




AKTUALITÁSOK AZ INFEKTOLÓGIÁBAN ÉS A MIKROBIOM

**Péterfi Zoltán
PTE I. sz Belgyógyászati Klinika,
Infektológiai Tanszék**



LEHETSÉGES FORGATÓKÖNYV?

- Képzeljük el, hogy egy békés trópusi falu lakói közül néhányan, a közeli, krokodiloktól hemzsegő folyóhoz mennek, és nevetgélve igyekeznek játszózni a krokodilokkal, amíg azok fel nem falják őket, miközben az áldozatok a legcsekélyebb ellenkezést sem tanúsítják.
- Egy idő után mások is vágyat éreznek arra a faluból, hogy a krokodilos folyóhoz menjenek, és hagyják magukat megenni.
- A falú lassan kihal.



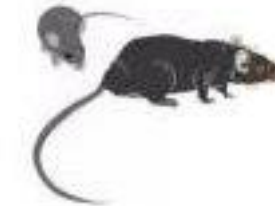
ÉS A VALÓSÁG?

- Az állatvilágban, a biológiában számos hasonló dolog történik.

- Barna hangyák - *Dicrocoelium dendriticum*



- Egér, patkány- *Toxoplasma gondii*



- Ember, kényszerbetegség *streptococcus* fertőzés

- A **mikrobiom** hatása a gondolkodásra, pszichés folyamatokra...



AKTUALITÁSOK AZ INFEKTOLÓGIÁBAN

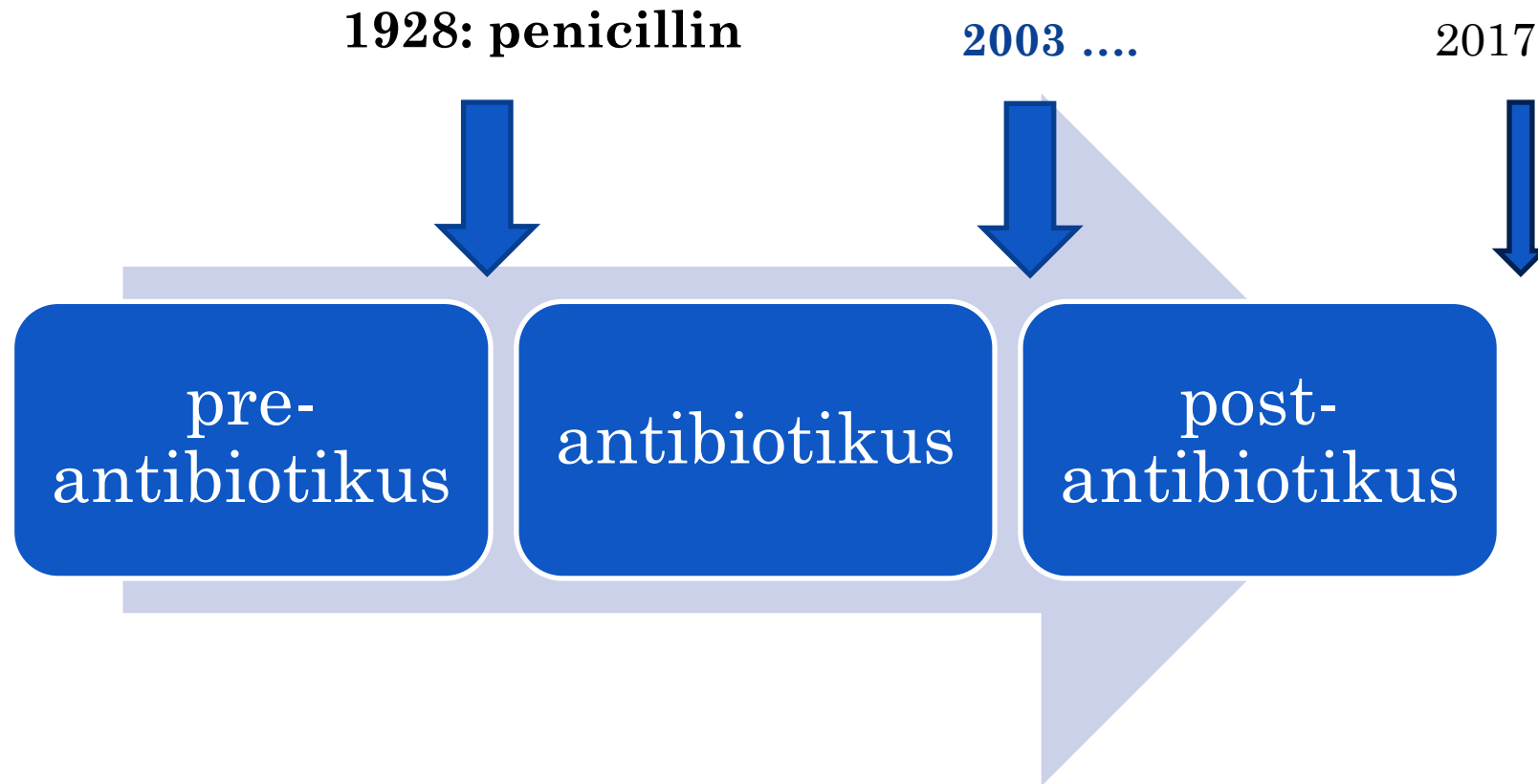
- MDR kórokozók (ESKAPE)
- Behurcolt betegségek (dengue láz, malária)
- Újra jelentkező betegségek (anthrax, pestis, ebola,)
- Újonnan felismert betegségek (MERS, SARS-CoV-2, MKV)
- Immunszuppresszióhoz köthető fertőzések



MDR KÓROKOZÓK



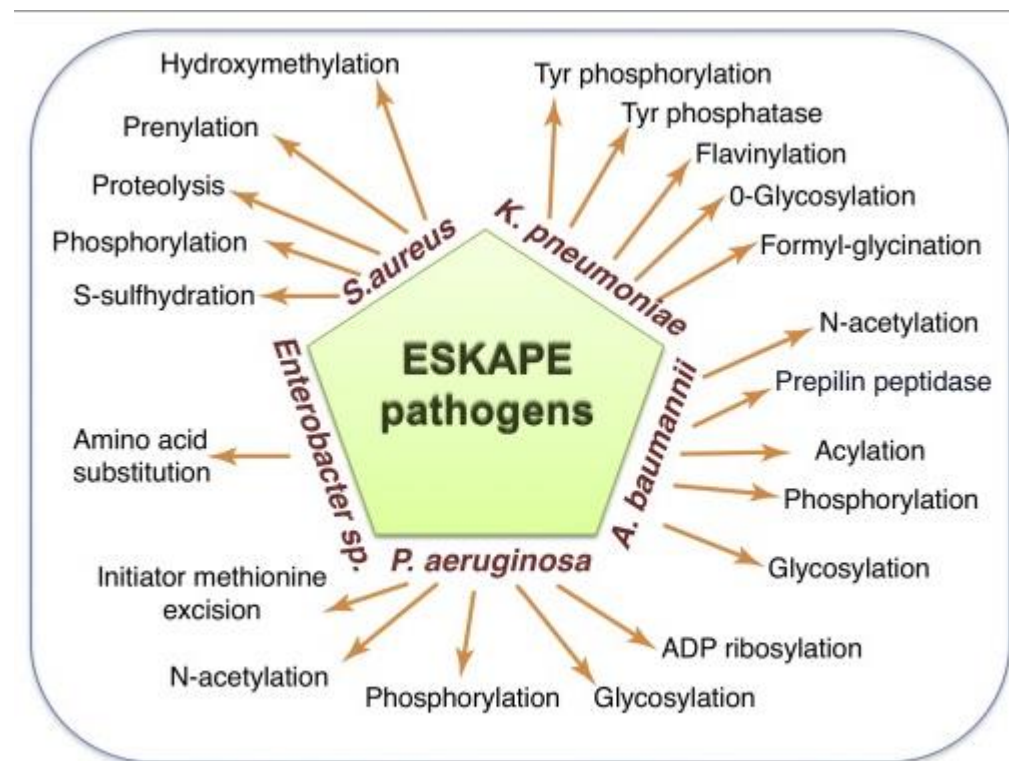
ANTIBIOTIKUM KORSZAKOK



A KÉZHIGIÉNÉ HATÁSA A NOSOCOMIÁLIS MRSA ÁTVITELRE

- Helyszín: Queen Mary Hospital, Hong Kong
- 4256 új MRSA pozitív betegből 1589 (37,3%) nosocomialis
- Vizsgált időszak 5 év
- Változások követési lépcsői:
 - standard izolálás és óvintézkedések
 - fokozott figyelem a kézhigiénére az egész kórházban
 - kontaktok fokozott követése, a betegek napi 2%-os chlorhexidines mosdatása
- Eredmények:
 - Fázis II bevezetése: nosocomialis esetek 36,3%-os csökkenése
 - Fázis III bevezetése: 24,7%-os csökkenést eredményezett

