

**Tartalom:**

***Clostridium difficile* fertőzés előfordulása hasmenésben szenvedő kórházi betegek körében. Egy európai, multicentrikus, prospektív, biannuális pont-prevalencia vizsgálat hazai eredményei és tapasztalatai, EUCLID 2012-2013.**

Barna Zsuzsanna, Popovics Éva, Prantner Ida

**A hepatitis-A megbetegedések alakulása Magyarországon és a molekuláris vizsgálatok szerepe a diagnosztikában**

Kiszely Nóra, Hettmann Andrea, Tresó Bálint, Dr. Rusvai Erzsébet, Dr. Barcsay Erzsébet, Dr. Krisztalovics Katalin, Dr. Csohán Ágnes, Dr. Takács Mária

**Karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok fenotipusos és molekuláris vizsgálata 2012-2014 között az Országos Epidemiológiai Központban**

Jánvári Laura, Tóth Ákos, Damjanova Ivelina

**A várandósság előtti mikrobiológiai vizsgálatok jelentősége III. Parazitológiai vizsgálatok**

Danka József, Orosz Erika, Kucséra István

**Kiadja:** Országos Epidemiológiai Központ

**A kiadó és a szerkesztőség székhelye:** 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.

**Felelős kiadó:** Dr. Visontai Ildikó, osztályvezető főorvos

**Alapító szerkesztők:**

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Dr. Gacs Mária

**Felelős szerkesztő:**

Dr. Visontai Ildikó

**Szerkesztő:**

Dr. Csire Márta (Ph.D.)

Dr. Tirczka Tamás

Dr. Tóth Ákos (Ph.D.)

**Technikai szerkesztő:**

Ertlne Czinege Ildikó

Huszár Csilla

**Olvasó szerkesztő:**

Dr. Gacs Mária

Készült az Országos Tisztifőorvosi Hivatal nyomdájában  
180 példányban

**Nyomdavezető:** Novák Anikó

**ISSN 2063-9805 (Nyomtatott)**

**ISSN 2063-9813 (Online)**

**A Mikrobiológiai Körlevelek az OEK honlapján**

**[www.oek.hu](http://www.oek.hu) elérhetőek**

## ***Clostridium difficile* fertőzés előfordulása hasmenésben szenvedő kórházi betegek körében. Egy európai, multicentrikus, prospektív, biannuális pont-prevalencia vizsgálat hazai eredményei és tapasztalatai, EUCLID 2012-2013.**

Barna Zsuzsanna, Popovics Éva, Prantner Ida

### **Bevezetés**

A *Clostridium difficile* fertőzések (*Clostridium difficile* infection-CDI) epidemiológiai jellemzői jelentősen megváltoztak az utóbbi év(tized)ekben. A célzott surveillance-szal rendelkező országok többségében incidenciája növekedést mutat, emellett a *C. difficile* fertőzések klinikai megjelenése, kimenetele és a terápiára adott válasz is eltér a korábbi évtizedek tapasztaltaitól. Mindezek háttérben kiemelt szerepet tulajdonítanak az antimikrobiális szerek kiterjedt használatának, valamint új törzsek megjelenésének, és elterjedésének. Az egészségügyi ellátással összefüggő *C. difficile* fertőzések esetén részben a virulens, magas fluoroquinolon rezisztenciával rendelkező *C. difficile* törzs (ún. 027 PCR ribotípus) terjedésének köszönhető a drasztikus változás (1-3).

Az egy évvel korábban, 2011-2012-ben végzett európai pont-prevalencia vizsgálat adatai alapján a *C. difficile* a leggyakoribb kórokozója az egészségügyi ellátással összefüggő gasztrointesztinális fertőzéseknek. Kiemelendő, hogy Magyarország a vezető országok között szerepel (4).

Egy 2008-ban végzett európai felmérés során megállapították, hogy a CDI igazolására szolgáló laboratóriumi vizsgálatok száma és az infekció előfordulási gyakorisága jelentős eltérést mutatott országonként és kórházanként (5). Ebben a vizsgálatban három magyarországi kórház vett részt.

A *C. difficile* fertőzés laboratóriumi igazolásának alapvető feltétele a hasmenéses tüneteket mutató betegről megfelelő időben vett mintából, megfelelő metodikával végzett laboratóriumi vizsgálat. A kellő számban végzett vizsgálatok mellett a gyors és pontos diagnosztika is elengedhetetlen része a betegellátásnak és segíti a terjedés megelőzésére szolgáló intézkedések gyors végrehajtását (6). Egy 2010-ben, 125 laboratórium részvételével végzett európai kérdőíves felmérés során igazolódott, hogy a laboratóriumok számos, különböző tesztet alkalmaznak a CDI kimutatására. Negyedük csak egy enzyme immunoassay-t (EIA) használt (többségükben toxin EIA-t) (7). A jelenleg kereskedelmi forgalomban elérhető toxindetektáló tesztek szenzitivitása nem éri el a kívánt mértéket, így a nemzetközi útmutatóknak megfelelően két lépcsős diagnosztika javasolt (6, 8).

Egy – a jelen cikkben tárgyalt vizsgálatához hasonló – spanyolországi pont-prevalencia vizsgálat során a CDI esetek több mint fele nem került felismerésre, mert vagy nem merült fel a fertőzés klinikai gyanúja, vagy az alkalmazott laboratóriumi teszt nem volt megfelelő (9).

Az előzőekben említett eredmények alapján különösen nagy a jelentősége az Európai Unióra kiterjedő vizsgálatnak, melynek hazai eredményei kerülnek bemutatásra cikkünkben.

A vizsgálat fő célkitűzése 20 európai ország kórházainak részvételével a felderítésre nem kerülő *C. difficile* esetek számának felmérése és a tényleges CDI előfordulási gyakoriság becslése volt (10). Az „Európai, multicentrikus, prospektív, biannuális pont-prevalencia vizsgálat a *Clostridium difficile* fertőzés előfordulására hasmenésben szenvedő kórházi betegek körében” elnevezésű ún. EUCLID vizsgálatot az Astellas cég szponzorálásával 2012. december és 2013. augusztus között végezte az Országos Epidemiológiai Központ (OEK).

### **Módszerek**

A pont-prevalencia vizsgálatot a Leeds-i Egyetem (Egyesült Királyság) koordinálta a résztvevő országok Nemzeti Koordinációs Laboratóriumaival (NKL) együttműködésben, Magyarországon az OEK Anaerob Laboratóriumával (OEK-NKL). A magyarországi vizsgálatban 10 kórház és a számukra mikrobiológiai vizsgálatot végző laboratóriumok vállalták a részvételt.

A biannuális pont-prevalencia vizsgálat protokollja a két mintavételi pont egyikét a téli időszakra (2012. december vagy 2013. január), a második mintavételi pontot a nyári időszakra határozta meg (2013. július vagy augusztus). A hazai vizsgálatban az első mintavételre 2013. januárjában, a második mintavételre 2013. júliusában került sor.

### **Kérdőíves felmérés**

A vizsgálat mindkét alkalommal a résztvevő kórházakat ellátó laboratóriumok által kitöltött kérdőíves felméréssel indult. A kérdések kitértek a *C. difficile* diagnosztikájában alkalmazott módszerekre (gyors diagnosztikai, illetve megerősítő vizsgálatokra), a vizsgálatok indikációira, valamint a megadott egyéves időperiódusok (2011. szeptember – 2012. augusztus, 2012. szeptember – 2013. augusztus) alatt végzett összes, illetve pozitív *C. difficile* tesztek számára, a teljesített ápolási napokra vonatkoztatva.

### **Széketminták gyűjtése és vizsgálata**

Előzetesen meghatározott egy mintavételi napon valamennyi – az adott kórházban fekvő betegektől származó – híg állagú székletminta (indikációtól és életkortól függetlenül a kért vizsgálatok elvégzése után, betegenként egy minta) anonimizálva továbbításra került egy napon belül az NKL-ba (tárolásuk és szállításuk 4 °C-on történt). A kísérőlapon csak a vizsgálati (ún. „EUCLID”) szám, életkor, nem, és beküldő osztály szerepelt, valamint ha volt a CDI irányában végzett helyi vizsgálat, ennek ténye és eredménye.

A NKL-ba beérkezett székletminták vizsgálata a referencia módszer (Study Reference Method - SRM) szerint történt, amely kétlépcsős algoritmusnak felel meg.: Rapid Membrán Enzyme Immunoassay (EIA) vizsgálat a glutamát dehydrogenáz (GDH) enzim és az A/B toxin kimutatására. A vizsgálatban használt teszt (C. DIFF. QUIK CHEK COMPLETE, Techlab, USA) azonos volt valamennyi NKL-ban.

Megerősítő vizsgálatot GDH- és/vagy A/B toxin pozitivitás esetén végeztek, amely kétféle metodika szerint történhetett, és mindkettő két vizsgálatból állt. Az elsőként választható módszer, egyrészt tenyésztéssel a toxintermelő *C. difficile* törzs izolálása, valamint a székletből végzett direkt toxin kimutatás szövettenyésztéssel. A másik lehetőség a toxintermelő *C. difficile* törzs izolálása tenyésztéssel, valamint a toxin gén kimutatása a székletből, direkt PCR vizsgálattal (Polymerase Chain Reaction – polimeráz láncreakció). Az Országos Epidemiológiai Központ anaerob laboratóriumában az utóbbi szerint történtek a vizsgálatok.

A fenti eljárás szerint izolált törzsek az Európai Koordinációs Laboratóriumba kerültek további vizsgálatok céljából (megerősítés, ribotipizálás).

A Nemzeti Koordinációs Laboratóriumok külső minőségügyi kontroll céljából, *C. difficile* nemzetközi körvizsgálatban vettek részt, mindkét vizsgálati periódusban, 6-6 minta vizsgálatával.

Az utólagos adattisztítás következtében az általunk közölt eredmények minimálisan eltérhetnek a nemzetközi tanulmányban közöltektől.

## Eredmények

A magyarországi kérdőíves felmérés rámutatott arra, hogy a résztvevő kórházi laboratóriumok mindegyike végzett *C. difficile* fertőzés kimutatására irányuló vizsgálatot, de nem rutinszerűen, minden hasmenésben szenvedő beteg mintájából (ez európai szinten is csak a kórházak 8, illetve 11%-ában jellemző) (10). Megfelelő kritériumok (két évesnél idősebb, legalább három napja hospitalizált beteg, „antibiotikum által kiváltott hasmenésre” utaló anamnézis) fennállása esetén a kórházak 20, illetve a vizsgálat második felében 33 %-a, (európai átlag: 25%) valamennyi bent fekvő beteg hasmenéses székletmintáját vizsgálta *C. difficile* fertőzés irányában.

Az első kérdőív adatait összegezve látható, hogy a vizsgálatban résztvevő 10 laboratóriumból 5 csak a *C. difficile* toxin-kimutató tesztet használta a fertőzés igazolására, és ebből az 5 laboratóriumból 4 laboratórium nem végzett semmilyen megerősítő vizsgálatot.

A másik csoport a kombinált GDH antigént és A/B toxint egy időben kimutató (Rapid Enzyme-Immunoassay - EIA) tesztet alkalmazta gyors diagnosztikára. Hat laboratórium tenyésztéssel végezte a konfirmálást, közülük egy laboratórium alkalmazott a megerősítő vizsgálatokhoz sejtkultúra-citotoxicitási módszert (szövettenyésztés) és PCR-t

A második mintavétel indulásakor kitöltött kérdőívben már minden laboratórium a kombinált tesztet jelölte meg gyors diagnosztikai módszerként. A konfirmálás módja és gyakorisága nem változott (**1. táblázat**).

**1. táblázat. Az alkalmazott *C. difficile* vizsgálati módszerek a résztvevő hazai kórházakat ellátó laboratóriumokban a kérdőíves felmérés eredményei alapján, EUCLID vizsgálat 2012-2013. (n=10)**

Vizsgálati módszerek*	Kérdőíves felmérés I.		Kérdőíves felmérés II.	
	Gyors diagnosztika	Konfirmálás	Gyors diagnosztika	Konfirmálás
EIA**-val végzett toxin kimutatás (A vagy A/B)	5	-	-	-
EIA-val végzett GDH antigén és toxin kimutatás (kombinált teszt)	5	-	10	-
Toxintermelő <i>C. difficile</i> törzsek tenyésztése	-	6	-	6
Szövettenyésztésben sejt-citotoxicitás kimutatása	-	1	-	1
Molekuláris vizsgálat (PCR)	-	1	-	1
Nem alkalmaz megerősítő módszert	-	4	-	4

Megjegyzés:

\*Több vizsgálati módszert is választhattak a laboratóriumok

\*\*EIA- Enzyme Immunoassay (enzimhez kötött immunadszorpciós vizsgálat)

PCR-Polymerase chain reaction (polimeráz láncreakció)

A téli időszak mintavételi napjain (2013. január) 132, a második, nyári időszakban (2013. július) 138 vizsgálati mintát küldtek be a NKL-ba, így összesen 270 minta került feldolgozásra és részletes elemzésre (**2. táblázat**). A téli és a nyári időszakban beküldött minták száma között nem volt jelentős különbség, viszont a hasmenéses betegektől származó székletmintákból a kórház által elvégzett CD vizsgálatok aránya növekedett a nyári időszakban (57,6%-ról 63,8%-ra). Az emelkedés hátterében az állhat, hogy az első (téli) mintavétel alatt 9,1%-os (12/132), a második (nyári) mintavétel esetében 20,3%-os (28/138) volt a pozitivitási arány (SRM pozitivitás aránya az összes mintából). Feltehető tehát, hogy ennek megfelelően a klinikai gyanú is nagyobb arányban merült fel.

