



**2024. XXIV. évfolyam 2. szám**

**Tartalom:**

---

**Makrolid-rezisztens *Campylobacter* törzsek előfordulása, tekintettel a hazai izolátumokra**

**Szerző:** Tóth Szilárd, Pásztai Judit  
Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ,  
Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály,  
Bakteriológiai, Mikológiai és Parazitológiai Referencia Laboratóriumi Osztály,  
Vízzel és élelmiszerrel terjedő bakteriális megbetegedések munkacsoport

---

**2024**

---



**Kiadja:** Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ  
**A kiadó és a szerkesztőség székhelye:** 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.  
**Felelős kiadó:** Dr. Müller Cecília

**Alapító szerkesztő:**

Dr. Füzi Miklós  
Dr. Gacs Mária

**Felelős szerkesztő:**

Pásztai Judit  
Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály

**Szerkesztő:**

Dr. Áy Éva  
Erdősi Tímea  
Dr. Tóth Ákos

**Technikai szerkesztő:**

Adraveczi Lilla

**Olvasó szerkesztő:**

Dr. Dencs Ágnes  
Prof. Dr. Pál Tibor

ISSN 2063-9813 (Online)



## **Makrolid-rezisztens *Campylobacter* törzsek előfordulása, tekintettel a hazai izolátumokra**

**Szerző:** Tóth Szilárd, Pásztai Judit

Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ,

Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály,

Bakteriológiai, Mikológiai és Parazitológiai Referencia Laboratóriumi Osztály,

„Vízrel és élelmiszerrel terjedő bakteriális megbetegedések” munkacsoport

### Tartalomjegyzék

<b>Bevezetés</b> .....	3
<b>A campylobacterek általános jellemzői, előfordulásuk</b> .....	3
<b>A campylobacterek antibiotikum-érzékenysége, antibiotikum rezisztencia- mechanizmusai</b> .....	6
<b>Humán-eredetű campylobacter törzsek antibiotikum-rezisztencia arányai</b> .....	7
<b>Állati eredetű Campylobacter törzsek antibiotikum-rezisztenciái</b> .....	11
<b>Magyarországi adatok</b> .....	14
<b>Hazai izolálású, makrolid-rezisztens campylobacter törzsek előfordulása</b> .....	15
<b>Esetleírás</b> .....	15
<b>Összefoglalás</b> .....	17
<b>Irodalomjegyzék</b> .....	19

## Bevezetés

Az *Epsilonproteobacteria* osztály, *Campylobacterales* rendje, *Campylobacteraceae* családjába tartozó *Campylobacter* nemzetségnek jelenleg 24 elfogadott faja és 10 alfaja közül a humán és állati megbetegedéseket leggyakrabban a *C. jejuni* ssp. *jejuni*, a *C. coli*, *C. lari*, a *C. fetus* ssp. *fetus*, a *C. hyointestinalis* ssp. *hyointestinalis*, a *C. upsaliensis* és a *C. lanienae* okozza. Állatoknál a tünetmentes baktériumhordozás sem ritka.

A kórokozóval szennyezett élelmiszer, vagy állat okozta fertőzések általában maguktól gyógyulnak, antibiotikum terápiára ritkán van szükség. A baktérium tenyésztése viszonylag idő- és eszközigényes, ezért sajnálatos módon a területi mikrobiológiai laboratóriumokban gyakran nem készül faj- és antibiotikum érzékenység meghatározás.

Közleményünkben a nemzetközi surveillance adatok (ECDC/EFSA éves jelentések), nemzetközi szakirodalomból, és az OSZIR hazai Fertőzőbeteg jelentő alrendszeréből összegyűjtött adatok bemutatását tűztük ki célul. A campylobacterek okozta humán esetek bejelentése, és a megbetegedettek járványügyi vizsgálata hazánkban 1998. január 1. óta kötelező.

Az áttekintés aktualitását az adja, hogy ugyan a campylobacter okozta megbetegedések terápiájában a Magyarországon (igen ritkán) alkalmazott antibiotikumok (makrolidok, fluorokinolonok) az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok alapján eddig még hatékonynak bizonyultak, 2023-ban két beteg esetében erythromycin rezisztens törzset azonosítottunk.

Mivel a makrolid-rezisztencia elsősorban sertés eredetű *C. coli* törzseknél fordul elő, ezért a hazai fajmeghatározási adatok is összefoglalásra kerültek.

Cikkünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy annak ellenére, hogy a *Campylobacter* fajok okozta megbetegedések általában önkorlátozó, az éves megbetegedések száma, járványügyi jelentősége (élelmiszer eredetű járványok), és az esetek egy részében a fertőzés következtében kialakuló súlyos tünetegyüttesek miatt több és mélyebb laboratóriumi vizsgálatra és a surveillance megerősítésére van szükség a hazai helyzet jobb megismeréséhez. Ennek érdekében ezúton is kérjük a hazai mikrobiológiai laboratóriumok együttműködését.