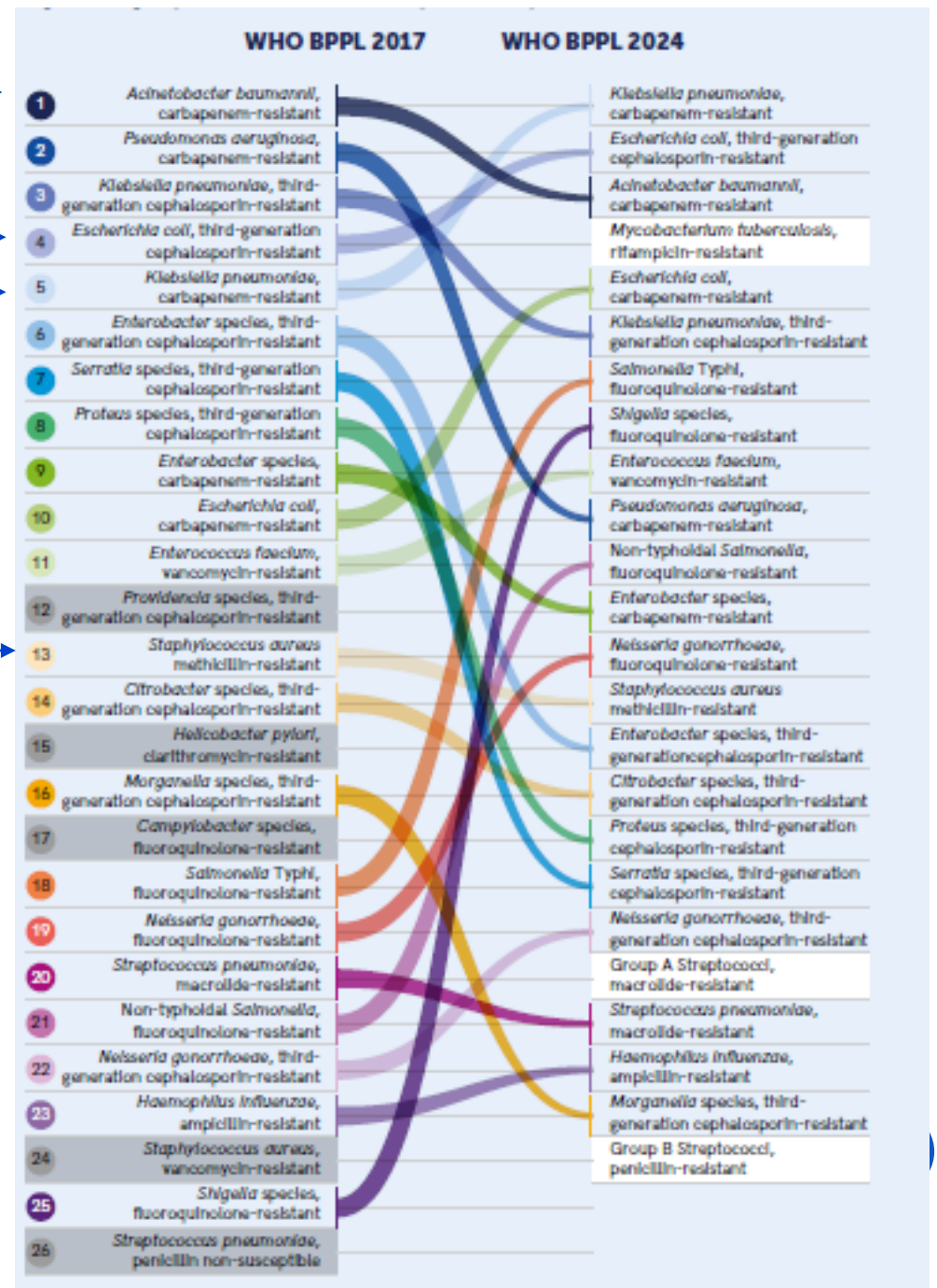
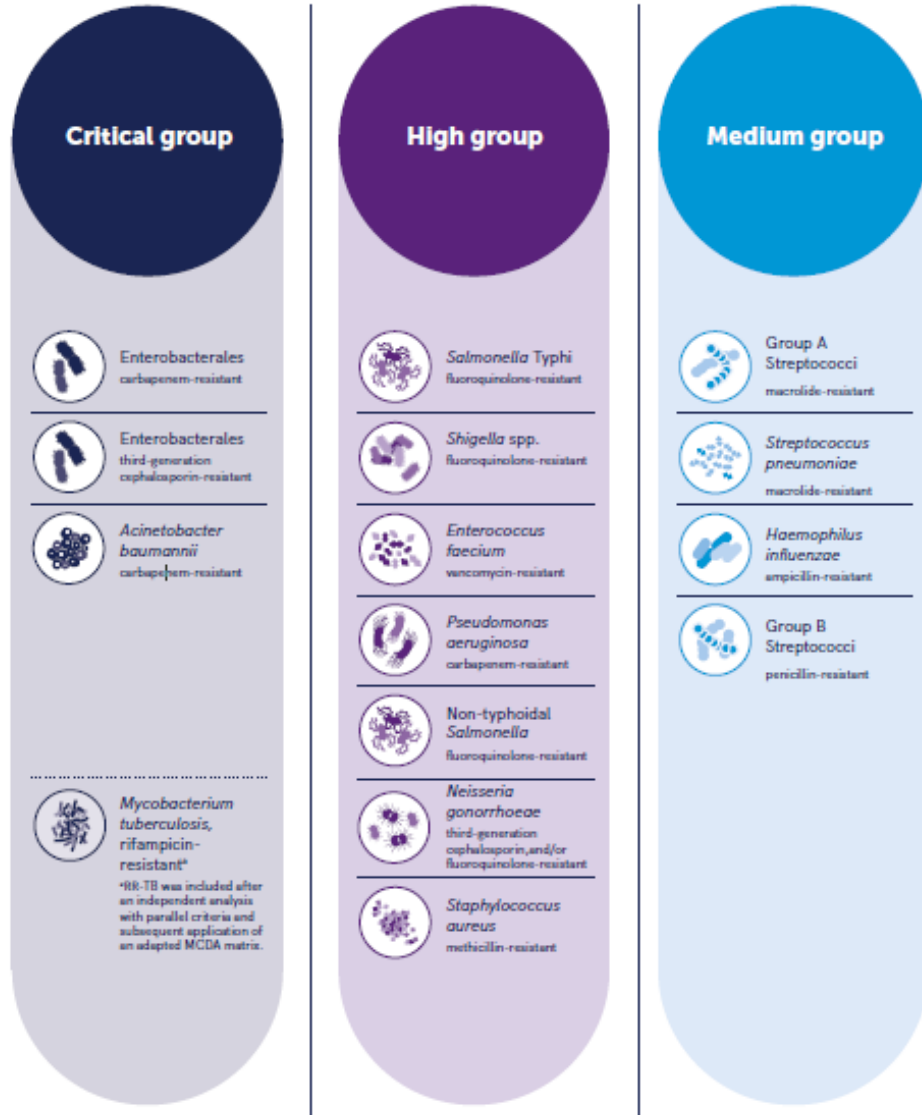




Drug Discovery Today

- MDR kialakulása és a mikrobiom
- MDR kialakulása és antibiotikum stewardship

LEGFONTOSABB PROBLÉMABAKTÉRIUMOK



TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Rezisztencia	Antibiotikum
MRSA	vancomycin
VRE	linezolid
ESBL	imipenem, meropenem
AmpC	meropenem, ertapenem, ceftolozan/tazobactam , cefepim, aminoglycozid
KPC	ceftazidim/avibactam, imipenem/cilastatin/relebactam , cefiderocol, aminoglycozid
VIM, IMP-1, metallo	aztreonam+ceftazidim/avibactam, cefiderocol , iv fosfomicin
OXA	ceftazidim/avibactam, iv fosfomicin , cefiderocol, aminoglycozid
serin carbapenemase	ceftazidim/avibactam, imipenem/cilastatin/relebactam , iv fosfomicin



EMERGING ÉS REEMERGING FERTŐZÉSEK



EMERGING FERTŐZÉSEK

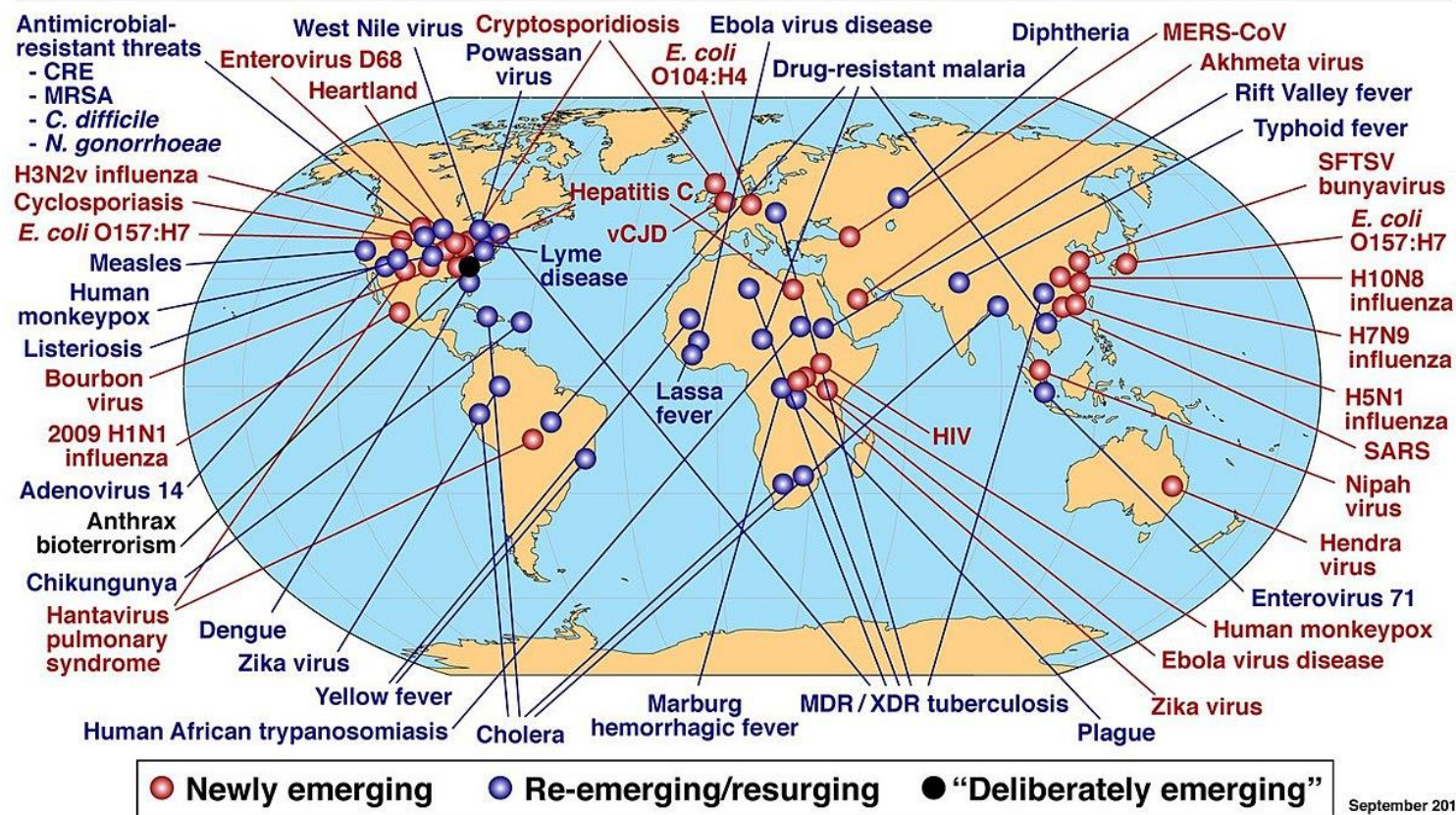
- A földrajzi terület kiterjedése, globalis felmelegedés
 - dengue láz, Krími-Kongói hemorrágiás láz, pestis
 - West Nile vírus, dengue láz, chikungunya láz,
- Szociális/politikai helyzet megváltozása
 - diftéria, HIV, tuberculosis, campylobacteriosis
- Bioterrorizmus
 - antrax,
- Véletlen, baleset?
 - majomhimlő, salmonellosis