**2. táblázat. Az EUCLID vizsgálat mintavételi napjain az NKL-be beérkezett minták és az ezekből a kórházi laboratóriumokban elvégzett *C. difficile* vizsgálatok száma, a változás mértéke (vizsgálat első időpontjához viszonyítva százalékban kifejezve), résztvevő kórházanként**

Kórház-kód	Beérkezett minták száma (Mintavétel I.)	Beérkezett minták száma (Mintavétel II.)	Kórházi laboratóriumokban végzett <i>C. difficile</i> vizsgálatok száma (%) Mintavétel I.	Kórházi laboratóriumokban végzett <i>C. difficile</i> vizsgálatok száma (%) Mintavétel II.	Kórházi laboratóriumokban végzett <i>C. difficile</i> vizsgálatok arányának változása a két vizsgálat során (%)
1	12	17	4 (33,3)	9 (52,9)	58,8
2	17	12	17 (100)	12 (100)	0
3	14	8	12 (85,7)	7 (87,5)	2,1
4	9	16	6 (66,7)	10 (62,5)	-6,2
5	14	3	3 (21,4)	1 (33,3)	55,6
6	17	30	16 (94,1)	24 (80,0)	-15,0
7	26	30	6 (23,1)	7 (23,3)	1,1
8	7	11	1 (14,3)	8 (72,7)	409,1
9	7	7	6 (85,7)	7 (100)	16,7
10	9	4	5 (55,6)	3 (75,0)	35,0
<b>Összesen</b>	<b>132</b>	<b>138</b>	<b>76 (57,6)</b>	<b>88 (63,8)</b>	<b>10,8</b>

**3. táblázat. Az EUCLID vizsgálatban résztvevő betegek demográfiai jellemzői, a mintabeküldő osztályok mintavételi időpontok és teszt-eredmények alapján**

		Mintavétel I. (n=132)	Mintavétel II. (n=138)	Vizsgálat összesen (n=270)	CDI-ra pozitív minta – vizsgálat referencia módszerével* (n=40)	CDI-ra pozitív minta – megerősítő vizsgálattal** (n=48)
<b>Férfi</b>		60 (45,5%)	69 (50%)	<b>129 (47,8%)</b>	22 (55%)	21 (43,8%)
<b>Nő</b>		72 (54,5%)	69 (50%)	<b>141 (52,2%)</b>	18 (45%)	27 (56,2%)
<b>Életkor (év)</b>	Medián (p25-p75)	65 (40-77,5)	59 (36-71)	<b>62 (37-76)</b>	58 (69-79)	59 (69,5-80,5)
	0-20 év	23 (17,4%)	25 (18,1%)	<b>48 (17,8%)</b>	3 (7,5%)	3 (6,3%)
	21-60 év	31 (23,5%)	52 (37,7%)	<b>83 (30,7%)</b>	9 (22,5%)	12 (25%)
	61-80 év	52 (39,4%)	38 (27,5%)	<b>90 (33,3%)</b>	20 (50%)	21 (43,8%)
	81- év	26 (19,7%)	23 (16,7%)	<b>49 (18,2%)</b>	8 (20%)	12 (25%)

	Mintavétel I. (n=132)	Mintavétel II. (n=138)	Vizsgálat összesen (n=270)	CDI pozitív minta – vizsgálat referencia módszerével* (n=40)	CDI pozitív minta – megerősítő vizsgálattal** (n=48)
<b>Kórházi osztály</b>					
Sebészet	4 (3%)	8 (5,8%)	<b>12 (4,4%)</b>	3 (7,5%)	4 (8,3%)
Gyermek/újszülött	15 (11,4%)	22 (15,9%)	<b>37 (13,7%)</b>	1 (2,5%)	1 (2,1%)
Intenzív terápia	5 (3,8%)	2 (1,5%)	<b>7 (2,6%)</b>	0 (0%)	0 (0%)
Ált. belgyógyászat	15 (11,4%)	35 (25,4%)	<b>50 (18,5%)</b>	6 (15%)	7 (14,6%)
Infektológia	20 (15,2%)	24 (17,4%)	<b>44 (16,3%)</b>	6 (15%)	10 (20,8%)
Gasztroenterológia	26 (19,7%)	13 (9,4%)	<b>39 (14,4%)</b>	4 (10%)	4 (8,3%)
Hemato/onkológia	14 (10,6%)	10 (7,3%)	<b>24 (8,9%)</b>	5 (12,5%)	5 (10,4%)
Kardiológia	9 (6,8%)	7 (5,1%)	<b>16 (5,9%)</b>	6 (15%)	7 (14,6%)
Pulmonológia	4 (3%)	8 (5,8%)	<b>12 (4,4%)</b>	6 (15%)	6 (12,5%)
Nefrológia	9 (6,8%)	2 (1,5%)	<b>11 (4,1%)</b>	0 (0%)	0 (0%)
Neurológia	2 (1,5%)	4 (2,9%)	<b>6 (2,2%)</b>	3 (7,5%)	3 (6,3%)
Egyéb	9 (6,8%)	3 (2,2%)	<b>12 (4,4%)</b>	0 (0%)	1 (2,1%)

\* Nemzeti Koordinációs Laboratóriumban, a vizsgálat referencia módszerével (SRM) végzett eredmény alapján

\*\* Nemzeti Koordinációs Laboratóriumban, megerősítő vizsgálat (toxintermelő *C. difficile* izolátum) eredménye alapján

A demográfiai jellemzők tekintetében nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a két vizsgálati pont adatai között. A teljes vizsgálat adatai alapján számított gyakorisági megoszlások hasonlóak az európai tanulmányban közöltekkel. A minták legnagyobb része a belgyógyászati osztályokról származott. A betegek medián életkora [Magyarország: 62 év (p25-p75: 37-76), Európa: 64 év (p25-p75: 35-78)] és a nemek közötti arány [férfi:nő arány: Magyarország 1:1,1; Európa 1:1] is közel azonos volt (10).

Az összes, minta (270) közül a Nemzeti Koordinációs Laboratóriumban a vizsgálat referencia módszerével (SRM) 40, megerősítő vizsgálattal 48 *C. difficile* fertőzés igazolódott. A *C. difficile* fertőzés a magasabb életkorú



betegeknél, leggyakrabban belgyógyászati és belgyógyászati jellegű osztályokon fordult elő. Érdekes eredménye a vizsgálatnak, hogy míg a SRM alapján a férfiak, a megerősítő vizsgálattal igazolt *C. difficile* fertőzések esetén a nők magasabb arányát figyeltük meg. (**3. táblázat**).

A vizsgálat során összesen 17 (az első mintavétel során 7, a második mintavétel során 10) 2 éven aluli gyermek székletmintája került feldolgozásra. Egy gyermek esetében igazolódott mind a SRM, mind a konfirmációs módszerrel toxintermelő törzs jelenléte. (További négy gyermek esetén nem-toxintermelő *C. difficile* törzs tenyésztett ki).

#### 4. táblázat: A teljes EUCLID vizsgálat során nem, vagy tévesen diagnosztizált CDI esetek száma és aránya, Magyarországon és Európában

	Nem diagnosztizált esetek száma	Tévesen diagnosztizált kórházi esetek száma*	
	A kórház által nem vizsgált pozitív minták száma (az összes pozitív minta %-ában) *	Fals pozitív esetek száma a kórházi laboratóriumokban (a végzett vizsgálatok %-ában)	Fals negatív esetek száma a kórházi laboratóriumokban (a végzett vizsgálatok %-ában)
Magyarország	6 (15,0%)	3 (1,8%)	0
Európa	148 (23,1%)	237 (5,2%)	68 (1,5%)

\*SRM (Study Reference Method) vizsgálatok alapján

Nem diagnosztizált esetnek minősítették a nemzetközi vizsgálatban azokat az eseteket, akiknél *C. difficile* irányába vizsgálat nem történt a kórházi laboratóriumban, azonban a Nemzeti Koordinációs Laboratórium SRM-el (GDH+/Toxin+) a *C. difficile* fertőzést igazolta.

Tévesen diagnosztizált kórházi esetnek tekintették, ha a Nemzeti Koordinációs Laboratórium referencia módszerrel (SRM) kapott eredmény ellentétes volt a kórházi laboratórium által kiadott eredménnyel (fals pozitív, ill. fals negatív). A hazai vizsgálati eredmények között három tévesen pozitívnak diagnosztizált eset fordult elő, melyet magyarázhat a hőérzékeny toxin degradációja. Ezt a felvetést támasztja alá, hogy mindhárom esetben a toxintermelő *C. difficile* törzs jelenlétét megerősítő vizsgálattal igazoltuk. Fals negatív eset nem fordult elő (**4. táblázat**).

Az elvégzett felmérés rámutat, hogy a két mintavételi pontban elvégzett vizsgálatok során a magyar kórházakban összesen 6 CDI eset nem került diagnosztizálásra. A vizsgálat alapján ez azt jelenti, hogy Magyarországon a vizsgálatban résztvevő kórházban fekvő, hasmenésben szenvedő betegeknél naponta 3 esetben nem gondol a klinikus *C. difficile* infekcióra. Ez európai átlagban napi 74 beteget jelent (10).

A *C. difficile* fertőzésben szenvedő betegek körében mind az európai, mind a hazai adatok azt mutatják, hogy a „nem diagnosztizált” esetek medián életkora

30,5 (p25-p75: 4-69) szignifikánsan alacsonyabb, mint a diagnosztizált esetek medián életkora 69,5 (p25-p75: 62-80) a vizsgálat referencia módszerének eredménye alapján (10).

A vizsgálat során izolált ribotípusok közül hazánkban a 027-es típus volt a leggyakoribb (az esetetek több mint felében), amely európai szinten is kiemelkedő, ezen ribotípus 88%-a négy országból (a húsz résztvevő ország közül) származott (Németországból (43%), Magyarországról (17%), Lengyelországból (16%) és Romániából (12%) (10).

**5. táblázat: A kórházban *C. difficile* fertőzés irányában végzett összes és pozitív vizsgálatok arányának átlaga a jelentett és a vizsgálati napok adatai alapján; hazai és európai adatok (EUCLID vizsgálat)\***

	A kórházban CDI irányában végzett vizsgálatok száma 10 000 ápolási napra				A kórházban CDI irányában végzett pozitív vizsgálatok száma 10 000 ápolási napra			
	Jelentett adatok 2011-2012.	Téli mintavétel alapján számított adatok	Jelentett adatok 2012-2013.	Nyári mintavétel alapján számított adatok	Jelentett adatok 2011-2012.	Téli mintavétel alapján számított adatok	Jelentett adatok 2012-2013.	Nyári mintavétel alapján számított adatok
Magyarország	45,8	67,4	60,8	76,0	12,3	9,6	15,5	25,8
Európa	62,3	95,4	69,2	92,4	6,6	19,0	7,3	17,2

\*Az európai átlag adatait adó kórházak számát, az országok teljes listáját, a számítási metódus részletes leírását ld. az európai közleményben (10)

A kérdőíves felmérésben megadott (ún. jelentett) adatok és a vizsgálat során a *C. difficile* fertőzés irányában elvégzett és pozitív tesztek számának összehasonlítása a *C. difficile* vizsgálatok 10 000 ápolási napra vonatkoztatott arányának számításával történt (5. táblázat).

Magyarországon az elvégzett CDI vizsgálatok ápolási napra vonatkoztatott száma elmarad az európai átlagtól, azonban emelkedés látható a második mintavétel időpontjában kapott adatok alapján mind a jelentett, mind a számított értékek tekintetében. A jelentett CDI-ra pozitív minták aránya (pozitív *C. difficile* vizsgálatok száma 10 000 ápolási napra) mindkét vizsgálati periódusban az európai átlag feletti, annak közel kétszerese.

A téli mintavételi napon gyűjtött minták vizsgálata alapján kapott alacsony pozitivitási arány lehet a háttérben annak, hogy a pozitív *C. difficile* vizsgálatok aránya elmarad az európai átlagtól, és a várt (ún. jelentett) hazai aránytól is.

Ennek magyarázata a vizsgálat egynapos mintavételi módszeréből fakadhat, nem a CDI valós epidemiológiai jellemzőiből.

Az európai adatokat összesítő tanulmányban nem mutattak ki korrelációt az elvégzett és pozitív *C. difficile* vizsgálatok aránya (vizsgálat száma 10 000 ápolási napra vonatkoztatva) között sem a jelentett, sem a számított adatok tekintetében (10).

Hasonlóan a hazai vizsgálat második mintavételi időpontjában kapott adatokhoz, a legtöbb európai országban, valamint az európai átlag tekintetében is a jelentett adatokból számított arány alacsonyabb, mint a vizsgálat során kapott érték. Ennek hátterében a vizsgálat során alkalmazott referencia teszt, a magasabb diagnosztikai hajlandóság, illetve egyéb, a számítás során alkalmazott becslések állhatnak.

### Megbeszélés

A 20 európai ország 482 kórházának részvételével, 2012-ben és 2013-ban zajlott EUCLID pontprevalencia vizsgálat becslése alapján (ezekben a kórházakban) évente körülbelül 40 000 hospitalizált, *C. difficile* fertőzésben szenvedő beteg esetében a fertőzést potenciálisan nem ismerik fel, nem diagnosztizálják, amelynek elsődleges oka a klinikai gyanú hiányában elmaradó vizsgálatkérés, továbbá a suboptimális diagnosztikai módszerek alkalmazása lehet (7-10).

A kérdőíves felmérés hazai adatai alapján megállapítható, hogy a rutinvizsgálatra alkalmazott tesztek, módszereket a laboratóriumok folyamatosan fejlesztik, ez látható abból, hogy a vizsgálat második időpontjában (nyári) már valamennyi résztvevő kórházi laboratórium GDH antigén és toxin A/B kimutatást is végzett (EIA-val). A Nemzetközi irányelv megfelelő érzékenységű *C. difficile* szűrőteszt használatát javasolja, melyet szükséges toxin kimutatási teszttel is kiegészíteni (6, 11).

Az EUCLID vizsgálat hazai és európai adatai alapján a diagnózis felállításának elmaradása elsősorban a klinikai gyanú hiányából (pl. fiatalabb életkorban a *C. difficile* fertőzés gyanúja ritkán merül fel), vagy a nem megfelelő tesztek alkalmazásából adódik. (Megjegyzendő, hogy a vizsgálat során a hazai kórházi laboratóriumok téves negatív eredményt nem adtak ki).

