenlegi antibiotikum-rezisztencia érában a terápiás lehetőségek nagymértékben korlátozottak, megfelelő energiákat kell fordítani az antibiotikumok körültekintő használatára. Ezen túlmenően, mivel ezek a kórokozók nosocomialis járványokat okozhatnak (általában veszélyeztetett betegcsoportokban), szigorú és folyamatos felügyeletre van szükség mind intézményi, mind nemzeti szinten.

Köszönetnyilvánítás

Gajdács Máriót a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (BO/00144/20/5) és az Új Nemzeti Kiválóság Program Bolyai+ Ösztöndíja (ÚNKP-20-5-SZTE-330) támogatta. A szerző ezen kívül szeretne köszönetet mondani az Európai Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság „30 under 30” díjának.

Irodalom

- Wiedemann B, Heisig A, Heisig P. Uncomplicated urinary tract infections and antibiotic resistance-epidemiological and mechanistic aspects. *Antibiotics* 2014; 3: 341–352.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran, GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52: e103–e120.
- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 625–663.
- Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG, Losurdo G, Piaggio G, Bandettini R, Castagnola E. Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated from urinary tract infection in children. *European Journal of Pediatrics* 2016; 175: 1219–1225.
- Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2016; 35: 1363–1369.
- Penner J, Allerberger F, Dierich MP, Pfaller W, Hager J. In vitro experiments on catheter-related infections due to gram-negative rods. *Chemotherapy* 1993; 39: 336–354
- Gajdács M, Bátori Z, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Characterization of Resistance in Gram-Negative Urinary Isolates Using Existing and Novel Indicators of Clinical Relevance: A 10-Year Data Analysis. *Life* 2020; 10: e16.
- Cabral AB, Maciel MAV, Barros JF, Antunes MM, Barbosa de Castro CMM, Lopes ACS. Clonal spread and accumulation of β -lactam resistance determinants in *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae* complex isolates from infection and colonization in patients at a public hospital in Recife, Pernambuco, Brazil. *Brazilian Journal of Medical Microbiology* 2017; 66: 70–77.
- Metri BC, Jyothi P, Peerapur BV. Antibiotic resistance in *Citrobacter* spp. isolated from urinary tract infection. *Urology Annals* 2013; 5: 312.
- Amaretti A, Righini L, Candelieri F, Musmeci E, Bonvicini F, Gentilomi GA, Rossi M, Raimondi S. Antibiotic Resistance, Virulence Factors, Phenotyping, and Genotyping of Non-*Escherichia coli* Enterobacteriales from the Gut Microbiota of Healthy Subjects. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21: e1847.
- Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP, Matthaiou DK, Sidiropoulou V, Maraki S, Falagas ME. *Citrobacter* infections in a general hospital: Characteristics and outcomes. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009; 28: 61–68.
- Al-Zarouni M, Senok A, Al-Zarooni N, Al-Nassay, F, Panigrahi D. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: In vitro susceptibility to fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *Med. Princ. Pract.* 2012; 21: 543–547.
- Takhar SS, Moran GJ. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. *Infectious Diseases and Clinical Practice North America* 2014; 28: 33–48.
- Yang B, Yang F, Wang S, Wang Q, Liu Z, Feng W, Sun F, Xia P. Analysis of the spectrum and antibiotic resistance of uropathogens in outpatients a tertiary hospital. *Journal of Chemotherapy* 2018; 30: 145–149.
- Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals* 2013; 6: 1335–1346.
- Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection* 2013; 19: 141–160.
- Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews* 2018; 31: e00079-17.
- Moy S, Sharma R. Treatment Outcomes in Infections Caused by “SPICE” (*Serratia*, *Pseudomonas*, Indole-positive *Proteus*, *Citrobacter*, and *Enterobacter*) Organisms: Carbapenem versus Noncarbapenem Regimens. *Clinical Therapeutics* 2017; 39: 170-176.
- Gajdács M. The concept of an ideal antibiotics: implications for drug design. *Molecules* 2019; 24: e892.
- Gajdács M, Ábrók M, Lázár A, Burián K. [Susceptibility patterns of extended-spectrum beta-lactamase-producing (ESBL) urinary pathogens: single-center experience] (article in Hungarian). *Gyógyszerészet* 2019; 63: 405-411.
- Gajdács M, Burián K, Terhes G. Resistance Levels and Epidemiology of Non-Fermenting Gram-Negative Bacteria in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients (RENFUTI): A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Antibiotics* 2019; 8: e143.
- Gajdács M, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Comparative Epidemiology and Resistance Trends of Common Urinary Pathogens in a Tertiary-Care Hospital: A 10-Year Surveillance Study. *Medicina* 2019; 55: e356.
- Gajdács M, Paulik E, Szabó A. [The opinions of community pharmacists related to antibiotic use and resistance] (In Hungarian). *Acta Pharmaceutica Hungarica* 2018; 88: 249–252.
- Denes E, Prouzergue J, Ducroix-Roubertou S, Aupetit C, Weinbreck, P. Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012; 31: 3079–3083.
- Doi Y, Bonomo RA, Hooper DC, Kaye KS, Johnson JR, Clancy CJ, Thaden JT, Stryjewski ME, van Duin D. Gram-Negative Committee of the Antibacterial Resistance Leadership Group (ARLG) a Gram-Negative Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clinical Infectious Diseases* 2017; 64: S30–S35.
- Issakhanian L, Behzadi P. Antimicrobial Agents and Urinary Tract Infections. *Current Pharmaceutical Design* 2019; 25: 1409-1423.
- Gajdács M. Epidemiology of *Raoultella* species in the context of human infections: A 10-year retrospective study in a tertiary-care hospital in Hungary. *Trends in Medicine* 2019; 20: e217.

28. Mathai D, Jones RN, Pfaller MA, SENTRY Participant Group North America. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 2001; 40: 129-136.
29. Felmingham D, White AR, Jacobs MR, Appelbaum PC, Poupard J, Miller LA, Grüneberg RN. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 56:ii3–ii21.
30. Gajdács M, Urbán E. Comparative Epidemiology and Resistance Trends of Proteae in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients: A 10-Year Retrospective Study. *Antibiotics* 2019; 11: e91.
31. Giske CG. Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomicin, mecillinam and nitrofurantoin. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; 21: 899–905.
32. Beuk C, Hill C, Whitehead S, Blondel-Hill E, Wagner K, Cheeptham N. Determination of susceptibility to fosfomicin and tigecycline of Enterobacteriaceae, particularly *Escherichia coli* isolates, producing extended-spectrum β -lactamases from multiple regional Canadian hospitals. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2013; 24: e80–e82.
33. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Frontiers in Microbiology* 2012; 3: e110.
34. Kong KF, Schneper L, Mathee K. Beta-lactam Antibiotics: From Antibiosis to Resistance and Bacteriology. *APMIS* 2010; 118: 1–36.