MIRÓL NEM BESZÉLEK

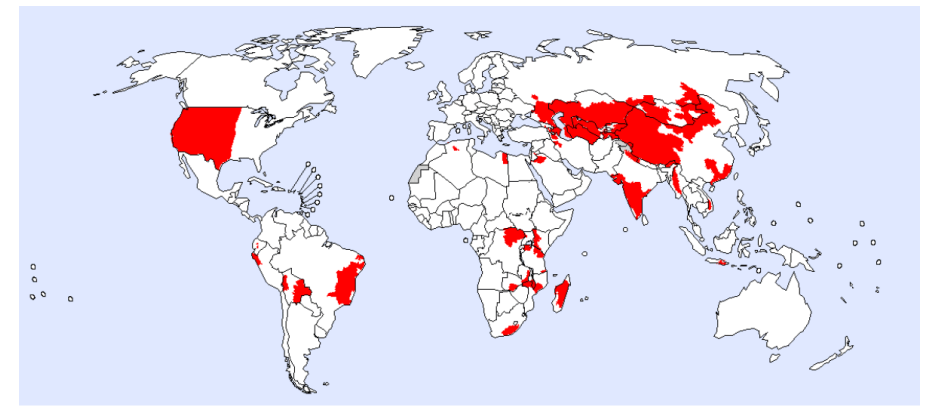
- Ebola vírus
- Marburg vírus
- Nipah vírus
- Wetland vírus
- Oropouche vírus
- Chandipura vírus
- Nyugati lóencephalitis
- Zika vírus

Global Examples of Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases



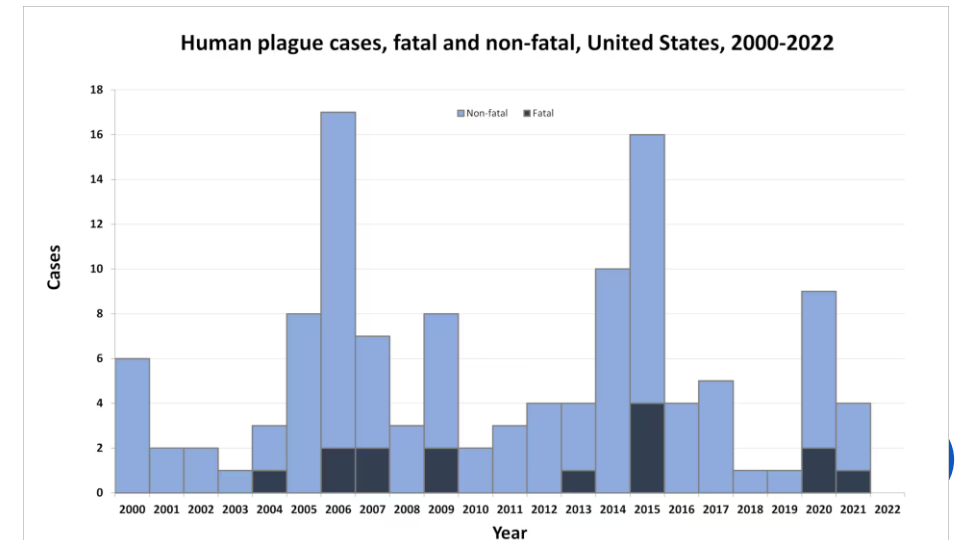
PESTIS

- Kórokozó: *Y. pestis*
- Formái: bubópestis, septicaemiás, tüdőpestis
- Járványok:
 - 1992: USA 13 fertőzés, 2 halálest
 - 1994 India: 6344 eset, 56 halálest
 - 2005-2006 Kongó: 1000 megbetegedés, 100 halálest
 - 2008 Madagaszkár : 18 halálest
 - 2009 USA: pontos adat nincs (forrás prérikutya)
 - 2014: Yumen (Kína) 30000 lakos
 - 2015 USA, Yosemite nemzeti park
 - 2017. Madagaszkár
 - 2021. Madagaszkár
 - 2022. Kongo, Peru, Madagaszkár
 - 2024: USA, Kongó



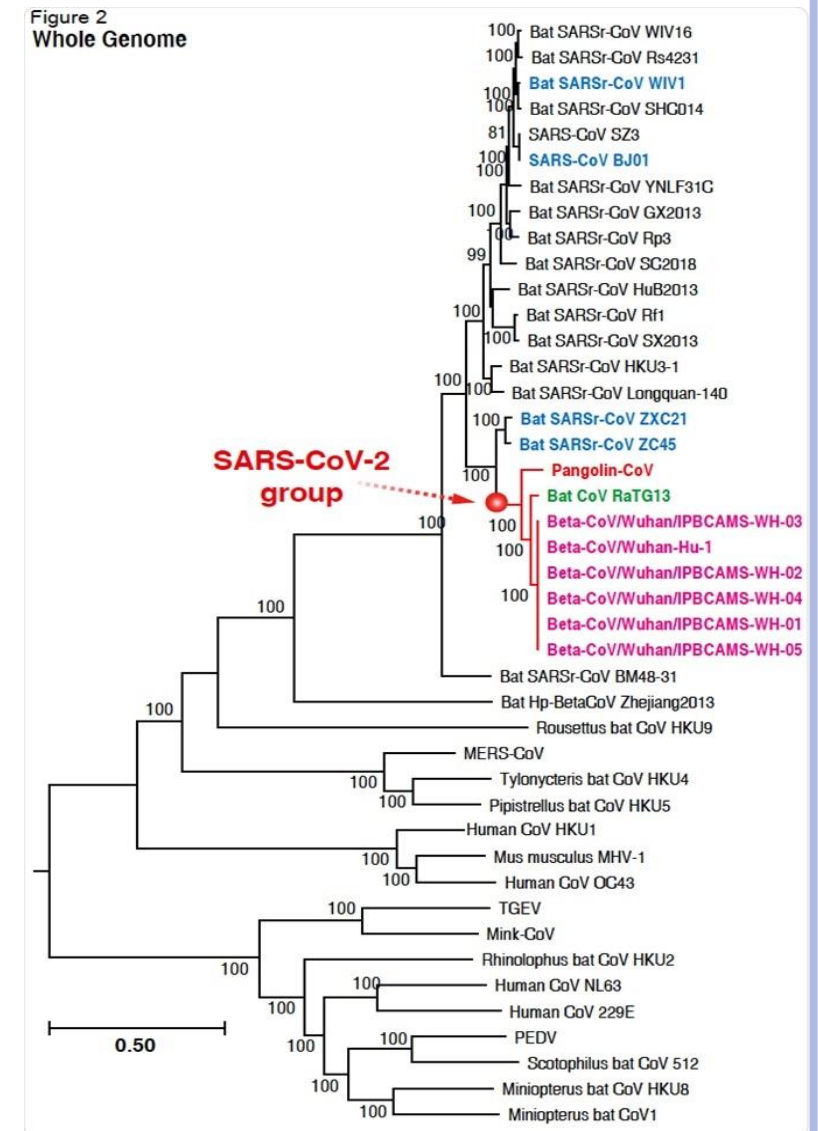
■ Areas* with potential plague natural foci based on historical data and current information

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2016. All rights reserved.



SARS-CoV-2 VÍRUSFERTŐZÉS (COVID-19)

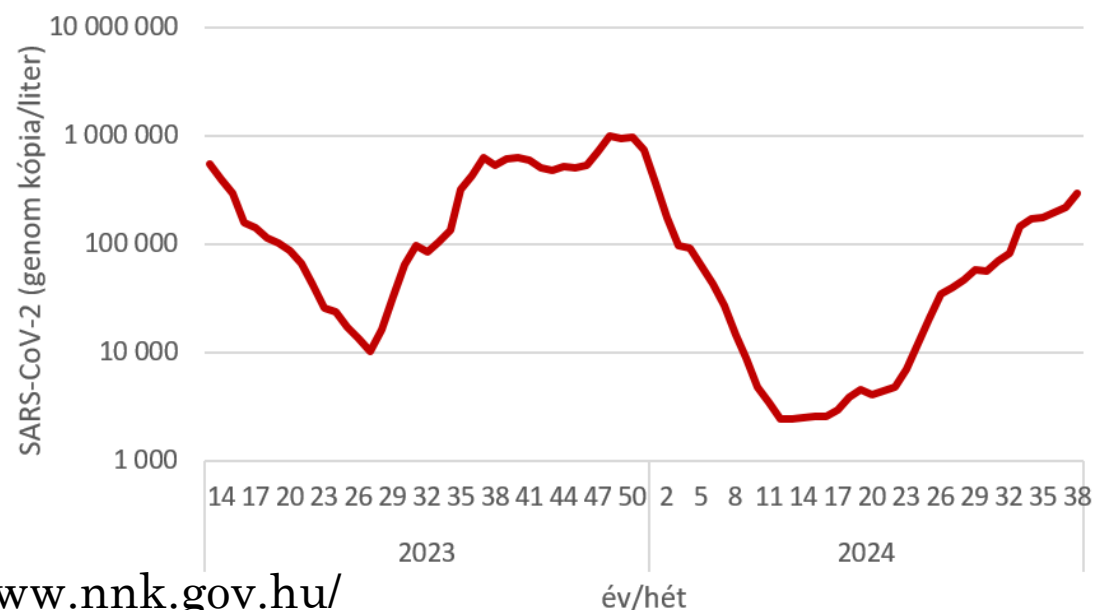
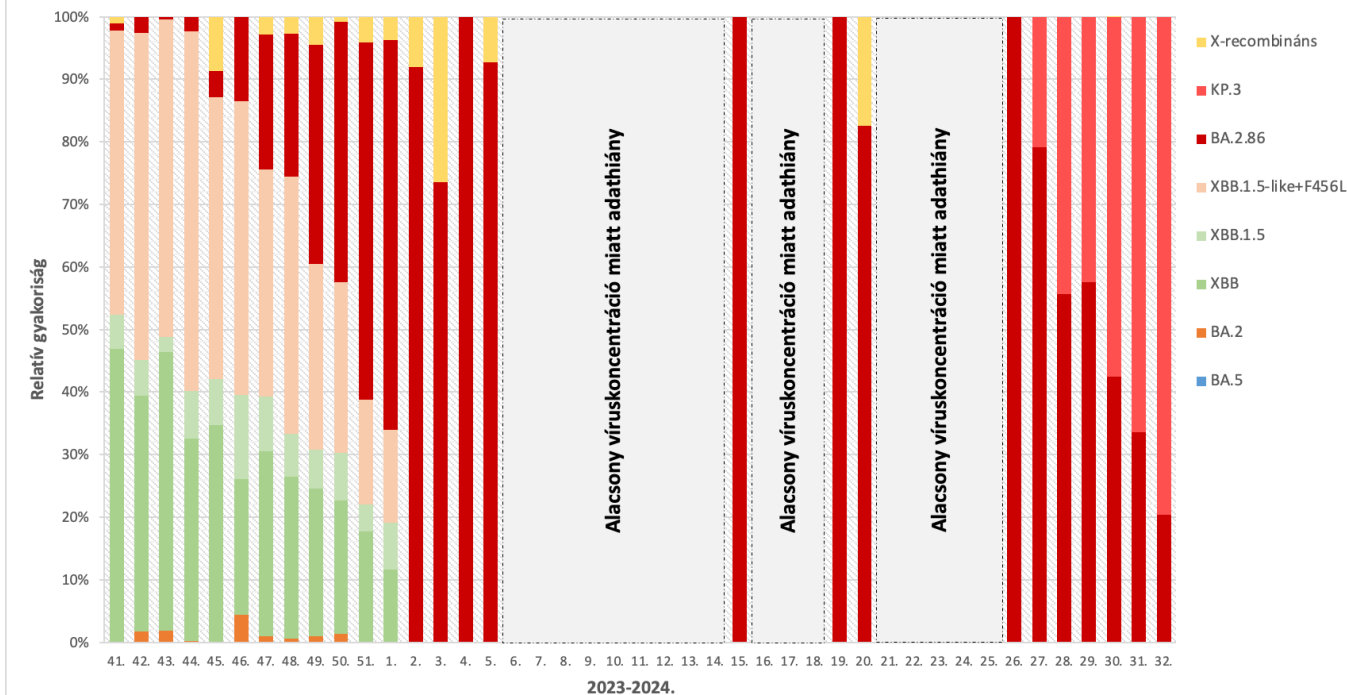
- SARS-CoV-2
- lipid burokkal rendelkező, egyszálú RNS
- 7 koronavírus okozhat emberi megbetegedést.
 - SARS-CoV
 - MERS-CoV
 - SARS-CoV-2
- Terjedés módja: cseppfertőzés és fertőzött váladékok
(direkt vagy indirekt kontaktus)
- Lappangási idő: 2-14 nap
- Fertőzőképesség ideje:
 - 1-2 nappal a tünetek megjelenése előtt
 - enyhe esetben kb. 8 napig
 - súlyos esetben hetekig
 - széketben 4-5 hétig kimutatható