A kérdőíves felmérés adatai alapján bár hazánkban nőtt az elvégzett *C. difficile* irányú mikrobiológiai vizsgálatok száma, azonban az összesített érték még így is jelentősen elmarad az európai átlagtól (európai átlag: 65,8 teszt 10 000 ápolási napra, magyarországi átlag: 53,3 *C. difficile* vizsgálat 10 000 ápolási napra), és szinte azonos, a 2008-as európai vizsgálat során mért európai átlaggal (52,1

teszt/10 000 ápolási nap) (5,10). A várttal ellentétben, a jelen európai tanulmány nem talált korrelációt az elvégzett és pozitív *C. difficile* vizsgálatok (10 000 ápolási napra számított CDI irányú vizsgálatok és pozitív eredmények, esetek száma) aránya között. Ezzel szemben régiós beosztásban korreláció állt fenn az elvégzett tesztek aránya és a 027-es ribotípus prevalenciája között. Ennek magyarázata lehet egyrészt a kelet-európai országokra jellemző alacsony vizsgálati arány, másrészt a 027-es ribotípus utóbbi években tapasztalható nyugat-keleti irányú eltolódása (1,5,10). Magyarország sajnos jó példa erre. Hazánk az egyik legmagasabb 027-es ribotípusú *C. difficile* prevalenciájú országok közé tartozik, és az elvégzett tesztek aránya elmarad az európai átlagtól.

A jelen tanulmány adatai alapján javasolt a nagyobb számú, megfelelő metodikával kivitelezett *C. difficile* irányú mikrobiológiai vizsgálatok végzése, részben a hazai 027-es ribotípus magas prevalenciája, valamint a fertőzés diagnózisának esetleges elmaradása miatt.

## Referenciák

1. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, Kuijper EJ, Wilcox MH. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clinical Microbiology Reviews* 2010; **23**: 529-49.
2. Johnson S. Changing epidemiology of *C. difficile* and emergence of new virulent strains. *Clinical infectious diseases* 2014; **58**:1731-33.
3. Lessa F C, Gould C V and McDonald L C. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clinical Infectious Diseases* 2012; **55**: s65-s70
4. European Centre for Disease Prevention and Control point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012 [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=865](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=865). Accessed 11th April 2014
5. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ; ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; **377**: 63-73.
6. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clinical Microbiology Infection* 2009; **12**: 1053-66.
7. Eastwood, K., Else, P., Charlett, A. and Wilcox M. Comparison of nine commercially available *Clostridium difficile* toxin detection assays, a real-

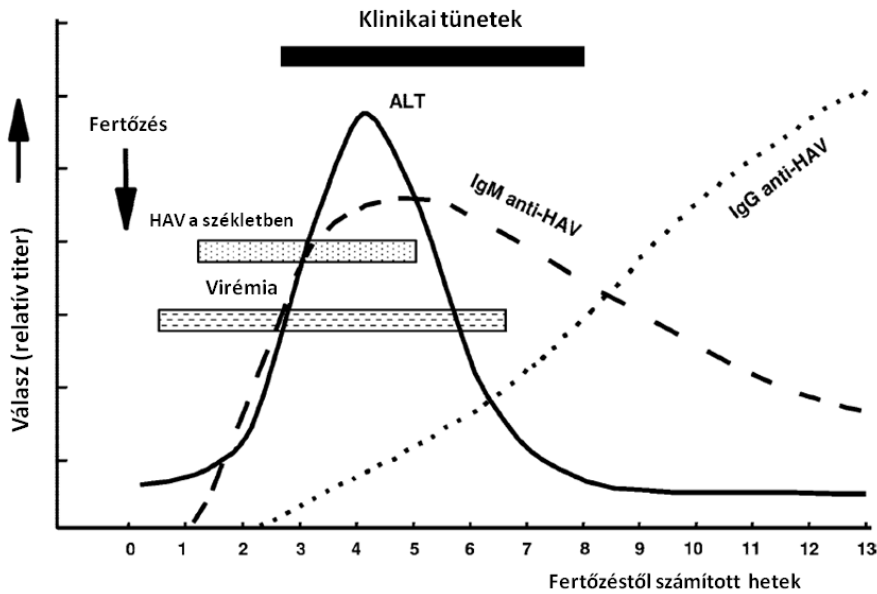
- time PCR assay for *C. difficile* tcdB, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin and cytotoxigenic culture methods. *Journal of Clinical Microbiology* 2009; **47**: 3211-3217.
8. Planche T, Davies K, Coen P, Finney J, Monahan I, Morris K, O'Connor L, Oakley S, Pope C, Wren M, Shetty N, Crook D, Wilcox M. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infectious Diseases* 2013; **13**: 936-945.
  9. Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, Bouza E; Spanish *Clostridium difficile* Study Group. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clinical Microbiology and Infection* 2012. **18**: E204-13.
  10. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, Delmée M, Fitzpatrick F, Ivanova K, Kuijper E, Macovei IS, Mentula S, Mastrantonio P, von Müller L, Oleastro M, Petinaki E, Pituch H, Norén T, Nováková E, Nyč O, Rupnik M, Schmid D, Wilcox MH. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis.* 2014 Dec;14(12):1208-19.
  11. Nagy E: Aktualitások a *Clostridium difficile* okozta infekciók epidemiológiájában, diagnosztikájában és terápiájában – európai kitekintés. *LAM* 2014, 24(1-2):25-33.)

## **A hepatitis-A megbetegedések alakulása Magyarországon és a molekuláris vizsgálatok szerepe a diagnosztikában**

Kiszely Nóra, Hettmann Andrea, Tresó Bálint, Dr. Rusvai Erzsébet, Dr. Barcsay Erzsébet, Dr. Krisztalovics Katalin, Dr. Csohán Ágnes, Dr. Takács Mária

Már az ókori kínai történetírók is említést tettek sárgasággal járó megbetegedésekről, a tudomány sokáig nem értett meg arra, hogy különbséget tegyen különböző vírusok okozta májgyulladások között. A hepatitisz-A vírus (HAV) megnevezés MacCallumtól származik, aki 1947-ben megjelent cikkében tesz említést a hepatitisz vírusok legalább két típusáról, melyek közül az egyik típusba a májgyulladás járványos (HAV), a másikba annak parenterálisan terjedő (HBV) formája tartozik (MacCallum F. O., 1947). Magát a hepatitisz-A vírust először 1973-ban mutatták ki közvetlenül immun-elektronmikroszkóppal, egy fertőzött személy székletéből, ami lehetővé tette diagnosztikus tesztek kidolgozását, a vírus tenyésztését, és hosszabb távon a vakcina kifejlesztéséhez vezetett (Nainan et al, 2006).

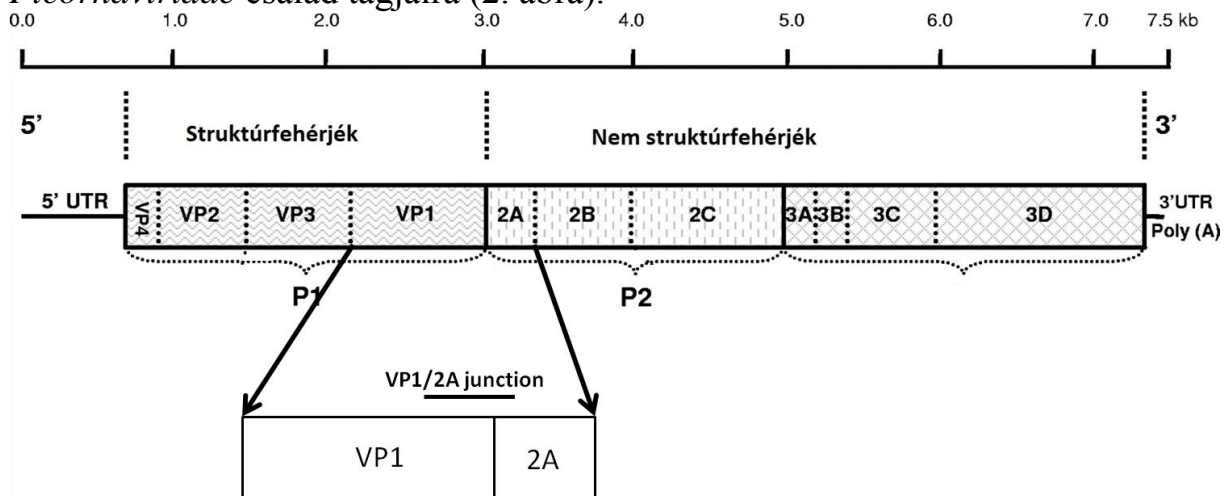
A kórokozó elsődlegesen fekál-orál terjedésű, rendszerint széklettel szennyezett kéz, tárgyak, élelmiszerek, ivó- és fürdővíz közvetítésével terjed. Az elsődleges terjedési út mellett a virémia ideje alatt parenterálisan is terjed. Fokozott veszélynek vannak kitéve az intravénás droghasználók és a homoszexuális férfiak is. A vírus általában enyhe megbetegedést okoz, ötéves kor alatt a fertőzés az esetek többségében tünetmentesen zajlik le. A kórral nő a klinikailag manifesztálódott betegség valószínűsége. Átlagosan 28 nap inkubációs periódus után a betegség lázzal, gyengeséggel kezdődik, a prodromális szak végén jelentkezik a legtipikusabb tünet, a sárgaság. Fontos megjegyezni a HAV esetében, hogy mind a vérben mind pedig a székletben már a klinikai tünetek megjelenése előtt kimutatható a vírus, így a beteg már akkor is fertőzőképes (1. ábra).



1. ábra Immunológiai, virológiai és biokémiai változások a HAV-fertőzés során (Margolis et al., 1988 alapján)

Ép immunrendszerű egyéneknél a hepatitis-A fertőzés nem válik krónikussá, bár elhúzódó betegségre, illetve relapszusokra a betegek egy részénél lehet számítani (Glikson et al., 1992). A fulmináns hepatitisz ritka szövődmény HAV fertőzés esetében, leggyakoribb a valószínűsége csecsemőkben, ha nincsenek védőanyagok; illetve idősebb, egyéb krónikus májbetegségben szenvedő betegekben. Ez utóbbi tény felhívja a figyelmet a krónikus májbetegségekben szenvedők HAV elleni vakcinációjának fontosságára.

A hepatitis-A vírust a *Picornaviridae* család *Hepatovirus* nemzetségébe soroljuk, burok nélküli, ikozahedrális szimmetriájú vírus. Genomja mintegy 7500 bázis hosszú, lineáris pozitív egyszálú RNS, melynek szerkezete jellemző a *Picornaviridae* család tagjaira (2. ábra).



2. ábra A HAV genom sematikus ábrája. A kódolt fehérjéket téglalap jelzi, a függőleges vonalak a feltételezett hasítási helyeket jelölik (Nainan et al, 2006 alapján). Az ábrán kiemelten szerepel a molekuláris vizsgálatok során felszaporított régió.

A genom 5' végén nem kódoló régió van, ezt követi az egy leolvasási keretbe tartozó poliproteint kódoló szekvencia, az erről átíródott termék hasítódik mind a kapszid- mind a nem strukturális fehérjékké. Végül egy rövid 3' nem átíródó régió következik, ami poli-A farokban végződik. A HAV szerkezetének köszönhetően ellenálló mind a hő- mind pedig a pH változása szempontjából, lipidburok hiányában alkoholalapú detergensnek hatásának is ellenáll. Fertőzőképességét szobahőn legalább egy hónapig, -20 °C alatt tárolva évekig megőrzi. A vizsgálatok azt mutatták, hogy akár hónapokig fertőzőképes marad a vírus mesterségesen szennyezett vizekben, talajban, üledékben és élő osztrigában (Sobsey et al, 1988). Mivel az osztrigák táplálkozásuk során nagy mennyiségű vizet szűrnék át szervezetükön, ezekben az állatokban - ha az élőhelyükül szolgáló víz hepatitis A vírussal kontaminált - nagy mennyiségben dúsul fel a vírus. Az osztrigák azért is különösen veszélyes terjesztői lehetnek a vírusnak, mert nyersen fogyasztva ínyencségnek számítanak.

Bár a vírus infektív dózisa nagyon alacsony, **a higiénés szabályok betartásával, alapos szappanos kézmosással megelőzhető a vírus terjedése.**

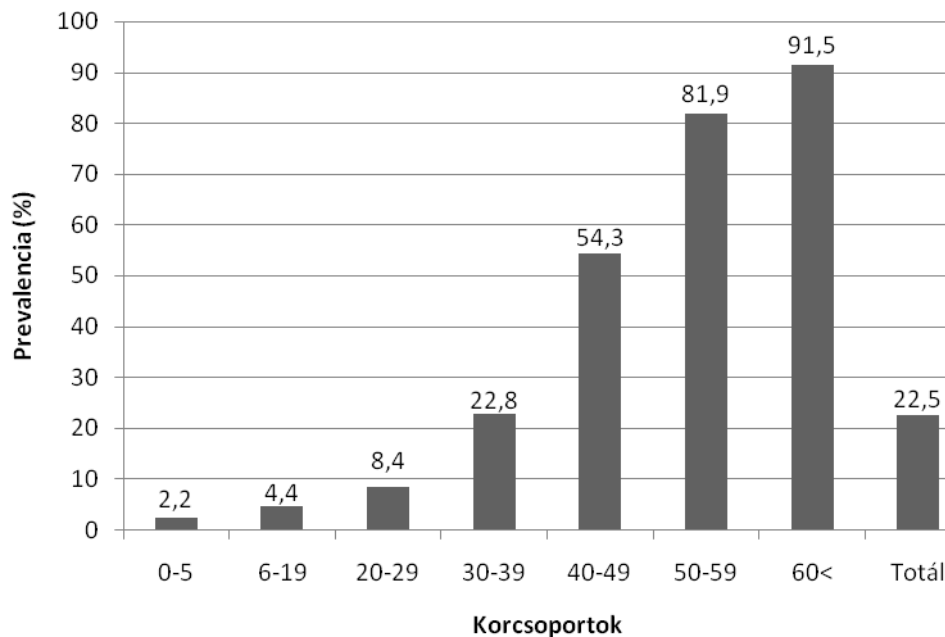
A vírus mind antigenitásában (aminosavak szintjén) mind genetikailag (nukleotidok szintjén) konzervatív, azonban a szekvenciaanalízisek során talált genetikai diverzitás alapján az egyes törzsek különböző geno- és szubtypusokba sorolhatók. Az egyes genotípusok között a nukleotidsorrendben minimum 15%-nyi az eltérés, míg a szubtypusok között ez az érték minimum 7,5%. A genotipizálás több régió alapján történhet, így a VP1 régió N-terminusa, a VP1-P2B régió 390 bázispáros szakasza, a VP1/2A régió kapcsolódásának 168 bázispáros szakasza és a teljes VP1 régió alapján. A WHO ajánlása a 2. ábrán is kiemelt *VP1/2A régió*, így intézetünkben is ezt a szakaszt vizsgáltuk a molekuláris analízisek során. Ennek a szakasznak a vizsgálatával 7 genotípust azonosítottak, melyek közül négy (I., II., III. és VII.) okoz emberi megbetegedést, a másik három majmokat fertőz (Robertson et al., 1992). A későbbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a II. és VII. genotípus a II. genotípus A és B szubtypusa. (Costa-Mattioli et al, 2002). Az I és III genotípusnak is A és B szubtypusa ismert, a legtöbb megbetegedést az I-es genotípus okozza. Hazánkban legelterjedtebb az IA genotípus. A nukleotidszinten található diverzitás ellenére a hepatitis A vírusnak csak egy szerotípusa ismert, vagyis bármilyen genotípus ellen a Föld bármely pontján termelt antitestek megfelelő védelmet nyújtanak a vírusfertőzés ellen.