## A campylobacterek általános jellemzői, előfordulásuk

A baktériumsejtek 1,5-5 µm hosszúságú, vékony, csavart, Gram szerint negatívan festődő pálcák, amelyek poláris csillókkal rendelkeznek. Jellemző tulajdonságuk, az aerob módon nem, csak mikroaerofil környezetben történő - többségüknél 42 °C-on is megfigyelhető - szaporodási képesség („*termotoleráns campylobacterek*”). A biokémiai jellemzőket az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. A fontosabb, humán- és állatpatogén *Campylobacter* fajok biokémiai jellemzői (Kálmán és mtsai., 2000).

	<i>C. jejuni</i> ssp. <i>jejuni</i>	<i>C. jejuni</i> ssp. <i>doylei</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. lari</i>	<i>C. upsaliensis</i>	<i>C. hyointestinalis</i> ssp. <i>hyointestinalis</i>	<i>C. fetus</i> ssp. <i>fetus</i>
kataláz	<i>d<sup>a</sup></i>	+	+	+	-	+	+
oxidáz	+	+	+	+	+	+	+
ureáz	-	-	-	<i>d</i>	-	-	-
hippurát	+	+	-	-	-	-	-
indoxyl-acetát	+	+	+	-	+	-	-
aerob szaporodás, 37 °C	-	-	-	-	-	-	-
mikroaerofil szaporodás, 37 °C	+	+	+	+	+	+	+
mikroaerofil szaporodás, 42 °C	+	-	+	+	<i>d<sup>c</sup></i>	+	+
cefoperazon-rezisztencia	+	(-) <sup><i>b</i></sup>	+	+	(-)	(-)	+
cefalotin-rezisztencia	+	-	+	+	(-)	(-)	-

*d<sup>a</sup>*: változó eredményű reakció;

(-)<sup>*b*</sup>: csak a törzsek ~10(-20)%-a mutat rezisztenciát,

*d<sup>c</sup>*: amennyiben a *Campylobacter* okozta fertőzés tünetei állnak fenn, és a klasszikus – 42 °C-on, 48 órán át tartó mikroaerofil környezetben történő – tenyésztés negatív eredménnyel zárul, továbbra is felvetődhet a *C. jejuni* ssp. *doylei*, ill. a *C. upsaliensis* fajok esetleges jelenlétének gyanúja.

Mivel a *C. jejuni* ssp. *doylei*, és a *C. upsaliensis* törzsek egy része 42 °C-on szaporodni nem képesek, valamint a *C. upsaliensis* fajra a szokásos *Campylobacter*-szelektív lemeztáptalajok cefalosporin-koncentrációja (a leggyakrabban alkalmazott CCDA-lemez esetén 32 mg/L cefoperazon) gátló hatással bír, ezen két faj jelenlétének gyanúja esetén a vizsgálathoz ajánlott alacsonyabb cefalosporin-tartalmú táptalaj (pl. Aspinall-féle C.A.T. lemez, 8 mg/L cefoperazon-tartalommal), valamint csökkentett tenyésztési hőmérséklet – 37 °C, 48 óra – alkalmazása (Aspinall és mtsai., 1993; Parker és mtsai., 2007).

Hazánkban az első humán *Campylobacter* törzset Kálmán és mtsai. (Csongrád megyei KÖJÁL), ill. Ádám és mtsai. (OKI, Budapest), később csirkehúsból Marjai és mtsai. (Csongrád megyei KÖJÁL) izolálták (Kálmán és mtsai., 1982; Marjai és mtsai., 1982).

A campylobacterek, mint élelmiszerek közvetítette, zoonotikus patogén kórokozók elsősorban nyers-, illetve nem megfelelően hőkezelt csirke vagy egyéb vágóállatok (sertés, marha és birka) húsának fogyasztása révén, valamint szennyezett élelmiszerek és ivóvíz, pasztörizálatlan, nyers tej, illetve állatkontaktus (háziállatok is) által okoznak – jellemzően enterális tünetekkel járó – megbetegedést (Kist, 2002). A fertőzések kialakulásában jelentős szerep tulajdonítható a konyhai eszközöknek, felületeknek, a konyhai törlőruháknak, valamint a mosogatószivacsoknak is, ezek esetén a kórokozók előfordulásának valószínűsége esetenként igen magas, 8-55% értékű (Møretro és mtsai, 2021). A hazánkban végzett felmérővizsgálat során konyhai vágódeszkák felületén 23%-ban találtak campylobacterekkel történt szennyezettséget.