KLINIKAI TÜNETEK

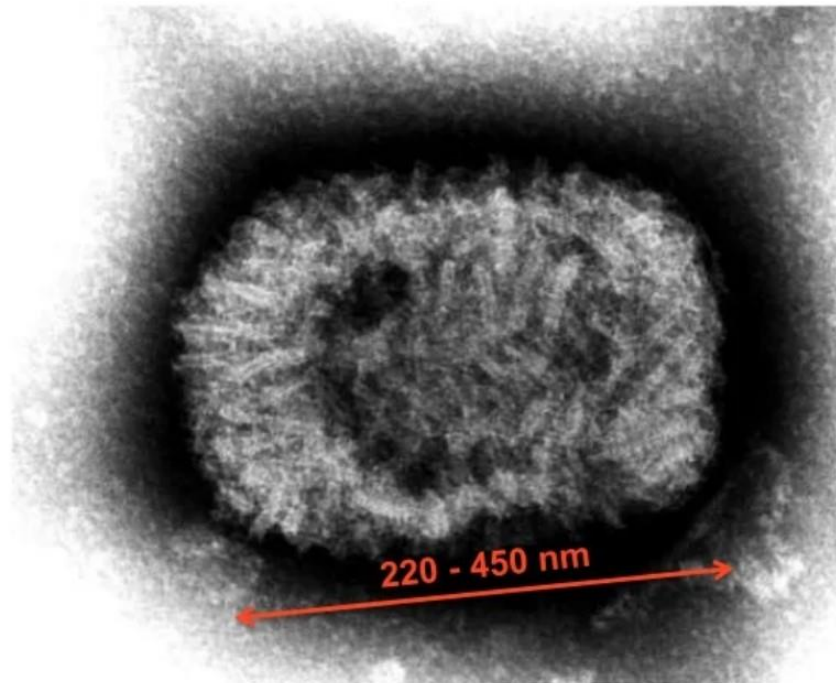
- Gyakori tünetek
 - Láz (88%)
 - Száraz köhögés (68%)
 - Fáradékonyság (38%)
 - hirtelen kezdetű szaglászvesztés, ízérzés hiánya vagy zavara (40%)
- Előfordul továbbá:
 - Produktív köhögés (33%)
 - Nehézlégzés (19%)
 - Torokfájás (14%)
 - Fejfájás (14%)
 - Izom- vagy ízületi fájdalom (15%)
 - Hidegrázás (11%)
- Ritka tünetek:
 - Hányás (5%)
 - Hasmenés (4%)

SARS-CoV-2 variánsok gyakoriságának megoszlása heti átlagban 2023. 41. hetét követően (TESSy csoportosítás szerint, városi adatok alapján)



MAJOMHIMLÓ: A VÍRUS

Family	<i>Poxviridae</i>
Subfamily	<i>Chordopoxvirinae</i>
Genus	<i>Orthopoxvirus</i>
Species	<i>Camelpox virus</i>
	<i>Cowpox virus</i>
	<i>Ecromelia virus</i>
	<i>Monkeypox virus</i>
	<i>Raccoonpox virus</i>
	<i>Skunkpox virus</i>
	<i>Taterapox virus</i>
	<i>Vaccinia virus</i>
	<i>Variola virus</i>
	<i>Volepox virus</i>



A TÖRTÉNET

- első izolálása: 1958
- első emberi megbetegedé: 1970
- első járvány 2003 USA (97 beteg)
- első Eu-s megbetegedés 2018 (UK)
- Elterjedés: Kongó medence, Nyugat-Afrika
- Védőoltás himlő ellen 1876-1979
- Mpox járvány 2022 (klád II)
- Mpox járvány 2024 (klád I)



KLINIKAI LEFOLYÁS

- Inkubációs idő: 7-14 (21) nap
- Terjedés: fertőzött testvázalékkal, bőrsérüléssel, légúti váladékkal direkt kontaktus

Prodroma:

- A betegség a következő tünetekkel kezdődik (prodromális szakasz):
 - Láz
 - Fejfájás
 - Izomfájdalom
 - Hátfájás
 - **Duzzadt nyirokcsomók**
 - Hidegrázás
 - Kimerültség
- 1-3 napon belül (néha később) a betegnél típusos kiütések (exanthéma) alakulnak ki, amelyek gyakran az arcon kezdődnek, majd áttérjednek a test más részeire.
- A bőrelváltozások általában ugyanabban a stádiumban jelentkeznek és érinthetik a tenyereket és talpakat is (differenciál diagnózis).



MAJOMHIMLÓ



MAJOMHIMLŐ



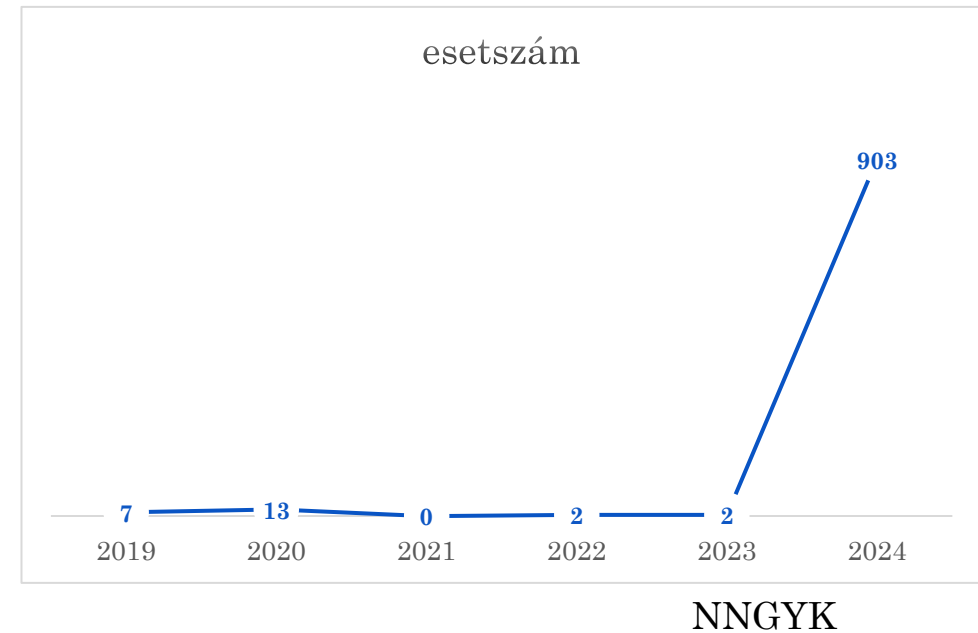
DOI: 10.1056/NEJMcpc2201244



PERTUSSIS

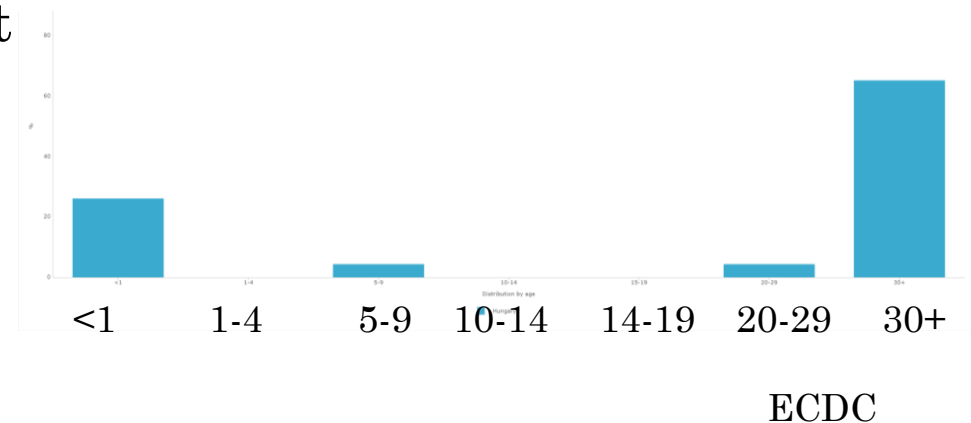
○ Járványügyi adatok

- 2018-2022: átlag 8 megbetegedés.
- 2023. 2 eset
- 2024: 694 eset



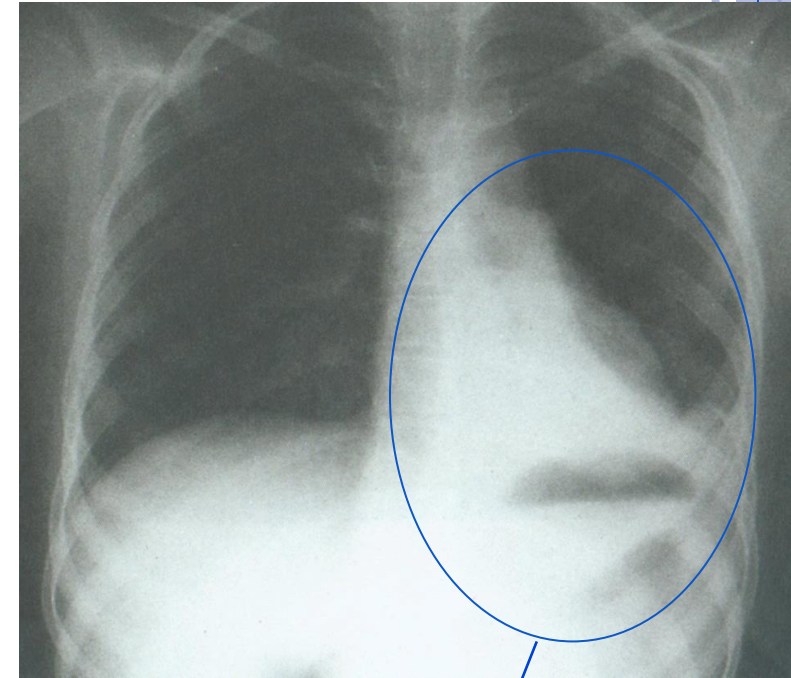
○ Járványügyi teendők:

- bejelentendő betegség
- tünetek kezdetétől <2 hét: PCR vizsgálat
- tünetek kezdetétől >2 hét szerológiai vizsgálat



PERTUSSIS

- kórokozó: *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*
- inkubáció: 7-10 nap, fertőzőképesség: 6-8 hét
- R0:12-17 (pl. kanyaró R0=12-18)
- Stádiumok:
 - carrhalis- 1-2 hétig
 - convulsiv- 4-6 hét
 - convalescens- néhány hét
- labor: lymphocytosis
- th: makrolid, SMX/TMP
- prevenció: védőoltás



Pneumonia
„Görgényi-Götche”
háromszög



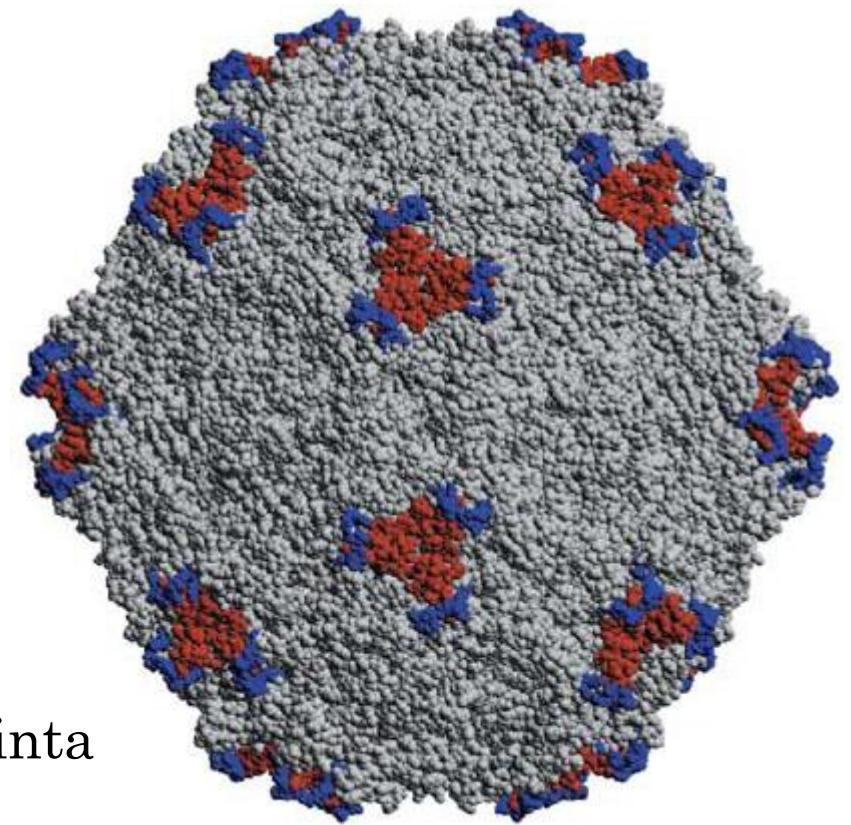
VÉDŐOLTÁS

- kötelező: 2, 3, 4 hónapos korban, majd 18 hónapos és 6 évesen
- opcionális: 10 évente (Adacel/Adacel polio vagy Boostrix)
- Kiket javasolt beoltani:
 - várandósok (harmadik trimeszterben)
 - családtervezés előtt
 - családtagok védelme érdekében
 - egészségügyi dolgozók
- Immunitás tartóssága, booster hatás?



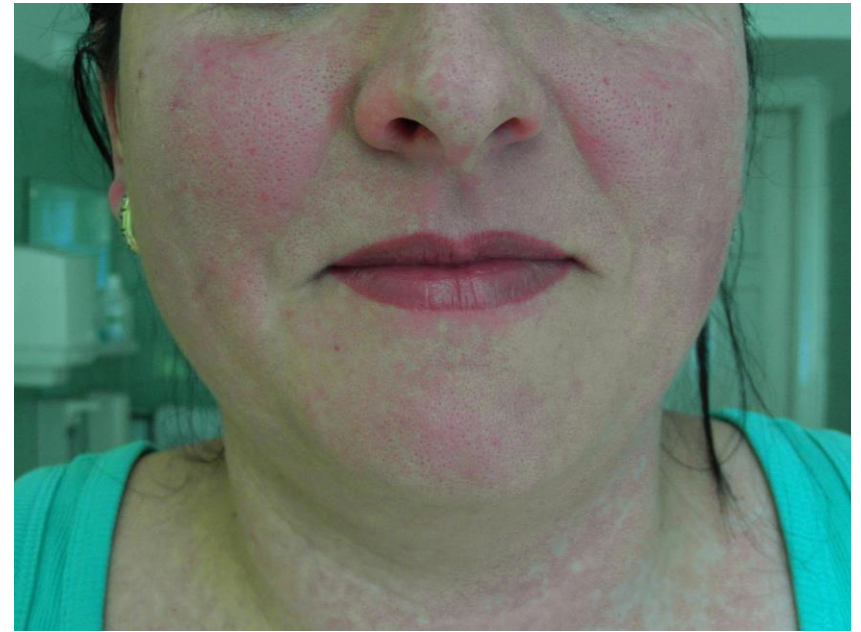
HPV-B19

- Erythrovírus genus; Parvoviridae család
- parvo=kicsi
- ssDNS vírus
- Név eredete:
 - 1975-ben a donor HBV szűrés során a B panel, 19. minta
- 3 genotípusa ismert
- 3-4 évente járvány
- IgM 5 hónapig kimutatható
- IgG 15. nap után kimutatható
- PCR akár 2 évig is pozitív lehet (perzisztáló fertőzés)



A FERTŐZÉS

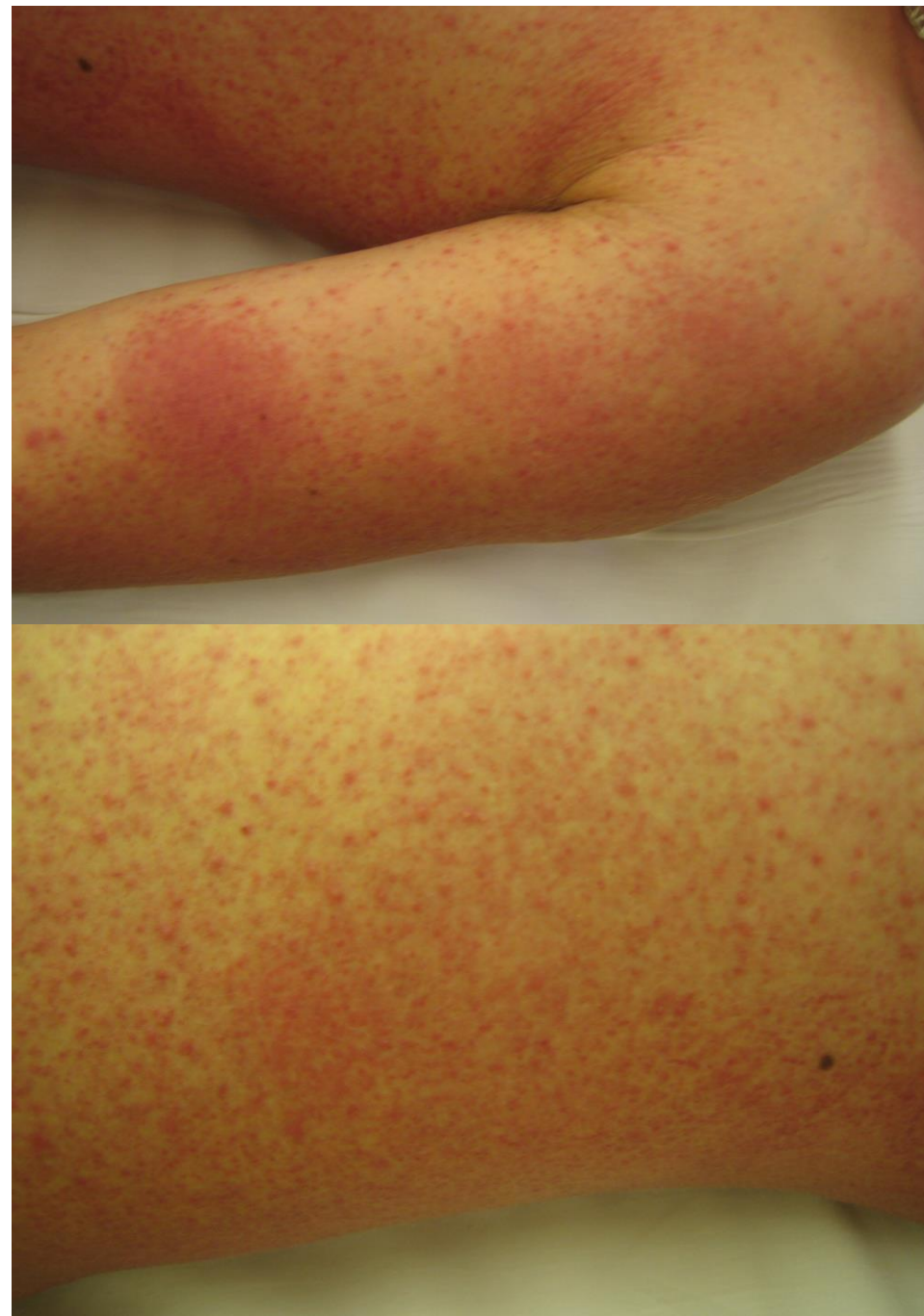
- ötödik betegség
- cseppfertőzés és vérvészítmények
- 80%-ban aszimptomatikus
- inkubációs idő: kb. 5 nap (4-21 nap)
- Tünetek: láz, fejfájás, orrfolyás, torokfájdalom, ízületi fájdalom, jellegzetes kiütések
- Ritka tünetek: myocarditis, vasculitis, glomerulonephritis, encephalitis
- Szövődmények kialakulhatnak (elsősorban immunszupprimált betegekben)



SZÖVŐDMÉNYEK

- kesztyű-zokni sy.
- polyarthropathia
- aplasticus anaemia
- Henoch-Schönlein purpura
- haemophagocyta sy.
- ITP
- hydrops foetalis (első 20 hét)

- tartós fertőzés??