A Föld egyes részein mérhető HAV prevalencia összefügg a térség szocio-ökonómiai helyzetével. Az anti-HAV immunglobulin G ellenanyagok jelenléte alapján az egyes országok magas (min. 50%-a a populációnak a-HAV IgG pozitív), közepes (15-50%) és alacsony (<15%) prevalenciájú területekre oszthatók. A magas prevalenciájú területekre alacsony szocio-ökonómiai státusz, nem megfelelő ivóvízellátás és rossz higiéniai viszonyok jellemzők. Ezekben a területeken a lakosság jellemzően öt éves korra átesik a fertőzésen. Míg Fekete-Afrikában, Dél- valamint Délkelet-Ázsia egyes országaiban a prevalencia



továbbra is nagyon magas, addig a korábban endémiás területeken (Dél-Amerika, Ázsia nagy része, Kelet-Európa országai) a higiéniai viszonyok javulásával párhuzamosan az utóbbi évtizedekben az anti-HAV ellenanyag prevalencia csökkenése figyelhető meg, főleg a fiatalabb korosztályokban. Ennek eredményeképpen a populáció felnőtt korban is fogékony marad a HAV-fertőzésre, ami a jobb szocio-ökonómiai viszonyok ellenére a felnőtt korosztályban magasabb incidenciát és nagyobb arányú klinikailag manifesztálódott betegséget eredményez (WHO-The Immunological Basis for Immunization Series, Module 18 - 2011).

Magyarországon 1999-2000-ben történt utoljára a lakosság átvészelttségének megállapítására irányuló anti-HAV ellenanyag seroepidemiológiai szűrővizsgálat. Ekkor 7000 savót vizsgáltak meg intézetünkben ELISA módszerrel és az eredményekből meghatározták a teljes és a korcsoport-specifikus prevalenciát. Az eredményeket a 3. ábra szemlélteti.

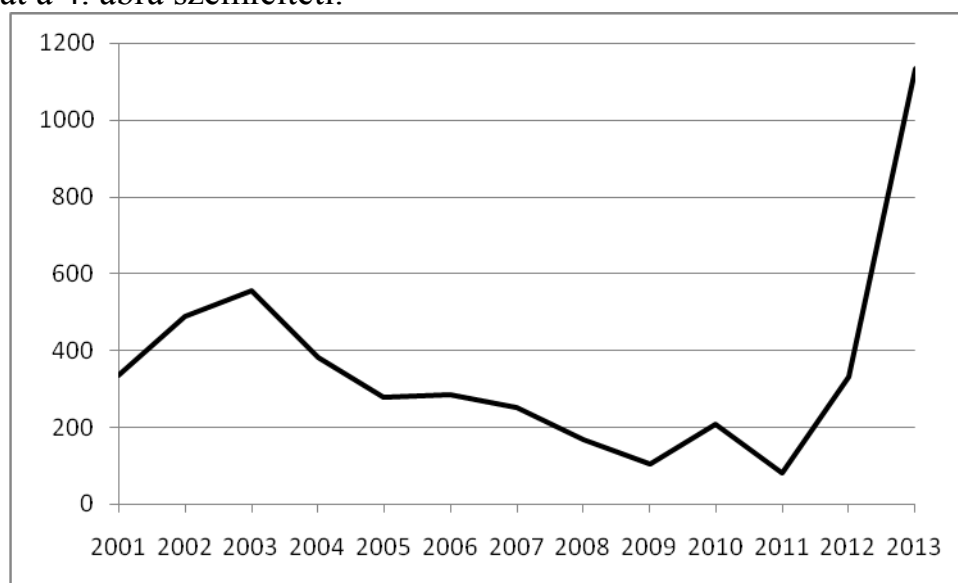


3. ábra Anti-HAV ellenanyag pozitivitás Magyarországon 1999-ben (Pohl et al., 2003).

A grafikonon látszik, hogy Magyarországra is jellemző volt már akkor az említett tendencia, vagyis a fiatalabb korosztályok nagyarányú fogékonysága. Az eredmények alapján számítani lehetett a HAV incidenciára növekedésére, és ez felhívta a figyelmet a hepatitis A elleni védőoltások alkalmazásának fontosságára.

Magyarországon az elmúlt 20 évben jelentősen csökkent a hepatitis A vírus okozta májgyulladások száma. Míg 1993-ban 1282 megbetegedés fordult elő, 2011-ben mindössze 86 laboratóriumi vizsgálattal megerősített esetet jelentettek. 2012-ben az előző évhez képest több mint háromszorosára nőtt a bejelentett

hepatitis A esetek száma, 331 megbetegedés került az országos fertőzőbeteg-nyilvántartásba. A 100000 lakosra számított morbiditás Jász-Nagykun-Szolnok megyében volt a legmagasabb, ezt követte a főváros érintettsége. A 2012-es budapesti esetekhez mintegy 60 fővel járult hozzá egy, a homoszexuális szubpopulációt érintő járvány. 2013-ban folytatódott a megbetegedések számának emelkedése, az év végére 1132 megbetegedés volt az országos fertőzőbeteg nyilvántartásban. Ebben az évben Szabolcs-Szatmár-Bereg megye volt legerőteljesebben érintve 52,6‰ morbiditással, melyet a fővárosi incidencia követett (26,6 ‰). Jász-Nagykun-Szolnok és Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében olyan családokat érintettek elsősorban a megbetegedések, akik komfort nélküli lakásokban élnek, ahol a szociális és a higiénés körülmények és a higiénés magatartás nem megfelelő. A hepatitis-A megbetegedések számának alakulását a 4. ábra szemlélteti.

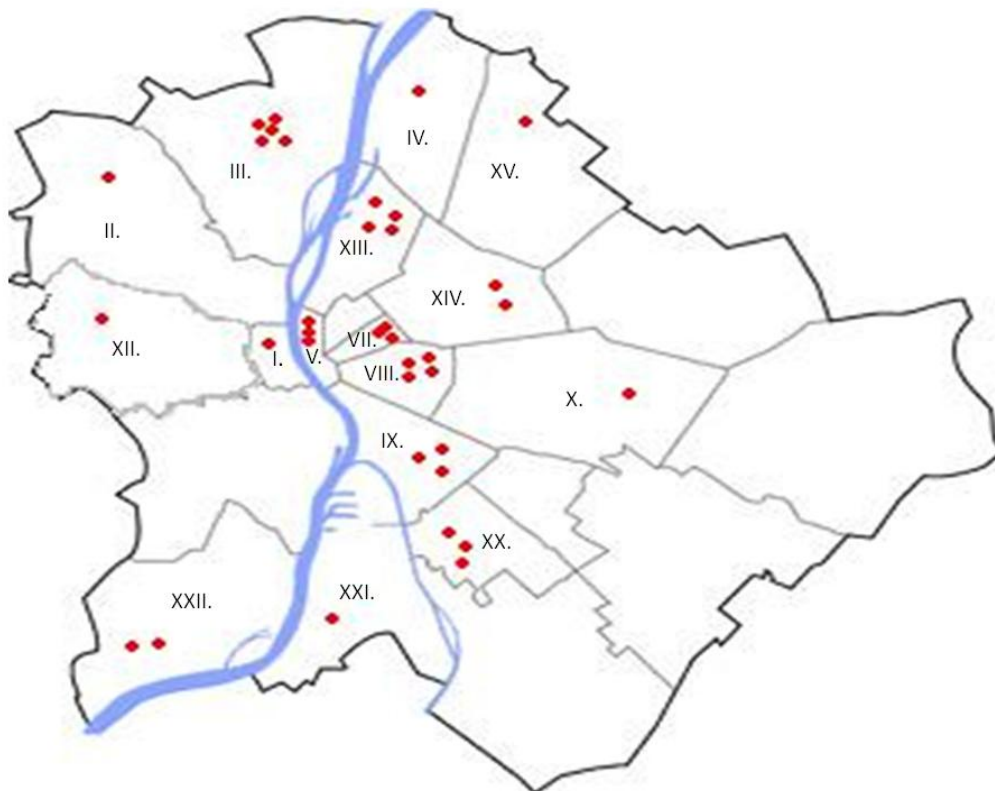


4. ábra A hepatitis-A megbetegedések számának alakulása (2001-2013) (forrás: OEK Járványügyi főosztály)

Az akut A hepatitis fertőzés diagnosztikája általában az anti-HAV IgM típusú ellenanyagok kimutatásán alapszik, a molekuláris vizsgálatokat csak tudományos kutatási céllal illetve járványügyi érdekből válnak szükségessé. A 2012-2013. évi járványok indokolttá tették molekuláris epidemiológiai vizsgálatok elvégzését. Ezek során az 1. ábrán kiemelt VP1/2A kapcsolódási régiójának PCR-rel történő felszaporítását, majd a tisztított termék direkt szekvenálását végeztük el. Összesen 80 szérum mintát vizsgáltunk, a 73 PCR pozitív mintából 30-nak határoztuk meg a bázissorrendjét a fent említett szakaszon. A PCR vizsgálattal pozitívnak bizonyult minták földrajzi megoszlását a 4. és 5. ábra szemlélteti.



5. ábra Az intézetünkbe vidékről beérkezett PCR-pozitív minták földrajzi eloszlása (a pontok nagysága arányos a településről beérkezett mintaszámmal)



6. ábra Budapestről az intézetünkbe került PCR pozitív minták kerületek szerinti megoszlása (a pontok száma az adott kerületből érkezett PCR pozitív minták számát jelöli)

Korábban is történtek HAV molekuláris vizsgálatok Magyarországon (Reuter et al., 2006 és 2007), akkor északkelet-magyarországi és dunántúli járványokból izolált vírustörzseket vizsgáltak. Az endémiás északkeleti területről akkor IA genotípust, míg a dunántúli járványból-Olaszországból behurcolt IB genotípust azonosítottak. Az általunk vizsgált minták különböztek a korábban Magyarországon kimutatott törzsektől. Egy darab IB genotípust találtunk annál a betegnél, aki korábban Egyiptomban járt, nála valószínűsíthető, hogy onnan hurcolta be a kórokozót. Az IA genotípusok is különböztek az eddig hazánkban leírtaktól, és két jól elkülöníthető csoportot alkottak. Az egyik csoportba olyan vírustörzsek tartoztak, amelyekkel rokon törzsek már 2010 előtt is jelen voltak hazánkban. Ezek főleg az Alföldről, elsősorban Szolnok környékéről kerültek elő (Tiszapüspöki, Rákócziújfalú). A másik csoportba jóval több izolátum tartozott, ezek egymással közeli rokonságban álltak, a vizsgált szakaszon teljesen egyformák voltak. Azt, hogy ez a törzs mikor jelent meg hazánkban, nem tudjuk pontosan, de úgy tűnik, hogy több budapesti helyi járványban valamint a Békés megyei Kevermes községet érintő halmazódásban is ez a törzs volt kimutatható. Az általunk vizsgált szakasz genotipizálásra a legalkalmasabb, hiszen egy konzervatív régió, de a pontosabb járványügyi kapcsolatok feltárásához egy hosszabb és változékonyabb szakasz, például a *teljes VPI régió* szekvenálására lenne szükség.

A 2012-13. évi magyarországi járványügyi helyzet és az európai járványok több dologra is felhívják a figyelmet. 2013-ban Olaszországban és Írországban (Severi

et al., 2013), majd később Norvégiában (Guzman-Herrador et al., 2014) importált fagyasztott bogyós gyümölcsök fogyasztása okozott járványt. Bár Magyarországon ilyen esetet egyelőre nem ismerünk, ezek a járványok rávilágítanak arra, hogy a mai gazdasági struktúrában mennyire könnyű alacsony prevalenciájú országokba behurcolni a hepatitis A vírust, lehetővé téve nagyobb járványok kialakulását.

Fontos lenne továbbá minden országban a fokozottan veszélyeztetett csoportok, elsősorban a homoszexuális férfiak oltása, mert körükben - életvitelüknek köszönhetően - több országra kiterjedő járványokat regisztráltak (Stene-Johansen et al., 2007).

Magyarországon a járványügyi helyzet változása felhívja a figyelmet a populáció fogékonyságára, ezért szükséges a lakosság széleskörű tájékoztatása, ami a higiénés szabályok tudatosabb betartásához, nagyobb arányú átoltottsághoz vezethet, és ezzel megelőzhetőek lennének a hepatitis-A járványok.