S. PYOGENES FERTŐZÉSEK

- tonsillitis
- otitis
- impetigo
- erysipelas
- cellulitis
- fasciitis necrotisans

- Invazivitásért felelős markerek:
 - M protein: emm1, emm89, emm3
 - spe-(A, C, G,H, I...); SSA superantigének

- Járvány oka és elterjedése:
- Th: necrectomia, penicillin + clindamycin



WEST NILE VÍRUS ELŐFORDULÁSA



Legend (as of 04 September 2024)

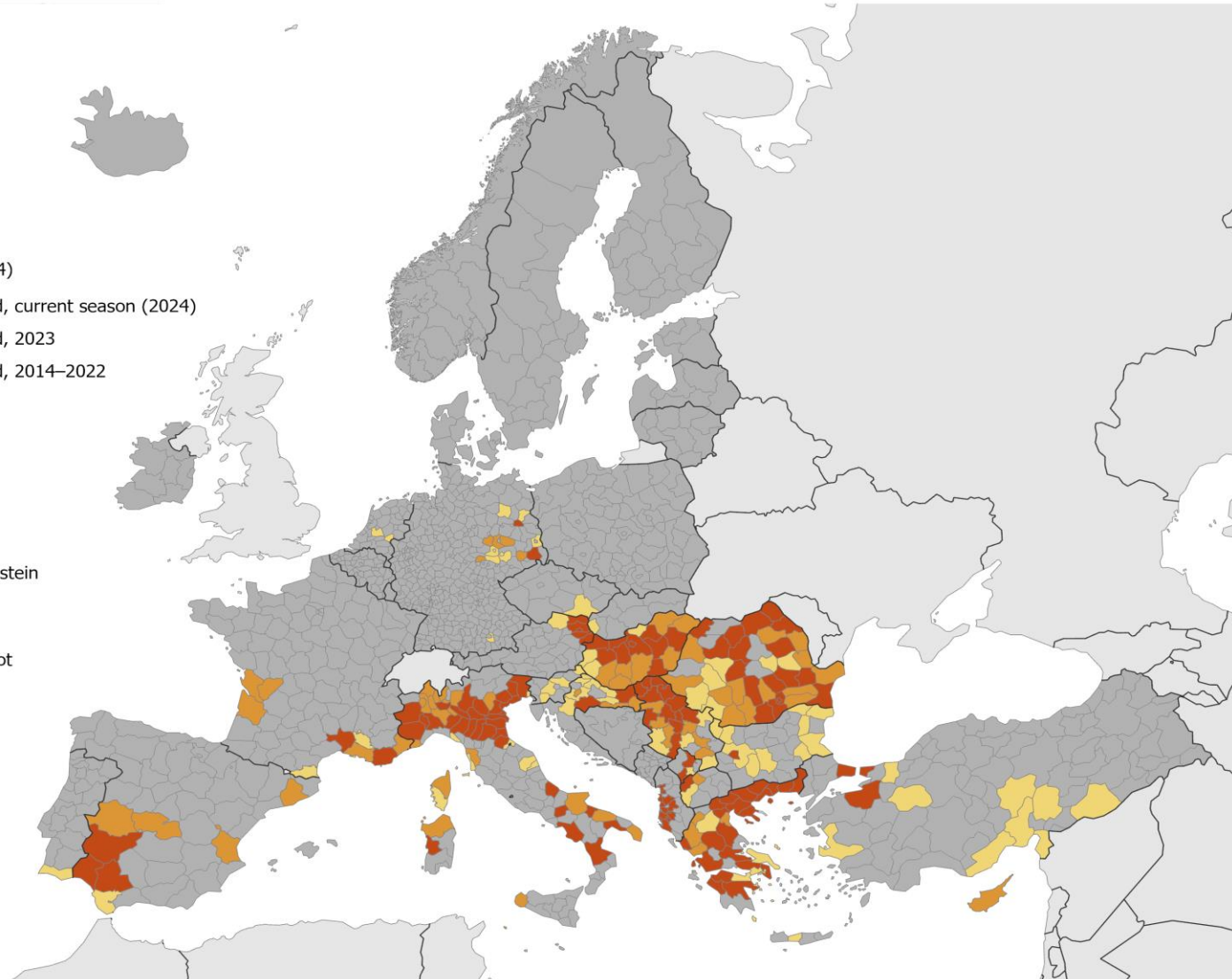
- Human infections reported, current season (2024)
- Human infections reported, 2023
- Human infections reported, 2014–2022
- No infections reported
- Not included