## Irodalomjegyzék

1. Costa-Mattioli, M., J. Cristina, H. Romero, R. Perez-Bercof, D. Casane, R. Colina, L. Garcia, I. Vega, G. Glikman, V. Romanovsky, A. Castello, E. Nicand, M. Gassin, S. Billaudel and V. Ferré (2002) Molecular Evolution of Hepatitis A Virus: a New Classification Based on the Complete VP1 Protein. *Journal of Virology* 76: pp 9516-9525.
2. Glikson, M., E. Galun, R. Oren, R. Tur-Kapsa and D. Shouval (1992) Relapsing hepatitis A: review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)* 71: pp 14-23.
3. Guzman-Herrador, B., L. Jensvoll, M. Einöder-Moreno, H. Lange, S. Myking, K. Nygård, K. Stene-Johansen and L. Vold (2014) Ongoing hepatitis A outbreak in Europe 2013 to 2014: imported berry mix cake suspected to be the source of infection in Norway . *Euro Surveill.* 19(15):pii=20775.  
Online elérhetőség:  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20775>
4. MacCallum F. O. (1947) Homologous Serum Hepatitis. *The Lancet* nov. 8, 1947
5. Margolis H. S., O. V. Nainan, K. Krawczynski, D. W. Bradley, J. V. Ebert, J. Spelbring, H. A. Fields and J. E. Maynard (1988) Appearance of Immune Complexes during Experimental Hepatitis A Infection in Chimpanzees. *Journal of Medical Virology* 26: pp 315-326.
6. Nainan O. V., G. Xia, G. Vaughan and H. S. Margolis (2006) Diagnosis of Hepatitis A Virus Infection: a Molecular Approach *Clinical Microbiology Reviews* 19: pp 63-79.
7. Pohl Ö., J. Brojnás, E. Rusvai, K. Ördög, I. Siska, G. Faludi, B. Kapusinszky, Á. Csohán, K. Lendvai, A. Lengyel, I. Mezey, Gy. Berencsi (2003) Retrospective detection of a subclinical hepatitis A virus (HAV) epidemic affecting juvenile cohorts of the Hungarian population. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 38: pp 85-91.
8. Reuter G., A. Juhasz, L. Kosztolanyi, E. Lefler and Zs. Fekete (2006) Co-Circulation of Genotype IA and New Variant IB Hepatitis A Virus in Outbreaks of Acute Hepatitis in Hungary – 2003/2004. *Journal of Medical Virology* 78: pp 1392-1397
9. Reuter G., Pankovics P., Stefler D. Dr., Löveyné Dr. Móricz Á., Varga E. Dr., Kiss G. Dr., Szűcs M. Dr., Fekete Zs. Dr., Szűcs Gy. Dr. (2007) Hepatitisz A-járvány a Dél-Dunántúlon: molekuláris összefüggések, epidemiológiai következtetések – 2006. *Orvosi hetilap* 148: pp 1023-1031.
10. Robertson, B. H., R. W. Jansen, B. Khanna, A. Totsuka, O. V. Nainan, G. Siegl, A. Widell, H. S. Margolis, S. Isomura, K. Ito, T. Ishizu, Y. Moritsugu and S. M. Lemon (1992) Genetic relatedness of hepatitis A virus strains

- recovered from different geographical regions. *Journal of General Virology* 73: pp 1365-1377
11. Severi E., C. Gossner, J. Takkinen, J. Jansa, M. Struelens, D. Coulumbier, E. Liebanaand P. Mäkelä (2013) Outbreak of hepatitis A virus infection in Italy and Ireland. Rapid Outbreak assessment update, 09 July 2013
  12. Sobsey MD, Shields PA, Hauchman FS, et al. Survival and persistence of hepatitis A virus in environmental samples. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R. Liss; 1988:121-124.
  13. Stene-Johansen, K., G. Thon, E. Schreier, V. Bremer, S. Bruisten, S. Ngui, M. King, R. M. Pinto, L. Aragonés, A. Mazick, S. Corbet, L. Sundqvist, H. Blistad, H. Norder and K. Skaug (2007) Molecular Epidemiological Studies Show That Hepatitis A Virus is Endemic Among Active Homosexual Men In Europe *Journal of Medical Virology* 79: pp 356-365.
  14. *Immunization, Vaccines and Biologicals -The Immunological Basis for Immunization Series, Module 18 Hepatitis A* (WHO kiadványa, 2011)  
online elérhetőség:  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422_eng.pdf)

## Karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok fenotipusos és molekuláris vizsgálata 2012-2014 között az Országos Epidemiológiai Központban

Jánvári Laura, Tóth Ákos, Damjanova Ivelina

A 2010. áprilisában a RIVM (Netherlands' National Institute for Public Health and the Environment) szervezésében 31 ország képviselőinek részvételével megtartott szakértői találkozó témája az *Enterobacteriaceae* család tagjai között egyre nagyobb problémát jelentő karbapenem-nem-érzékenység és karbapenemáz-termelés volt. A találkozó egyik célja volt, hogy a karbapenem-nem-érzékeny *Enterobacteriaceae* aktuális európai helyzetéről adjon átfogó képet. A megbeszélés konklúzióját tartalmazó cikkben egy 6 fokozatú skálát alkalmaztak az epidemiológiai helyzet jellemzésére (1. táblázat) (1):

1. táblázat. Az epidemiológiai helyzet leírására szolgáló skála

Epidemiológiai skála	Leírás	Fokozat
Nincs jelentett eset	Nincs jelentett eset	0
Sporadikus megjelenés	Különálló esetek, nincs járványügyi összefüggés	1
Egyetlen kórházi járvány	Kórházi járvány egyetlen intézményben	2a
Sporadikus kórházi járványok	Különálló kórházi járványok, amit különböző forrásokból származó eltérő törzsek okoztak, és nincs leírva intézmények közötti átvitel	2b
Regionális terjedés	Járványügyiileg összefüggő járványok különböző kórházakban, melyek egy régióhoz tartoznak	3
Régiók közötti terjedés	Több járványügyiileg összefüggő járvány, különböző kórházakban, melyek különböző régiókhoz tartoznak	4
Endémiás helyzet	Az ország legtöbb kórházában jelen van, a terjedés háttérben autochton forrás(ok) áll(nak)	5

A 2010. júliusi felmérés alapján 5 országban 0. fokozat, 12 országban 1. fokozat, 8 országban 2. fokozat, 3 országban (köztük Magyarországon is) 3. fokozat, 2 országban 4. fokozat és 2 országban (Görögország, Izrael) 5. fokozat, azaz endémiás helyzet volt. A leginkább érintett országok között 2008-ig többnyire a VIM-típus volt a leggyakoribb karbapenemáz típus, azonban 2010-re már a KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) volt a legelterjedtebb. Abban az időszakban az NDM és OXA-48 csoportba tartozó karbapenemázok csak ritkán fordultak elő. Sok európai országban az első dokumentált esetek külföldi tartózkodáshoz, külföldi gyógykezeléshez voltak köthetőek (1).

A felmérés eredménye felhívta a figyelmet arra, hogy Európában egyre nagyobb problémát jelent a karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* (CPE) törzsek terjedése, és az epidemiológiai helyzetet jelentősen befolyásolhatja a különböző karbapenemáz-típusok elterjedtsége.

Ezek az adatok azonban csak néhány ország, különböző protokollok alapján elvégzett vizsgálatainak eredményein alapultak. Az európai epidemiológiai



helyzetről sem álltak rendelkezésre kielégítő adatok, mivel vagy egyáltalán nem volt, vagy nem volt megfelelő szabályozás a CPE surveillance tekintetében. Az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (ECDC), felismerve egy európai szintű felmérés szükségességét, meghirdetette a "European Survey on Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*" (EuSCAPE) tendert, melynek megszervezését Hajo Grundmann vezetésével az University of Medical Center Groningen nyerte el. Az EuSCAPE felmérés lehetőséget nyújt arra, hogy egységes módszertanon alapuló, szervezett európai vizsgálat során kapjanak jól elemezhető adatokat a karbapenemázok elterjedtségének európai helyzetéről. Az EuSCAPE első fázisában, 2013. februárjában a résztvevő országok szakértőinek segítségével készült a 2010. évihez hasonló kérdőíves felmérés (2). A mindkét felmérésben résztvevő országok (31 ország) közül 17 értékelte a 2010. évihez képest magasabb fokozatra az epidemiológiai helyzetét. "Régiók közötti terjedés"-t, valamint "endémiás helyzet"-et a 2010. évi 7 országhoz képest már 13 ország jelentett. A KPC-típus még mindig a leggyakoribb karbapenemáz-típus volt Európában, de Belgiumban, Franciaországban és Máltán (itt elsősorban a líbiai menekültek miatt) az OXA-48-csoport vált a leggyakoribbá. Az NDM-típus is megjelent a legtöbb országban, de az Egyesült Királyságon kívül inkább csak sporadikus megjelenésként (1-es szint) vagy helyi járványokként (2-es szint) értékelték epidemiológiai helyzetüket a szakértők.

Jelen írásunkban a hazai helyzetről szeretnénk beszámolni a két felmérés közötti időszakban, 2012-2014 között az Országos Epidemiológiai Központba (OEK) beküldött karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumokon végzett vizsgálataink eredményei alapján. A 2013. november-2014. április között, az EuSCAPE nemzetközi felmérés második fázisának keretében, 11 kórház bevonásával lebonyolított hazai felmérés eredményeit a Mikrobiológiai Körlevél egy későbbi számában fogjuk közölni.

### **Karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* törzsek az Országos Epidemiológiai Központban**

Az OEK-ben 2012 és 2014 között 362 betegről 489 karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátum megerősítésére került sor, melyből 5 NDM-1-típusú karbapenemázt, 20 OXA-48-csoportba tartozó karbapenemázt, egy KPC-2-típusú karbapenemázt és 463 izolátum VIM-típusú metallo- $\beta$ -laktamázt termelt (2.táblázat).

2. táblázat. Karbapenemáz-típusok évenkénti megoszlása az Országos Epidemiológiai Központban megerősített CPE izolátumok között, 2012-2014

Karbapenemáz-típus	Izolátumok száma évenként (betegek száma)			
	2012	2013	2014	Összesen
VIM	153 (112)	194 (137)	116 (91)	463
OXA-48-like	2	3	15 (12)	20

Karbapenemáz-típus	Izolátumok száma évenként (betegek száma)			
	2012	2013	2014	Összesen
NDM	-	1	4 (3)	5
KPC	-	-	1	1
<b>Összesen:</b>	155	198	136	489

2014-ben a beküldött karbapenemáz-termelő izolátumok száma csökkent a korábbi évekhez képest. Ez elsősorban a megerősített VIM-termelő izolátumok számának csökkenése miatt volt. Azonban ez valószínűleg nem a helyzet kedvezőbbre fordulásával magyarázható, sokkal inkább azzal, hogy egyes egészségügyi intézményekben már endémiássá vált a VIM-termelő *Klebsiella pneumoniae*, és egy előzetesen válogatott törzskollekció kerül beküldésre. Pontosabb következtetéseket az EuSCAPE felmérés adataiból lehet majd levonni. Fontos emellett kiemelni, hogy az utóbbi 3 évben valamennyi jelentősebb karbapenemáz-típus feltűnt Magyarországon.

### VIM-típusú karbapenemázok

Hazánkban a leggyakrabban előforduló karbapenemáz-típus a VIM-típusú metallo- $\beta$ -laktamáz (MBL). 2012-2014 között 463 izolátumnál erősítettünk meg VIM-típusú metallo- $\beta$ -laktamáz termelést (12 megye, 75 egészségügyi ellátó intézmény). A minták döntő többsége Miskolcra és a Miskolc környéki régióból származott (325 izolátum, melyből 230 izolátumot a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház küldött). Fontos kiemelni, hogy 31 izolátumot járóbetegektől származó mintákból tenyésztettek ki (23 vizelet, 5 sebváladék, 2 széklet).

A VIM-termelő törzsek species szerinti megoszlása 2012-2014 között a 3. táblázatban látható.

3. táblázat.

Species	Izolálás éve			
	2012	2013	2014	Összesen
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	139	177	105	421
<i>Enterobacter spp.</i>	10	7	4	21
<i>Serratia marcescens</i>	3	8	4	15
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2	-	3
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	2	2
<i>Escherichia hermannii</i>	-	-	1	1
<b>Összesen</b>	<b>153</b>	<b>194</b>	<b>116</b>	<b>463</b>

A táblázatból látszik, hogy a megerősített VIM-termelő izolátumok több, mint 90%-a tartozott a *K. pneumoniae* fajhoz.

A beküldött izolátumok mintatípus szerinti megoszlása az 1. ábrán látható:

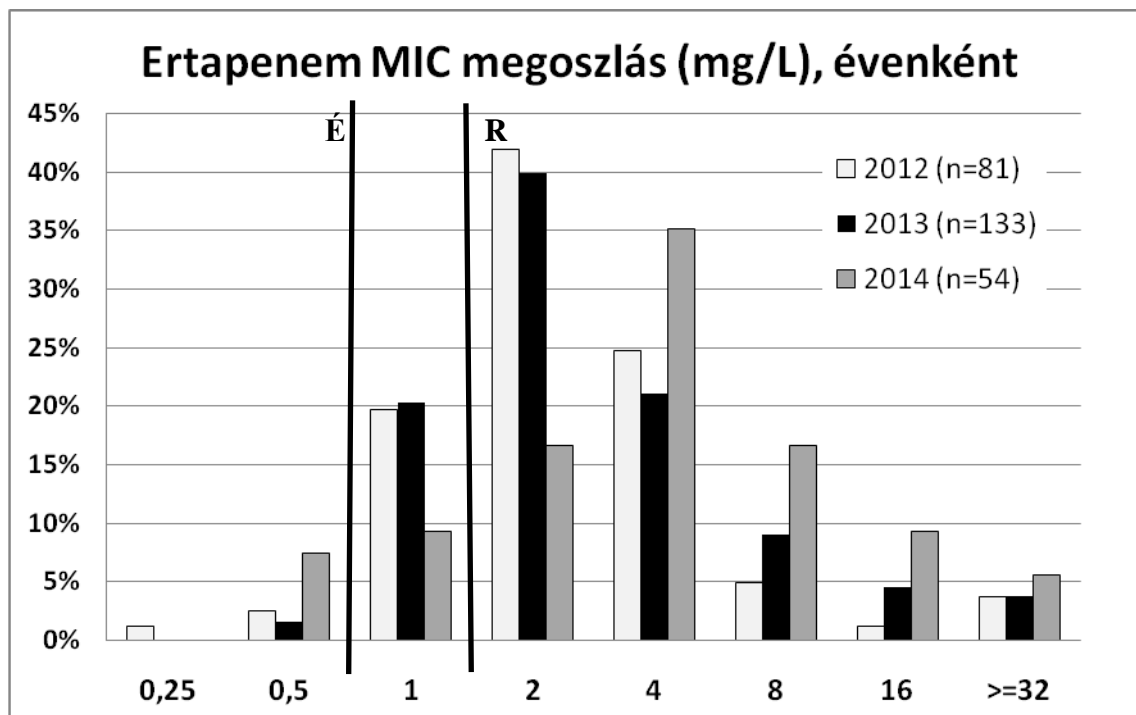


1. ábra. A VIM-termelő törzsek mintatípus szerinti megoszlása

Az OEK-ben 235 esetben készült molekuláris tipizálási vizsgálat, melyből kiderült, hogy egy kivétellel valamennyi VIM-termelő *K. pneumoniae* az N pulzotípusként jelölt HEC klónhoz (Magyar Epidémiás Klón) tartozott (ST15 szekvencia típus) (3).

A Magyarország délnyugati régiójában elterjedt VIM-termelő *K. pneumoniae* törzsekről a Pécsi Tudományegyetem kutatói, Melegh Szilvia és munkatársai számoltak be. Intézetükben 2009-ben jelentek meg az első karbapenemáz-termelő törzsek. 2009. november 29. és 2011. július 31. között gyűjtött 102 feltételezeten karbapenemáz-termelő törzssel végeztek vizsgálatokat. A *K. pneumoniae* törzsek VIM-4 enzimet termeltek, a karbapenemáz enzimet kódoló gén In238b típusú integronon helyezkedett el, hasonlóan a hazánkban korábban már leírt VIM-termelő *K. pneumoniae* törzsekhez (4, 5, 6). A PFGE vizsgálatok eredménye alapján ezek a törzsek is a Magyar Epidémiás Klónhoz tartoztak. Melegh Szilvia és munkatársai felhívták a figyelmet arra, hogy az izolátumok döntő többségének a meropenem és imipenem MIC értéke az érzékeny tartományban volt MIC gradiens teszttel vizsgálva (4).

Az OEK-ben VIM-típusú karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumokkal végzett karbapenem érzékenységi vizsgálatok hasonló eredményt adtak. A következő ábrákon bemutatjuk az OEK-ben megerősített VIM-típusú  $\beta$ -laktamáz termelő törzsek különböző karbapenemekkel szemben mért MIC értékeinek megoszlását a vizsgált időszakban.

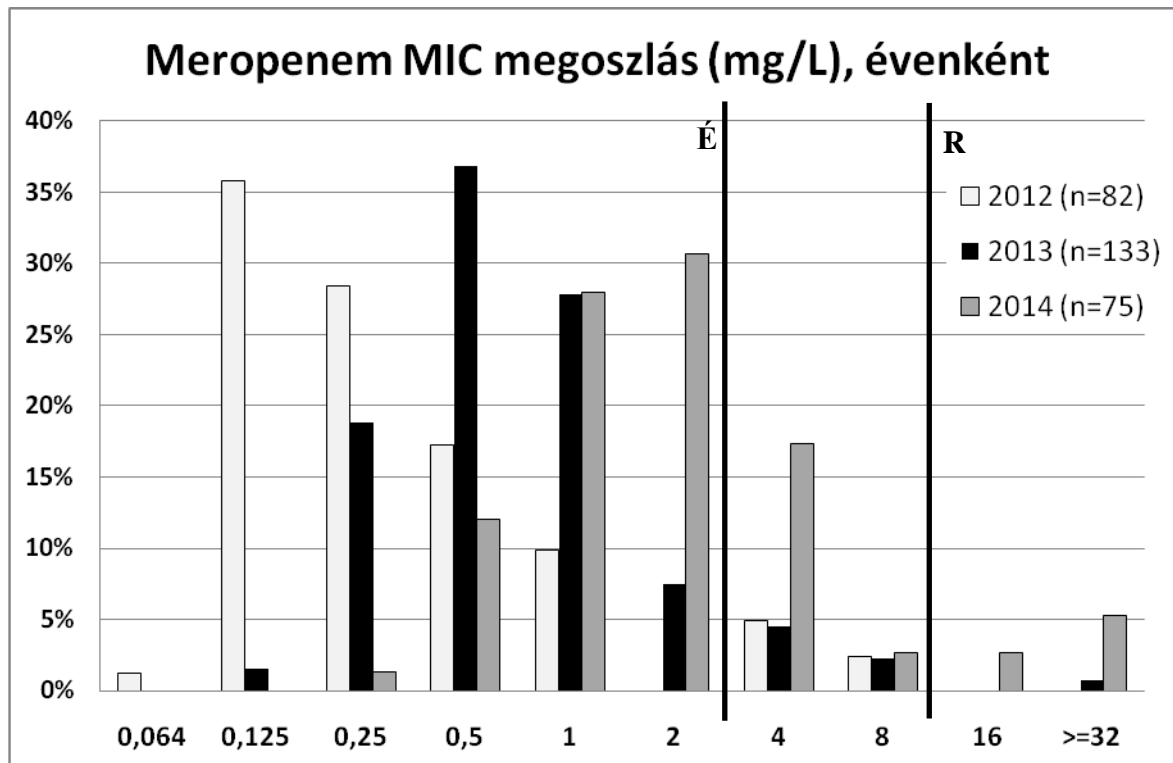


2.ábra. VIM-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok ertapenem MIC megoszlása, 2012-2014 között az Országos Epidemiológiai Központ eredményei alapján

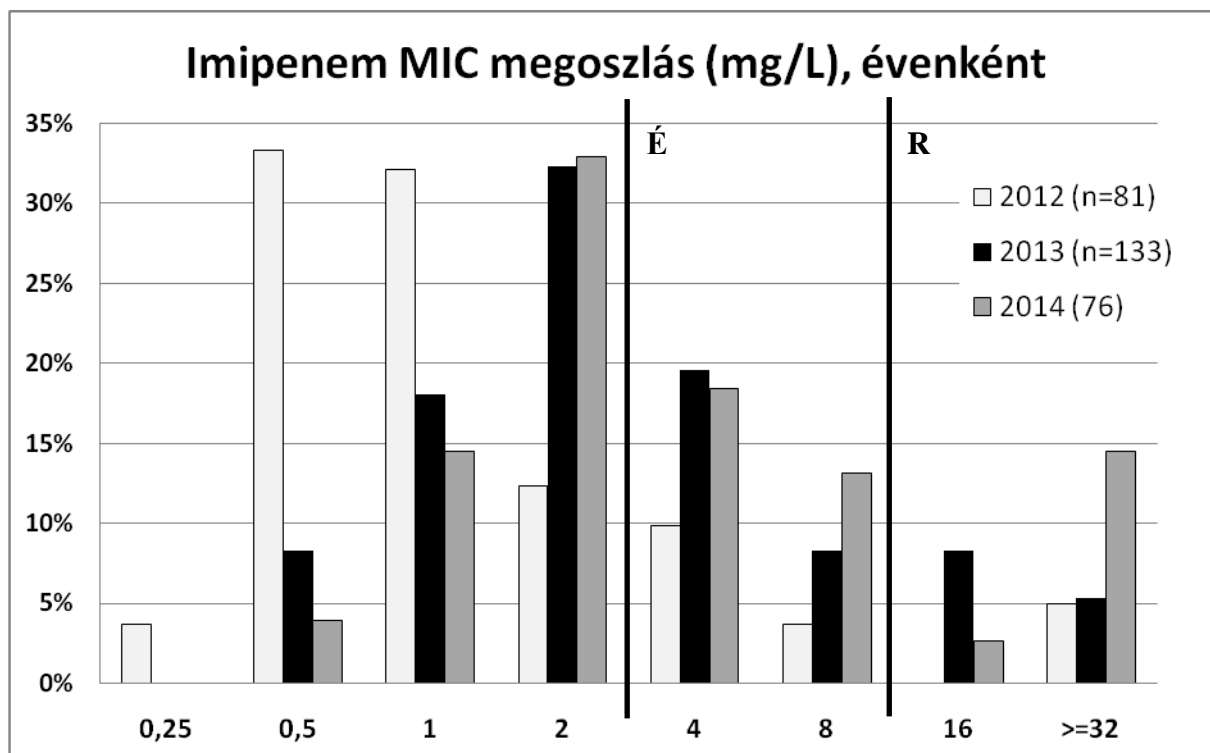
A 2. ábrából és a 4. táblázat adataiból látszik, hogy a MIC értékek alapján a VIM-termelő izolátumok 97%-a nem-érzékeny ertapenemmel szemben. Az egyes évek között nem lehetett szignifikáns különbséget megállapítani a MIC megoszlásokban ( $p=0,064$ ).

4.táblázat. A VIM-termelő törzsek karbapenem érzékenységi vizsgálatának eredményei

Antibiotikum	Törzsek száma	Rezisztens	Mérsékelten érzékeny	Érzékeny	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)
Ertapenem	268	79%	18%	3%	2	8
Meropenem	289	3%	10%	87%	0,5	4
Imipenem	290	12%	25%	63%	2	16



3.ábra. VIM-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok meropenem MIC megoszlása, 2012-2014 között az Országos Epidemiológiai Központ eredményei alapján



4.ábra. VIM-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok imipenem MIC megoszlása, 2012-2014 között az Országos Epidemiológiai Központ eredményei alapján

Meropenem és imipenem esetében a helyzet más képet mutat. A meropenem nem-érzékenyek aránya 13%, míg imipenemnél ez 37% volt. Azonban a 3 év alatt mind meropenem ( $p < 0,001$ ), mind imipenem ( $p < 0,001$ ) esetében eltérőnek bizonyult a vizsgált populáció MIC megoszlása, és az átlagos MIC érték is szignifikánsan emelkedett (3., 4. ábra, 4. táblázat).

### OXA-48-like-típusú karbapenemázok

Az első OXA-48-like termelő izolátumok 2012-ben jelentek meg hazánkban. Számuk 2014-re ugrásszerűen megemelkedett. Az elmúlt két évben 17 beteg 20 izolátumánál erősítettünk meg OXA-48-like karbapenemáz-termelést. A leggyakoribb mintatípus a vizelet volt (45%). Az izolátumok között 18 *K. pneumoniae* és 2 *E. coli* fordult elő.

5.táblázat. Az egyes centrumokból 2012-2014 között beküldött OXA-48-like termelő izolátumok száma, OXA- és PFGE-típusa.

Ellátó intézmény	Izolátumok száma	Faj	OXA-típus	PFGE típus
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem	6	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-162, OXA-48	KP046* (5), KP199 (1)
Pécsi Tudományegyetem	4	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	KP157 (3), KP053 (1)
Fejér Megyei Szent György kórház	3	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	KP157 (3)
Szigetvári Kórház	1	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	KP157
Kaposi Mór kórház	1	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	KP157
Péterfy Sándor utcai Kórház	1	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-232	KP200
Püspökladány Eü. Szolgáltató Kft.	1	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	N klón (HEC)
Magyar Honvédség Eü. Központ	1	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	folyamatban
Szent Margit Kórház	1	<i>E. coli</i>	OXA-48	EC201**
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum	1	<i>E. coli</i>	OXA-48	EC192

\*KP: *Klebsiella pneumoniae*; \*\*EC: *Escherichia coli*

A törzsek többsége két régióból származott: 9 izolátumot küldtek a Pécsi Tudományegyetemről és környékéről, 6 törzset pedig Szegedről, a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemről. A többi izolátum különböző centrumokból érkezett, és sporadikus eseteknek tekinthetők (5.táblázat).

## **OXA-162 és OXA-48-termelő törzsek a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen**

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Gyermekklinikájáról 2012-ben és 2013-ban 2-2 karbapenem rezisztens izolátum érkezett megerősítésre. 2012 augusztusában egy romániai kórházból átszállított, 1 hónapos, szívrendellenességgel született gyermek alsó légúti mintájából tenyésztett ki egy *K. pneumoniae* izolátum, mely a legtöbb vizsgált antibiotikummal szemben rezisztensnek bizonyult. A karbapenem rezisztens törzs izolálása után az osztályon fekvő valamennyi újszülöttnél vizsgálták a karbapenem rezisztens *K. pneumoniae* esetleges hordozását. A szűrővizsgálatok során egy 4 hónapos csecsemő perianális mintájából szintén kitenyésztett karbapenem rezisztens *K. pneumoniae*. A törzseket az OEK Referencia Laboratóriumába küldték a karbapenem rezisztencia hátterében álló mechanizmus tisztázására. A törzsek OXA-162-típusú karbapenemáz-termelőnek bizonyultak, emellett CTX-M-15 típusú ESBL enzimet is termeltek. A törzsek a KP046 PFGE típushoz és az ST15 szekvencia típushoz tartoztak. Fontos kiemelni, hogy bár a szekvencia típusuk azonos, a PFGE vizsgálatok alapján ezek a törzsek különböznek a hazánkban elterjedt Magyar Epidémiás Klóntól (7).

A következő évben 2 további karbapenem rezisztens *K. pneumoniae* törzs bizonyult OXA-162 termelőnek, és az előző évvel megegyező, KP046 PFGE típushoz tartoztak. Hasonlóan a 2012. évi esetekhez itt is két gyermek (egy 3 ill. 2 hónapos csecsemő) mintáiból tenyésztettek ki a törzsek, és közülük az első gyermek Romániából került a szegedi klinikára.

2014-ben már felnőtt betegek vizeletmintájából származó két *K. pneumoniae* törzs bizonyult OXA-48-like termelőnek. Az első, román beteg – mintájából kitenyésztett törzs szintén a KP046 PFGE típushoz tartozott, de a korábbiaktól eltérően nem OXA-162-t, hanem OXA-48-típusú karbapenemáz enzimet termelt.