Countries not viewable in the main map extent

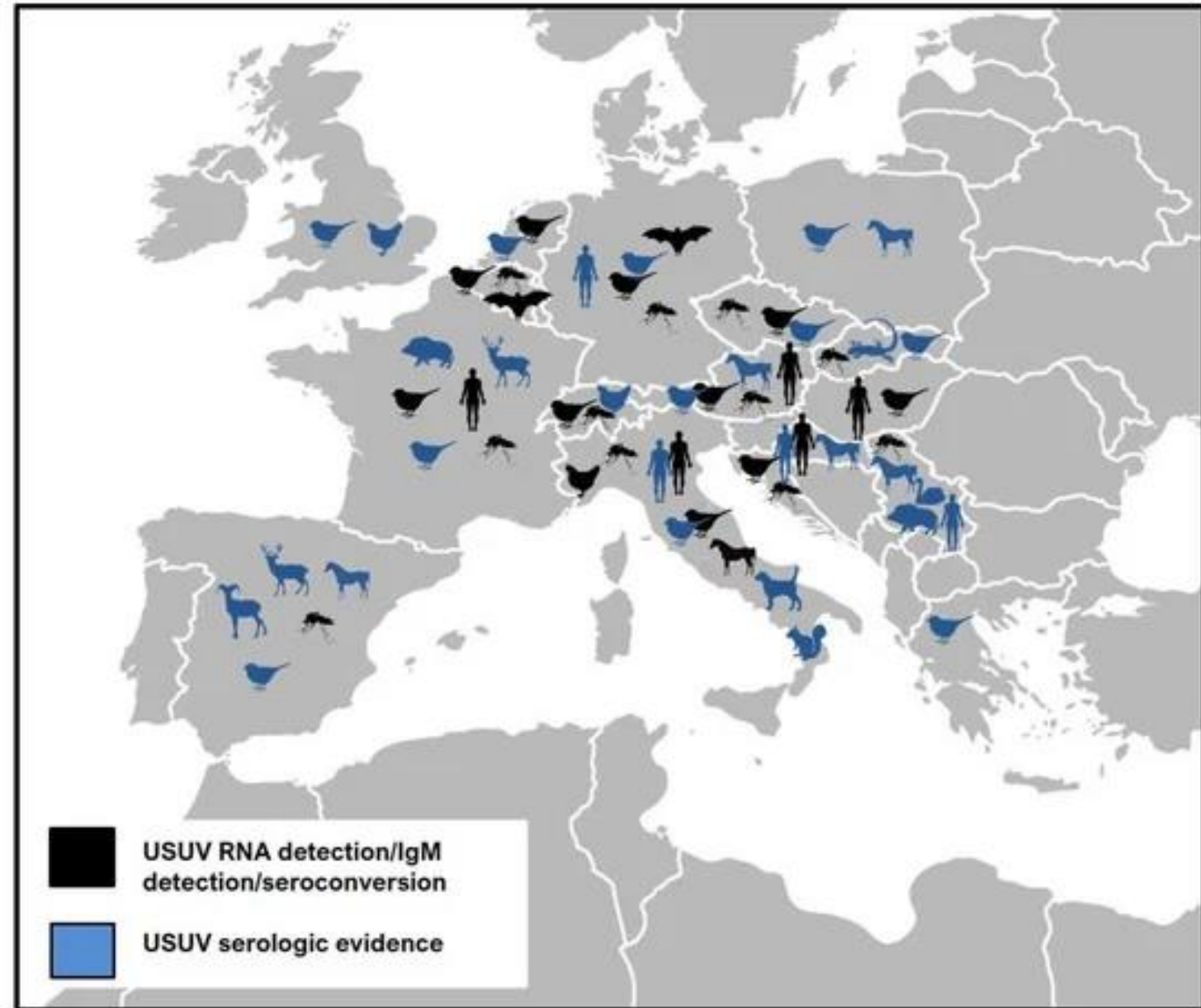
- Malta
- Liechtenstein

Affected EU Outermost Regions not viewable in the map extent

- Guadeloupe

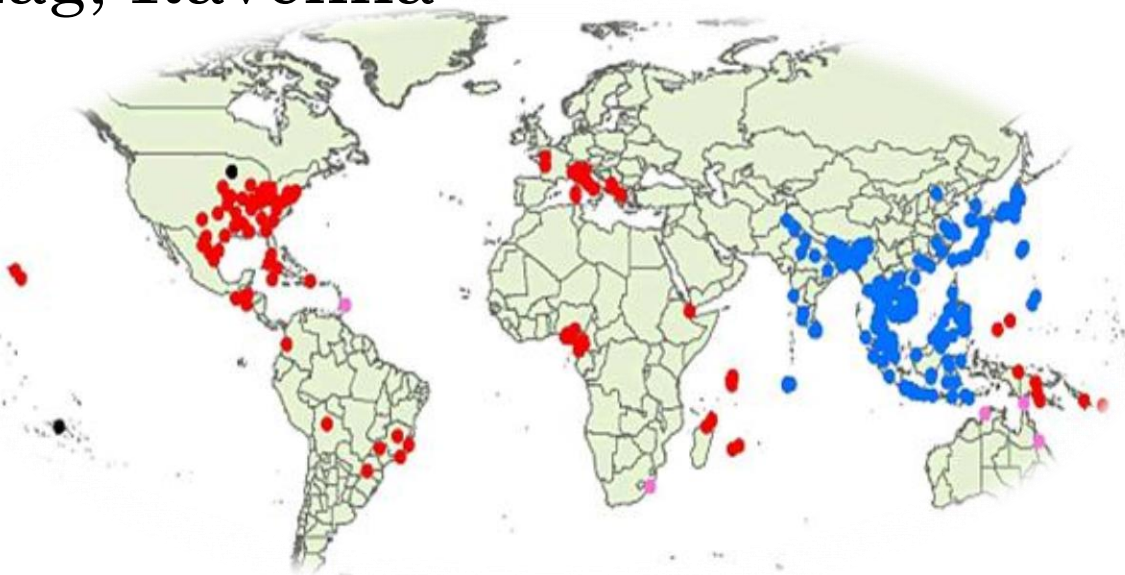


USUTU VÍRUS

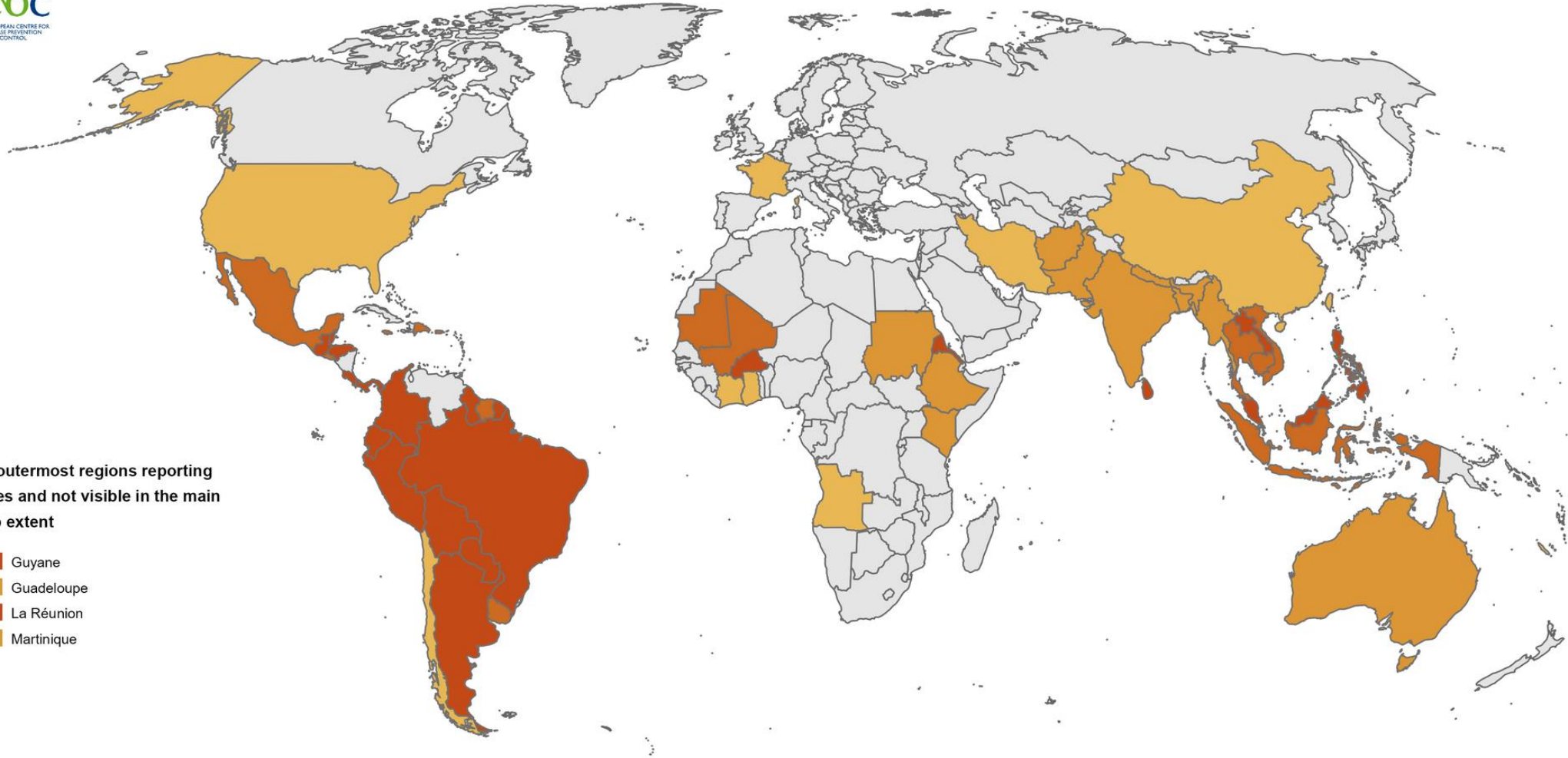


CHIKUNGUNYA LÁZ

- egyszálú RNS vírus (*Togaviridae*)
- vektora: *Aedes albopictus*, *A. aegypti*, *A. polynesiensis*
- 1-12 napos lappangás után visszatérő láz, fejfájás, végtagduzzanat, ízületi fájdalom, majd
- papulosus bőrkiütések, vérzések tünetek
- 2007, 2017 Olaszország, Ravenna



C
C
C
C
C
C
C



EU outermost regions reporting cases and not visible in the main map extent

- Guyane
- Guadeloupe
- La Réunion
- Martinique

Notification rate per 100 000 persons



Note: Data refer to Dengue virus cases reported in the last 3 months (May 2024-July 2024) [Data collection: August 2024].
Case numbers are collected from both official public health authorities and non-official sources, such as news media, and depending on the source, autochthonous and non-autochthonous cases may be included.
Administrative boundaries: © EuroGeographics
The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. ECDC. Map produced on 30 August 2024



IMMUNSZUPRESSZÍV ÁLLAPOTOK



INFEKTOLÓGIAI JELENTŐSÉGE

- a betegek száma növekszik
- súlyosabb lefolyás, magas halálozás
- szokatlan és opportunista kórokozók jelenléte
- gyakran nehéz a kóroki diagnózis, a szerológia nem értékelhető
- a kezelés és profilaxis eltér a szokványostól
 - baktericid antibiotikum
 - immnunterápiára lehet szükség
 - bizonyos védőoltások (élővírus) kontraindikáltak lehetnek



IMMUNHIÁNYOS ÁLLAPOTOK

- **B sejt defektus:** neutralizálás, opsonizáció, behatolás gátlása
 - bakteriális fertőzések, *S. aureus*, vírusfertőzések, enteritis
- **T sejt defektus:** Ag. felismerés, NK sejt, cytotoxikus reakciók
 - bakteriális, opportunista fertőzések, *Listeria*, *Legionella*, gomba, VZV, HSV, CMV, EBV, *P. jiroveci*
- **Phagocytá defektus:** mobilitás, killing
 - gennykeltők, gomba, visszatérő bőr, lágyrész, nyh. fertőzések
- **Komplement hiány:** opszonizáció, MAC képződés
 - tokos baktériumok: *Neisseria*, *S. pneumoniae*, *K. pneumonie*, *E. coli*, *Cryptosporidium*



„Minden betegség a bélben kezdődik”
Hippocrates



A BÉL MICROBIOM ÖSSZETÉTELE

- 15-36.000 species (*Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Actinobacteria*)
- A bél mikrobiom összetétele:
 - *Bacteroidetes* (64%)
 - *Firmicutes* (*Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Roseburia*)(23%).
 - *Enterobacteriales*: pl. *Escherichia coli* (8%)



ENTEROTÍPUSOK

➤ *Bacteroides*:

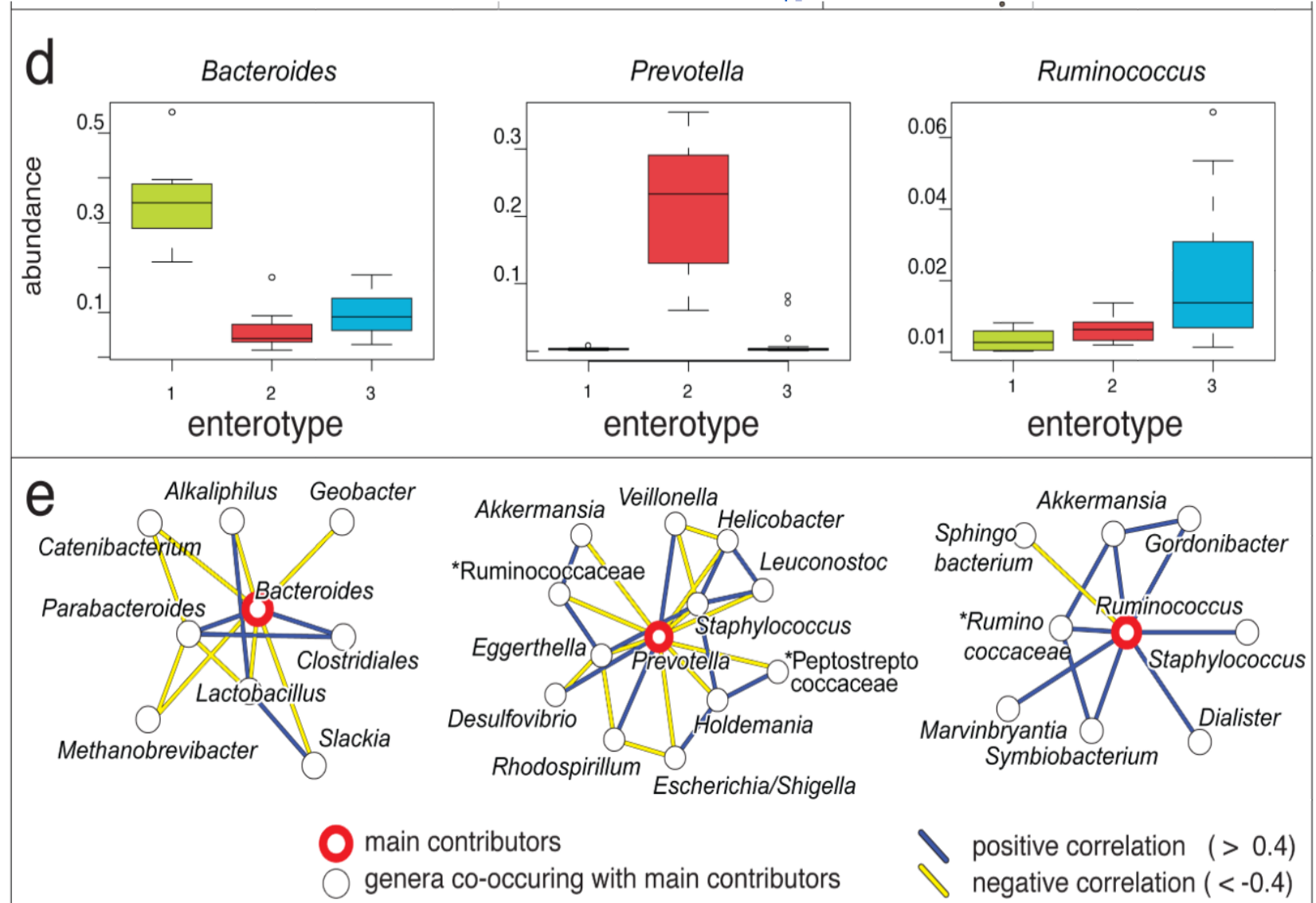
- *Bacteroides*
- *Bacteroidetes*
- *Acetofilamentum*