### **Több intézményt érintő OXA-48-termelő *K. pneumoniae* okozta járvány**

A Pécsi Tudományegyetem (PTE) Klinikai Központjában a VIM-típusú karbapenemáz-termelő *K. pneumoniae* izolátumok mellett 2014 tavaszán megjelentek az OXA-48 csoportba tartozó karbapenemázok is. Az első beteg, akinek alsó légúti váladék mintájából tenyésztettek ki OXA-48-termelő izolátumot, Ukrajnából került áthelyezésre a PTE Idegsebészeti Klinikájára, így ennél az esetenél is külföldről való behozatal valószínűsíthető. A különböző intézmények közötti betegáthelyezések következtében az OXA-48-termelő *K. pneumoniae* a PTE Klinikai Központján kívül a Fejér Megyei Szent György Kórházban, a Szigetvári Kórházban és a Kaposi Mór kórházban is megjelent (8).

Az OEK-ben 6 betegből 9 minta került megerősítésre. A különböző intézményekben megjelent OXA-48-termelő *K. pneumoniae* törzsek közül a PFGE vizsgálatok eredményei alapján 8 izolátum azonos PFGE típushoz, a KP157-hez

tartozott. Ezek a törzsek magas szintű karbapenem rezisztenciával rendelkeztek, és ESBL termelőnek bizonyultak.

A megerősített törzsek között egy volt, mely a KP053 PFGE típusához tartozott. Imipenemmel és meropenemmel szemben is érzékenynek bizonyult, ESBL enzimet pedig nem termelt.

### **NDM-típusú karbapenemázok**

NDM-termelő izolátum először 2013-ban került megerősítésre az Országos Epidemiológiai Központban. Ezt az NDM-1-termelő *Enterobacter cloacae* izolátumot egy romániai származású beteg vizelet mintájából tenyésztették ki egy budapesti egészségügyi centrumban.

A következő évben további 2 NDM-1-termelő *E. cloacae* izolátumot küldtek megerősítésre, a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemről, Szegedről. Ezek a törzsek kiterjedt-spektrumú  $\beta$ -laktamázt is termeltek a karbapenemáz enzim mellett. A budapesti NDM-termelő *E. cloacae* és a szegedi törzsek eltérő PFGE típusokhoz tartoztak.

Valamennyi hazai NDM-termelő *E. cloacae* izolátumnál kimutattuk az *rmtC* 16S rRNS metiláló enzimet kódoló gént, ami magas szintű rezisztenciát biztosít a baktériumnak minden aminoglikoziddal szemben (9).

Székely Edit és munkatársai a 2010-2012-ben Romániában izolált karbapenemáz-termelő törzsek között szintén leírták olyan NDM-1 termelő törzsek jelenlétét, melyek termeltek *rmtC*-típusú 16S rRNS metilázt (10).

2014-ben egy Budapesten kezelt romániai kisfiú két beküldött mintájából izoláltunk NDM-1-termelő *Escherichia coli* törzseket. A törzsek magas szintű karbapenem rezisztenciát mutattak, a vizsgált antibiotikumok közül csak ciprofloxacinnra és colistinre voltak érzékenyek. A törzs az EC069 PFGE típusához, szekvencia típusa alapján pedig a világszerte elterjedt, nagy virulenciájú, multirezisztens ST131 klónhoz tartozott.

### **KPC-típusú karbapenemázok**

A KPC-termelő *Klebsiella pneumoniae* izolátumok már 2008-ban megjelentek hazánkban több kórházat érintő járványt okozva (11), azonban a további évek adatai arra engednek következtetni, hogy néhány sporadikus esettől eltekintve a KPC-termelők nem jellemzőek hazánkban.

KPC-típusú karbapenemáz-termelő izolátum egy esetben került megerősítésre a vizsgált időszakban. A KPC-2-termelő *K. pneumoniae* törzs egy Görögországból áthelyezett beteg kanül mintájából tenyésztett ki. Magas szintű karbapenem rezisztenciával rendelkezett, és érzékenynek bizonyult colistinnal szemben. A molekuláris tipizálás eredménye alapján a KP192 PFGE típusához tartozott, mely jól elkülönül a hazánkban leggyakoribb PFGE típusoktól, illetve a korábbi, hazai KPC-termelő törzsek típusától.



## A különböző típusú karbapenemáz-termelő törzsek karbapenem érzékenységi eredményeinek összehasonlítása

A különböző típusú karbapenemázokat termelő izolátumok karbapenemek iránti érzékenysége változatos képet mutatott. A 6. táblázatban összefoglaltuk a 2012-2014 között megvizsgált karbapenemáz-termelő törzsek karbapenem érzékenységgel kapcsolatos adatait.

6.táblázat. A karbapenemáz-termelő törzsek karbapenem érzékenységi vizsgálatának eredményei, 2012-2014

	VIM-termelők			Nem-VIM-termelők (NDM, OXA-48-like, KPC)		
	ETP	MEM	IMP	ETP	MEM	IMP
<b>n</b>	268	289	290	23	24	24
<b>Rezisztens</b>	<b>79%</b>	<b>3%</b>	<b>12%</b>	<b>100%</b>	<b>63%</b>	<b>50%</b>
<b>Mérsékelt</b>	<b>18%</b>	<b>10%</b>	<b>25%</b>	<b>0%</b>	<b>25%</b>	<b>33%</b>
<b>Érzékeny</b>	<b>3%</b>	<b>87%</b>	<b>63%</b>	<b>0%</b>	<b>12%</b>	<b>17%</b>
<b>MIC<sub>50</sub> (mg/L)</b>	<b>2</b>	<b>0,5</b>	<b>2</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>8</b>
<b>MIC<sub>90</sub> (mg/L)</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>32</b>
<b>Tartomány (mg/L)</b>	<b>0,25-32</b>	<b>0,064-32</b>	<b>0,25-32</b>	<b>2-32</b>	<b>0,5-32</b>	<b>0,5-32</b>

Fontos kiemelni, hogy az eddig megvizsgált nem-VIM-típusú karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* törzseknél az imipenem és meropenem nem érzékenyek aránya és a MIC<sub>50</sub> érték is sokkal nagyobb, mint a VIM-termelőknél. Ebből azonban nem vonhatók le statisztikailag alátámasztott következtetések a nem-VIM-termelő izolátumok kis száma miatt.

A karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok esetén a terápiásan alkalmazható antibiotikumok köre jelentősen lecsökken. Gyakran a colistin marad az egyetlen alkalmazható szer. Azonban a karbapenemáz-termelő izolátumok körében is egyre többször jelennek meg colistin rezisztens változatok. Az általunk megerősített karbapenemáz-termelő törzsek között 7 *K. pneumoniae* törzsnél fordult elő colistin rezisztencia, 6 VIM-termelő törzsnél (colistin MIC tartomány 8-128mg/L), és egy OXA-48-termelő törzsnél (colistin MIC=32 mg/L). Az 5 részletesebben megvizsgált VIM-termelő, colistin rezisztens törzs a PFGE vizsgálatok alapján a HEC klónhoz tartozott.

## Összefoglalás

Az OEK referencia laboratóriumainak vizsgálatai, illetve más hazai kutatások eredményei alapján a karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* helyzetről a következők mondhatók el:

- A VIM-típusú karbapenemáz-termelő *K. pneumoniae* számos egészségügyi intézményben jelent meg Magyarországon, és többségük egyetlen klónhoz (HEC, ST15) tartozott. Két hazai kórházban előfordulása már endémiássá vált. A tartós hordozás miatt számolni kell ilyen törzsek által okozott fertőzések területen való felbukkanásával is.
- Az utóbbi három évben a többi jelentős karbapenemáz-típus (NDM, OXA-48-like, KPC) is megjelent hazánkban. A kivizsgált esetek alapján elmondható, hogy legtöbbjük felbukkanásának hátterében külföldi beteg magyarországi kezelése volt valószínűsíthető. Az ECDC a karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* európai terjedésével foglalkozó kockázatelemzésében kiemelte, hogy az orvosi kezelés céljából egyik - főleg magas prevalenciájú - országból a másikba szállított betegek fontos rizikócsoportot jelentenek. A helyzetet súlyosbítja, ha a karbapenemáz-termelő kórokozó hordozása felderítetlen marad (12). Az Országos Epidemiológiai Központ 2011-ben megjelent, a karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* azonosításáról és terjedésének megakadályozásáról szóló ajánlásában leírásra kerültek az infekciókontroll intézkedésekhez szükséges adminisztratív és gyakorlati teendők. Ezek alkalmazása valószínűleg hozzájárult, hogy a VIM-típuson kívül a többi karbapenemáz csak szórványosan jelenjen meg hazánkban, és ne tudjon elterjedni.
- A VIM-típusú karbapenemáz-termelő *K. pneumoniae* esetében minden eredmény arra utal, hogy a 2003-ban megjelent és azután országosan elterjedt ESBL-termelő HEC klón a 2000-es évek második felében szerezte meg a *bla<sub>VIM-4</sub>*-et hordozó plazmidot *Pseudomonas aeruginosa*-tól. A klón izolátumainál kezdetben tapasztalt igen alacsony karbapenem MIC értékek miatt felismerésük nehézségekbe ütközött. Azonban a referencia laboratórium adatai azt mutatják, hogy a törzsek karbapenem MIC értékei fokozatosan emelkednek. Hazánkban a későbbi években megjelent, egyéb karbapenemázokat termelő (NDM, OXA-48-like) törzsek már magas szintű karbapenem rezisztenciával rendelkeztek, ezért elterjedésük még a VIM-termelőknél is nagyobb problémát okozna. Az eddig megismert adatok arra engednek következtetni, hogy a jó mikrobiológiai gyakorlat és a megfelelő infekciókontroll tevékenység képes megakadályozni ezeknek az újabb típusoknak a hazai térhódítását.

## Köszönetnyilvánítás

**Köszönjük az OEK Kórházi Járványügyi osztály munkatársainak az együttműködést és munkánk segítségét!**

**Szeretnénk köszönetet mondani a laboratóriumoknak a törzsek beküldéséért!**

## Irodalomjegyzék

1. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, Vatopoulos A, Gniadkowski M, Toth A, Pfeifer Y, Jarlier V, Carmeli Y. CNSE Working Group. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Euro Surveill. 2010 Nov 18;15(46).
2. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y, Friedrich AW, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Nordmann P, Poirel L, Rossolini GM, Seifert H, Vatopoulos A, Walsh T, Woodford N, Donker T, Monnet DL, Grundmann H. European Survey on Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) Working Group. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. Euro Surveill. 2013 Jul 11;18(28).
3. Damjanova I, Tóth Á, Pászti J, Hajbel-Vékony G, Jakab M, Berta J, Milch H, Füzi M. (2008) Expansion and countrywide dissemination of ST11, ST15 and ST147 ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-type  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005—the new MRSA? J Antimicrob Chemother. 62: 978-985.
4. Melegh Sz, Kovács K, Gám T, Nyul A, Patkó B, Tóth Á, Damjanova I, Mestyán Gy. Emergence of VIM-4 metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone in the Clinical Centre University of Pécs, Hungary. Clin Microbiol Infect. 2014Jan;20(1):O27-9.
5. Kristóf K, Tóth Á, Damjanova I, Jánvári L, Konkoly-Thege M, Kocsis B, Koncan R, Cornaglia G, Szegő E, Nagy K, Szabó D. Identification of a *bla*<sub>VIM-4</sub> gene in the internationally successful *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone and in a *Klebsiella oxytoca* strain in Hungary. J Antimicrob Chemother. 2010; 65:1303-1305.
6. Tóth Á, Damjanova I, Jánvári L. Karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok fenotipusos és molekuláris vizsgálata 2011-ben az Országos Epidemiológiai Központban. Mikrobiológiai Körlevél, 2011. XI. évfolyam 3-4. szám.

7. Jánvári L, Damjanova I, Lázár A, Rácz K, Kocsis B, Urbán E, Tóth Á. Emergence of OXA-162-producing *Klebsiella pneumoniae* in Hungary. *Scand J Infect Dis.* 2014; 46(4):320-4.
8. Melegh Sz, Kovács K, Nyul A, Fenyvesi H, Jakab G, Szabó H, Jánvári L, Damjanova I, Tóth Á, Mestyán Gy. OXA-48 csoportba tartozó karbapenemázt termelő *Klebsiella pneumoniae* megjelenése Pécssett. A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2014. évi Nagygyűlése és EU FP7 PROMISE Regional Meeting. Keszthely, 2014. október 15-17.
9. Doi Y, Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 2007 Jul 1;45(1):88-94.
10. Székely E, Damjanova I, Jánvári L, Vas KE, Molnár S, Bilca DV, Lőrinczi LK, Tóth Á. First description of bla(NDM-1), bla(OXA-48), bla(OXA-181) producing *Enterobacteriaceae* strains in Romania. *Int J Med Microbiol.* 2013; 303(8):697-700.
11. Tóth Á, Damjanova I, Puskás E, Jánvári L, Farkas M, Dobák A, Böröcz K, Pászti J. Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone in Hungary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 9: 765–767.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
13. Országos Epidemiológiai Központ. Az Országos Epidemiológiai Központ ajánlása a karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* törzsek azonosítására és terjedésük megelőzésére az egészségügyi intézményekben. *Epinfo.* 2011. 18. évf. 47. sz., p. 541-550.