➤ *Prevotella*

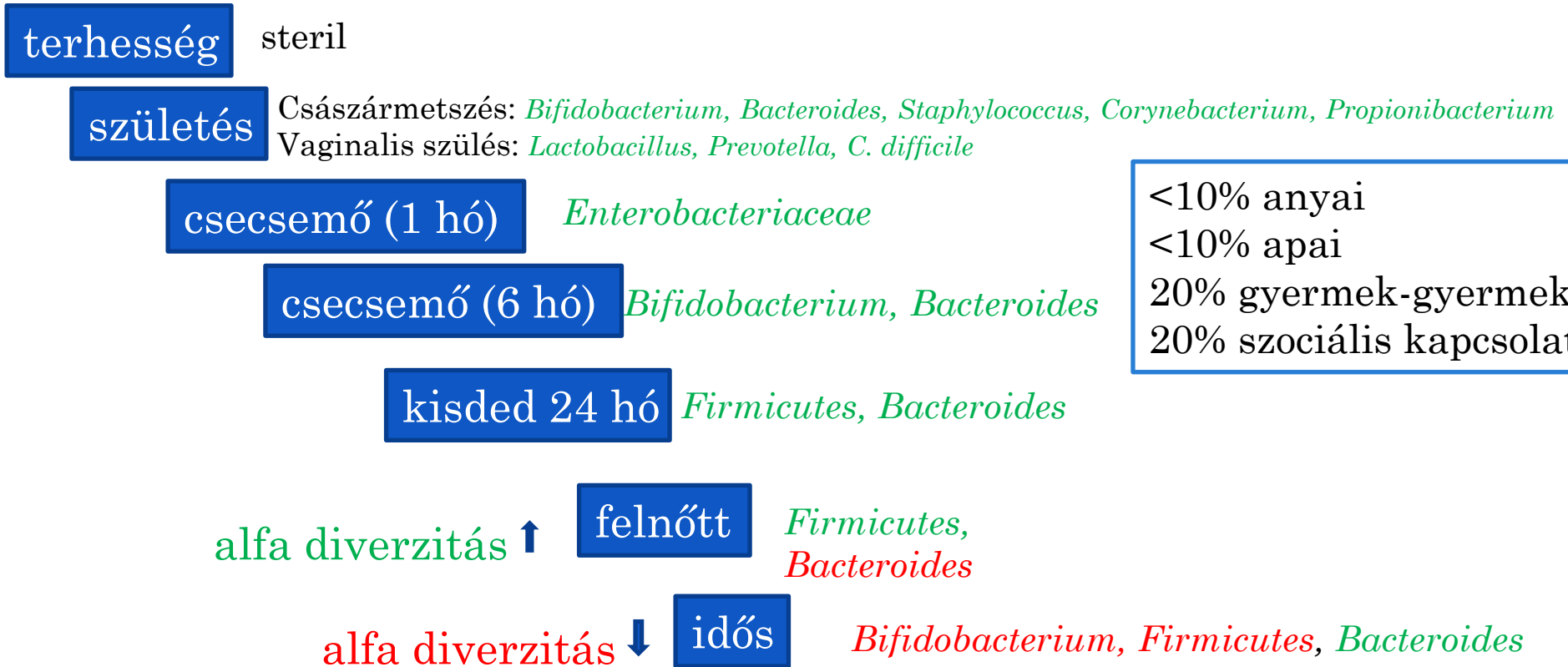
- *Prevotella*
- *Paraprevotella*
- *Alloprevotella*
- *Hallela*
- *Maresilla*

➤ *Ruminococcus*

- *Ruminococcus*
- *Clostridium*
- *Ruminiclostridium*
- *Faecalibacterium*



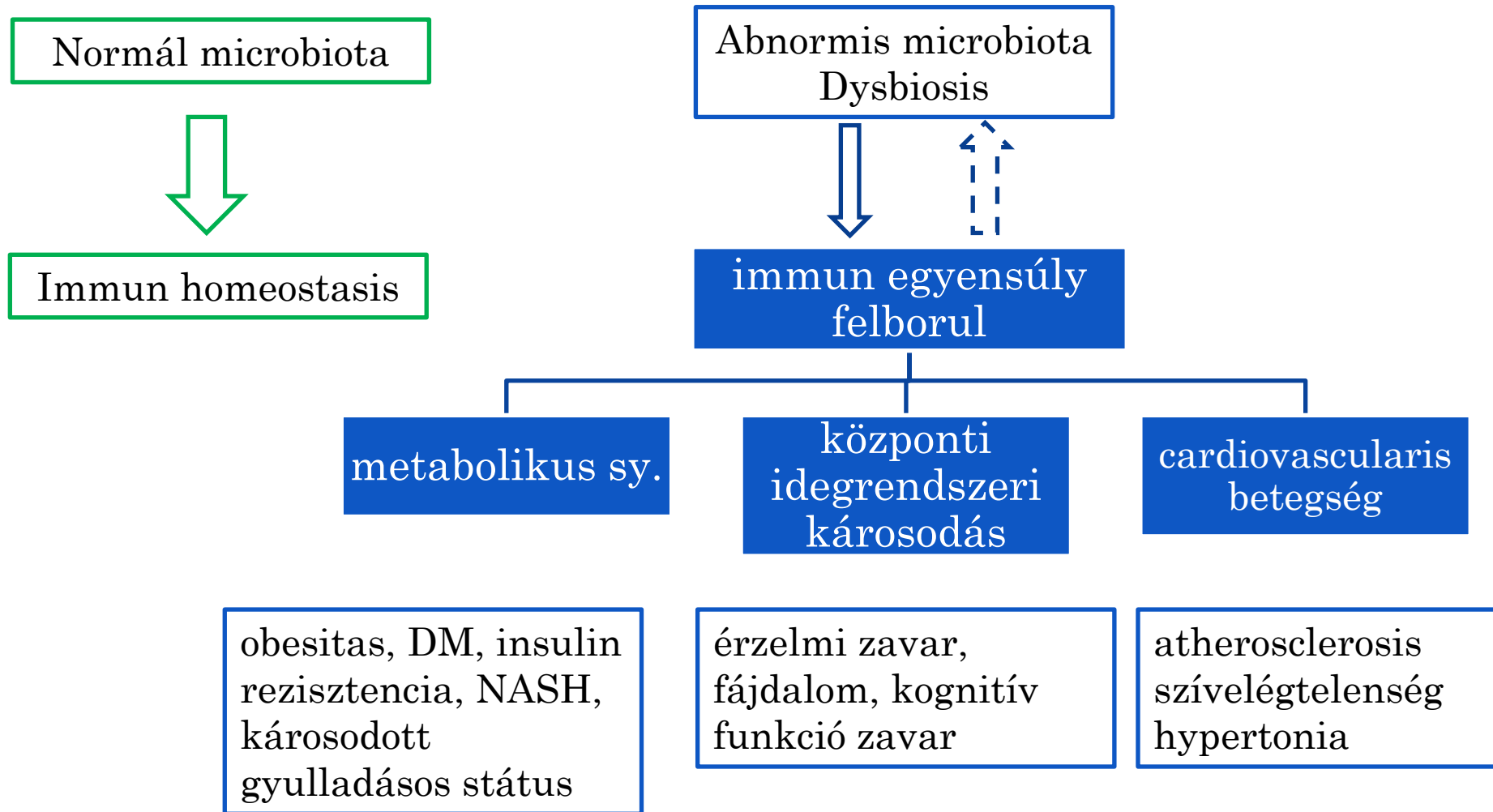
A MICROBIOM VÁLTOZÁSA AZ ÉLETKOR SZERINT



<10% anyai
<10% apai
20% gyermek-gyermek kapcsolat
20% szociális kapcsolatok

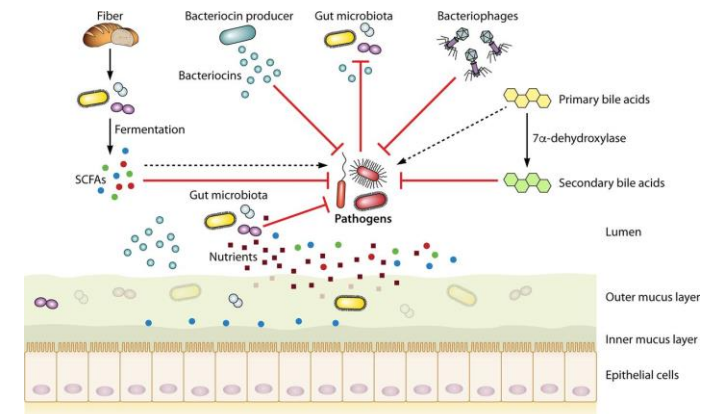


A BÉLFLÓRA HATÁSA A SZERVEZETRE



A MICROBIOMMAL KAPCSOLATOS ISMERETEK

- colonizációs rezisztencia:
 - patogén rezisztencia és kiürítés
 - (bacteriocin: pl. *nisin*, thuricin-*Bacillus thuringiensis*,)
 - immunmoduláció, anti tumor hatás
 - bakteriális oligoDNS
 - rövid szénláncú zsírsavak-SCFA (butirát, propionát),
 - epitheliális sejtproliferáció és differenciálás kontrollja
 - TLR9 aktiváció: autoimmun betegségek (SLE, RA) keletkezése, carcinoma (D3 vitamin hatás!)
 - hormon termelés (zsírraktározás-angiopoietin like protein 4 supressio) (cukor-*Glut-2* expressio)
 - vitaminok termelése (K vitamin)
-
- Quorum sensing signal: N-acylhomoserin lacton, 4-hydroxy-2-alkylquinolon, N-homoserin lacton
 - nutrió és metabolismus
 - dysbiosis: káros hatások



BAKTERIÁLIS EREDETŰ ANYAGCSEREETERMÉKEK

Butirát	<p><i>Faecalibacterium prausnitzii,</i> <i>Coprococcus spp.,</i> <i>Roseburia spp.,</i> <i>Lachnospiraceae spp.,</i> <i>Clostridial Clusters IV és XIVa</i> <i>Eubacterium hallii,</i></p>	Serotonin	<p><i>Holdemania spp.,</i> <i>Desulfovibrio spp.,</i> <i>Yersinia spp.,</i> <i>Bacillus spp.,</i> <i>Clostridium spp.,</i> <i>Ruminococcus spp.,</i> <i>Enterococcus spp.,</i> <i>Streptococcus spp.,</i> <i>Escherichia coli</i></p>
Propionát	<p><i>Bacteroides vulgatus,</i> <i>B. uniformis,</i> <i>Alistipes putredinis,</i> <i>Prevotella copri,</i> <i>Roseburia inulinivorans,</i> <i>Veilonella spp.,</i> <i>Akkermansia mucinophila</i></p>	Tryptophan metabolizáló	<p><i>Actinobacteria spp.,</i> <i>Firmicutes spp.,</i> <i>Bacteroidetes spp.,</i> <i>Proteobacteria spp.</i> <i>Fusobacteria spp.</i></p>
GABA és acetylcholin	<p><i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium ssp.</i></p>	TMA PAG	<p><i>Colinsella spp</i> <i>Clostridial Clusters IV és XIVa</i> <i>Eubacterium hallii,</i> <i>Dorea spp</i> <i>Coprococcus spp</i> <i>E. coli/Schigella</i> <i>Actinobateria spp</i></p>

MIKROBIOM VÁLTOZÁSOK ÉS BETEGSÉGEK KIALAKULÁSA

- Egyértelmű összefüggések a mikrobiom és a betegségek között:

- IBD (Crohn, CU)
- irritábilis bél
- obesitas
- MASLD
- autoimmun hepatitis
- PSC, PBC
- cirrhosis
- atherosclerosis
- hypertonia
- T2 DM
- SM
- Parkinson kór
- depressio
- colon tumor
- psoriasis

- antibiotikum és mikrobiom változások
- antibiotikum rezisztencia és mikrobiom
- étrend és mikrobiom



A JÖVŐ?

- A mikrobiom jobb megismerése, a betegségekben játszott szerepének tisztázása
- Széklet kapszulázása
- A gyulladás csökkentésében résztvevő baktérium koktél alkalmazása
- Fágok kapszulában való alkalmazása a rossz baktériumok ellen
- Donor széklet butyrát mennyiségének vizsgálata
- Donorok metagenomikai szűrő vizsgálata
- Betegek metagenomikai vizsgálata transzplantáció előtt
- Személyre szabott gyógyítás





Köszönöm a figyelmet!