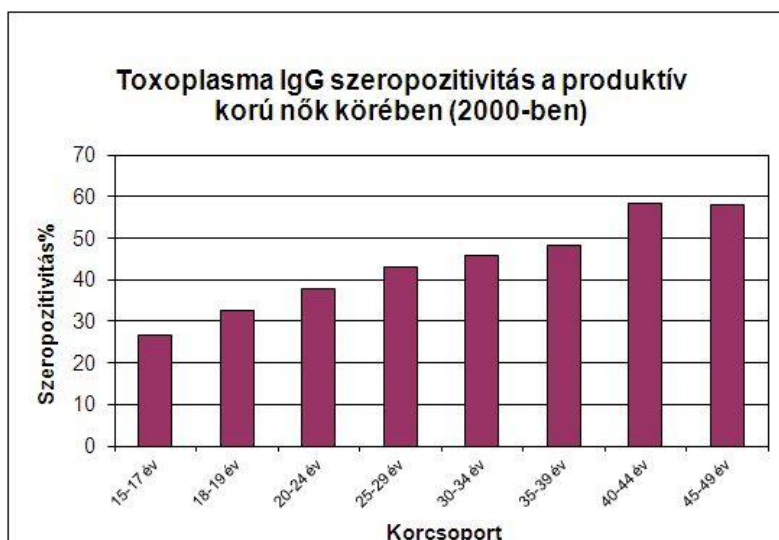
## A várandósság előtti mikrobiológiai vizsgálatok jelentősége III. Parazitológiai vizsgálatok

Danka József, Orosz Erika, Kucsera István

A mikroorganizmusok (vírusok, baktériumok és paraziták) okozta magzati károsodások már régóta ismertek. Hazánkban a várandósok gondozása során csak a HBsAg és a szifilisz szűrővizsgálat kötelező, azonban sokszor további mikrobiológiai vizsgálatokra is sor kerül. A paraziták közül a *Toxoplasma gondii* legfontosabb kórokozó, amelyik magzati fertőzést okozhat.

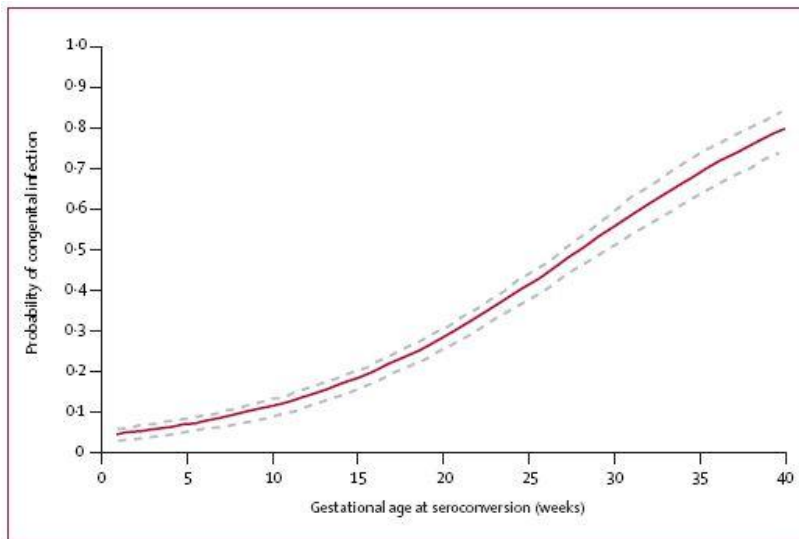
A *Toxoplasma gondii* intracelluláris egysejtű. A macskafélék (végső gazda) bélhám sejtjeiben ivarosán szaporodik és az oocysták az állat bélsarával ürülnek. Szinte minden melegvérű állat lehet közti gazdája. A közti gazdáknak a parazita mikroszkopikus méretű szöveti cystákat képez, amelyekben a gazda élete végéig fertőzőképes marad. Az emberi fertőzés általában élelmiszer közvetítésével történik, ha az (zöldség, gyümölcs) fertőzött macska ürülékével szennyeződött, vagy a nem kellően hőkezelt hús *T. gondii* szöveti cystákat tartalmazott.

A toxoplasmosis igen gyakori fertőzés, de az esetek túlnyomó többségében tünetmentesen zajlik. **A *T. gondii* képes congenitalis megbetegedést is okozni, ha az anya a várandósság alatt fertőződik első alkalommal a parazitával.** Ilyenkor a magzatot is megfertőzheti, súlyos fejlődési rendellenességeket idézhet elő, vagy enyhébb formájában csak évekkal a születés után diagnosztizált ocularis laesiákat okozhat. A humán populáció átfertőzöttsége világviszonylatban nagy különbséget mutat, 2-től 90%-ig terjed. Európán belüli előfordulása is eltérő, az északi országokban ritkább, a déli országokban gyakoribb.



7. ábra Toxoplasmosis átfertőzöttség produktív korú nők körében

A 2000-ben végzett szűrővizsgálatok szerint (1. ábra) Magyarországon a produktív korú nők 27-58%-a fertőződött (IgG pozitív). Náluk a magzat fertőződésének kockázata gyakorlatilag elhanyagolható. Az átfertőzöttség területi megoszlása nem egyenletes – a városi lakosság körében alacsonyabb.



**8. ábra** A magzati fertőződés kockázata a gesztációs idő függvényében (n=1721, a szaggatott vonalak a 95% CI határok)  
The SYROCOT studygroup *Lancet* 2007; 369: 115–22

A magzati fertőződés szempontjából lényeges, hogy az anyai friss fertőzés a terhesség során mikor történt. A gesztációs idő előrehaladtával a 10-40. hét között a magzat fertőződésének esélye 10%-ról 80%-ra nő (2. ábra). A fertőzött magzatban a súlyos idegrendszeri anomáliák kialakulásának az esélye a terhesség második felében már minimális, de az ocularislaesiok előfordulási valószínűsége a 40. héten is közel 15%.

A toxoplasmosis szerostátuszt (ideális esetben a családtervezés időszakában) legkésőbb a 16-20. hétig kellene tisztázni. Ez specifikus ellenanyagokat detektáló laboratóriumi módszerekkel történhet. Első lépésben a specifikus IgG és IgM kimutatást párhuzamosan el kell végezni. Specifikus összellenanyagot detektáló módszerek is szóba jöhetnek, ha utána mód van a pozitívok izotípus szerinti vizsgálatára is.

- Ha a minta IgG pozitív és IgM negatív, akkor szinte biztosra vehető, hogy régebbi eredetű, látens fertőzésről van szó és további teendő nincs. A leletet célszerű megőrizni, mert évek múlva, egy újbóli várandósság esetén sincs szükség újabb vizsgálatra.

Ha a minta IgM pozitív, akkor merül fel a friss toxoplasmosis gyanúja. Az IgM vizsgálat néha álpozitív eredményt ad, illetve a fertőzések legalább 1-4%-ában az IgM éveken át perzisztál.

- Ha az IgM reaktivitás mellett az IgG negatív, akkor 2-3 hetes időközökkel, még legalább 2 alkalommal javasolt a vizsgálat ismétlése. A toxoplasmosis csak akkor tekinthető igazoltnak, ha már IgG-t is sikerül kimutatni. Ha a 3. minta is IgG negatív, akkor az IgM reaktív eredmény nagy valószínűséggel fals pozitív volt. A napi rutinban az ismételt vizsgálatokkal IgG szerokonverziót csak nagyon ritkán lehet tapasztalni, a fals IgM a gyakoribb.

- Ha az IgG és az IgM is pozitív, akkor a specifikus kezelés szükségességének eldöntéséhez a fertőzés időpontjának további pontosítása indokolt. Az IgG aviditás vizsgálat segíthet annak eldöntésében, hogy a fertőzés 4 hónapon belül történt vagy régebben. Ez a vizsgálat a problémás esetek tisztázására csak akkor hasznos, ha az első mintavétel a 16-20. hétig megtörtént. Magas IgG aviditás esetén nagy biztonsággal állítható, hogy a fertőzés a fogantatás előtt történt. Az alacsony vagy közepes IgG aviditás értelmezése már problémásabb, mert igaz ugyan, hogy ez az eredmény főleg a 4 hónapon belüli primer fertőzésre jellemző, de jelentős individuális különbségek lehetnek és a specifikus terápia is befolyásolja az aviditás alakulását.

A friss fertőzés igazolására/kizárására korábban az IgA vizsgálatot használták széles körben. Ez a módszer is hasznos kiegészítő lehet, de az IgG aviditás vizsgálat választandó az első helyen. Ezt nem végzik minden laboratóriumban, de ilyenkor feltétlenül javasolt a mintát olyan laboratóriumba továbbküldeni (a kapott részeredményekkel együtt), ahol ilyen vizsgálatot is végeznek. IgG pozitív és IgM negatív esetben nem javasolt az IgG aviditás mérése.

Ha az ellenanyag vizsgálatok friss fertőzést valószínűsítenek, akkor a magzati fertőzés megerősítésére igénybe lehet venni a magzatvízből végzett *T. gondii* nukleinsav kimutatást. Pozitív esetben a magzat fertőzöttsége bizonyítottan tekinthető, de a PCR vizsgálatoknak is vannak korlátai. Ha beküldött mintában alacsony a parazitaszám, a PCR negatív lesz, vagyis a negatív PCR eredmény nem zárja ki teljes biztonsággal a magzati fertőzést.

- Ha a minta IgG és IgM negatív – a kismama még nem találkozott a *T. gondii*-vel, a fertőzésre fogékony. Ilyenkor a várandósság alatt a vizsgálatok többszöri ismétlése javasolható. A congenitalis toxoplazmosis veszélye, megelőzése, a kezelés hatékonysága és sémája megítélésében a különböző országok nagyon különböznek, így a fogékony gravidák ismételt vizsgálatainak gyakoriságára (vagy egyáltalán a várandósok vizsgálatának szükségességére) vonatkozó irányelvek is nagyon változatosak. Az EU-ban is összefügg ez a toxoplazmosis prevalenciájával és az ország anyagi lehetőségeivel. A szűrés teljes elutasítása (esetleg postnatalis szűrés fontosságának elismerése) és a fogékonyak esetén a vizsgálatok havi ismétlése – a két véglet. Hazánkban, korábbi szűrőkampányokban a trimeszterenként elvégzett 1-1 vizsgálat volt az ajánlott.

A toxoplazmosis emberről-emberre nem terjed, viszonylag egyszerű szabályok betartásával megelőzhető – ezért nagyon fontos a felvilágosítás. Az alábbi szabályok a legfontosabbak.

- A várandós kerülje a nyers vagy nem kellően hőkezelt állati termékek (főleg húsok) fogyasztását, kóstolgatását (pl. nyers fasírt ízlelgetése).
- A földdel érintkező zöldséget, gyümölcsöt – ha a hőkezelés nem lehetséges vagy nem kívánatos – nagyon alaposan megmosva fogyasszák.

- A földdel kapcsolatos munka (kertészkedés, szobanövény átültetés) során viseljenek gumikesztyűt, a tevékenység során ne nyúljanak a szájukhoz, és a munka végeztével mossanak kezet.
- Helytelen gyakorlat a kedvenc házimacska üldözése. A macska, ha fertőződik, kb. 2 hétig ürít oocystákat. A házi kedvencünk toxoplasmosis státuszát nem ismerjük, ezért az almot célszerű naponta cserélni (az oocysták csak 1-5 nap után fertőzőképesek), közben javasolt gumikesztyűt használni, az állat simogatása után pedig kezet kell mosni.

Az alábbi, állatorvosok által készített, humoros videót szakembereknek és ismeretterjesztés gyanántegyaránt ajánljuk:

<https://www.youtube.com/watch?v=DGtpTEskboI>.

### Postnatalis vizsgálatok

Ha a várandósság alatt friss toxoplasmosist valószínűsítettek a laboratóriumi vizsgálatok, vagy a születést követően merült fel a congenitalis toxoplasmosis gyanúja, akkor a fertőzés kizárására/megerősítésére az alábbi protokoll javasolt. A terhességi anamnézis, a korábbi toxoplasma-specifikus leletek, az újszülött koponya UH/CT és szemészeti vizsgálati eredményeinek releváns kivonatát mellékelve javasolt a laboratóriumi vizsgálatkérés. Mindig azonos időben levett anyai és újszülött vérminta (esetleg köldökvér) párhuzamos beküldése javasolt. Az újszülöttek szerológiai vizsgálata során az IgG, IgM mellett fontos az IgA vizsgálat is. A köldökvérből kimutatott IgM vagy IgA csak akkor diagnosztikus jelentőségű, ha néhány nap múlva az újszülött vérből is sikerül kimutatni. Egy speciális módszer az összehasonlító Western blot, amikor az anya és az újszülött minták sávjait vizsgáljuk egymás melletti csíkokon IgG-re és IgM-re is. Ha bármelyik izotípus esetén olyan sávo(ka)t lehet látni az újszülött blotján, amelyik nincs az anyáén, az saját maga által termelt ellenanyagokra utal. Az ellenanyag vizsgálatokkal párhuzamosan *T. gondii* specifikus DNS kimutatás is indokolt lehet. PCR vizsgálatra szérum, alvadásgátolt vérminta (egyes közlemények szerint vizelet is) alkalmas, idegrendszeri elváltozások esetén a fentiekén kívül liquor beküldése is javasolt. Néha ismételt vizsgálatokkal sem sikerül a congenitalis fertőzést a születést követő 1-1,5 hónapban igazolni. Pozitív terhességi anamnézis vagy klinikai gyanú esetén a gyermek szerológiai követése javasolt legalább 1 éves korig. Ha az IgG nem, vagy alig csökken az idő múltával és még 6-12 hónap múlva is kimutatható, ez önmagában is bizonyítja a congenitalis toxoplasmosist.



## Irodalomjegyzék:

1. Kim K., Weiss ML: Toxoplasma: the next 100 years. *Microb.Infect.* 2008; 10 (9):978-984
2. Stary-Pedersen B: Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin.Obstet. Gynaecol.* 1993.7(1):107-137.
3. Szénási Z, Nagy E, Ozsvár Z, Szabó J, Gellén J, Jeszenszky M, Végh M.: Serodiagnosis of toxoplasmosis. *Orv Hetil.* 1997;Dec 21;138(51):3241-3247.
4. Szénási Z, Ozsvár Z, Nagy E, Jeszenszky M, Szabó J, Gellén J, Végh M, Verhofstede C.: Prevention of congenital toxoplasmosis in Szeged, Hungary. *Int J Epidemiol.* 1997;Apr;26(2):428-35.
5. Veréb I, Szénási Z, Szabó J, Jeszenszky M, Endo T, Yagita K, Nagy E.: Diagnosis of perinatal toxoplasmosis by nested PCR using urine samples. *Parasit. hung.*, 1998; 31: 5-11.
6. Szénási Z, Horváth K, Sárkány E, Melles M.: Toxoplasmosis surveillance during pregnancy and quality assurance of methods in Hungary. *Wien Klin. Wochenschr.* 2005;117 Suppl 4:29-34.
7. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group *Lancet* 2007; 369: 115-122.