Az izolátumok tipizálása régebben a hőstabil antigénjeik vizsgálatán alapult (Varga és Fodor, 1998), melyek között a humán, hasmenéses tüneteket mutató betegekből származó *C. jejuni* törzsek esetén Magyarországon a 2-es és a 8-as szerocsoport dominanciája volt kimutatható. Az általuk okozott fertőzések leginkább (~50%) az 5 évnél fiatalabb életkorú gyermekeknél fordulnak elő. Az infekciók szezonálisára jellemző a kora-közép nyári – az év ~24. hete – esethalmozódás (Lake és mtsai., 2019).

Az akut, gyulladással-típusú hasmenéssel, lázzal és hasi fájdalommal járó gastroenteritis önkorlátozó, az esetek jelentős részében, antibiotikus terápia nélkül gyógyul. A lappangási időt (1-7 nap) követően a hasmenés általában 2-10 napig tart. A fertőzés hatására ritkán – mintegy minden ezredik esetben – súlyos, extraintesztinális megjelenésű, bénulással járó, ún. Guillain-Barré- (GBS), illetve Miller-Fisher-szindróma (MFS), valamint reaktív arthritis (Reiter-szindróma) is kialakulhat.

Amennyiben súlyosabb tünetek alakulnak ki, esetleg kórházi ápolásra van szükség (az esetek mintegy 17-25%-ában), antibiotikum terápia is szükségessé válhat. Mivel a *C. jejuni* és a *C. coli* a trimetoprimmal és a beta-laktámokkal szemben – ideértve a legtöbb cephalosporint is –, természetes rezisztenciával rendelkezik, az alkalmazott hatóanyagok elsősorban makrolid-típusú szerek, de a fluorokinolonok (mint széles spektrumú, enterális patogénekre jól ható antibiotikumok) is gyakran alkalmazásra kerülnek. Ha a makrolidok és a fluorokinolonok a kezelés során hatástalannak bizonyulnak, a terápiában leginkább aminoglikozidok (gentamicin, esetleg streptomycin) alkalmazására kerülhet sor.

Mivel a campylobacterek ubiquiter baktériumok, az általuk okozott megbetegedések általában sporadikusak, vagy sporadikusnak tűnnek. Nagyobb esetszámú, tömeges megbetegedéseket leggyakrabban közforgalomba került, nyers, vagy nem megfelelően hőkezelt élelmiszer közvetíti. A nagyobb esetszámú, vagy tömeges megbetegedés járványügyi felderítése főként statisztikai módszerekre támaszkodik, mivel a *Campylobacter* spp. magas szintű variabilitása korlátozza a tipizálási módszerek alkalmazhatóságát a napi gyakorlatban, így a fertőzőforrás felkutatása gyakran nehézségekbe ütközik. Ez szintén igaz a hazai, nem járványos előfordulású, a hőstabil (sejtfal)antigén alapján nem tipizálható (NT) *C. jejuni* izolátumokra is (Sonnevend és Pál, 2006).

A vágóállatok *Campylobacter* fertőzöttsége mind állat-, mind humánegészségügyi szempontból kiemelt jelentőségű. Schweitzer és mtsai. 2011-ben megjelent közleményükben foglalták össze az addig rendelkezésre álló adatokat, mely alátámasztja, hogy sertésállományban a *Campylobacter* spp. előfordulási gyakorisága alacsonyabb, mint a szárnyasok állományában, viszont ezen belül a *C. coli* aránya magasabb százalékot mutat (Schweitzer és mtsai. 2011). A brojlercsirkékből hazánkban is szinte kizárólag *C. jejuni* faj izolálható, ezen baromfik között a *C. coli* előfordulása elhanyagolható (Damjanova és mtsai., 2011). Az eredményeket a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat. Hazai állatfajok *Campylobacter* spp. pozitívitása, és azok fajok szerinti megoszlása, 2008/2009-ben (Schweitzer és mtsai. 2011)

állatfaj	<i>Campylobacter</i> spp. pozitívitás (%)	Az izolált <i>Campylobacter</i> fajok megoszlása (%)				
		<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. lanienae</i>	<i>C. hyointestinalis</i> ssp. <i>hyointestinalis</i>	<i>C. hyointestinalis</i> ssp. <i>lawsonii</i>
szárnyas	60,1	55,0	48,8	0	0	0
sertés	43,3	5,3	75,0	20,7	0,5	0,5
marha	6,7	77,8	27,8	0	0	0

Cecchi és munkatársainak vizsgálatai szerint a házisertéshez hasonlóan a vaddisznók (*Sus scrofa*) esetén legnagyobb számban szintén a *C. coli*, a *C. jejuni*, a *C. lari*, valamint a *C. lanienae* fajok izolálhatók, amelyek között gyakran mutathatók ki multirezisztens törzsek is (Cecchi és mtsai, 2022).

## A campylobacterek antibiotikum-érzékenysége, antibiotikum rezisztencia-mechanizmusai

A *Campylobacter* fajok ma már azon csoport tagjai, amelyek elsősorban a fluorokinolon-rezisztenciájukon alapulóan jelentős antibiotikum-rezisztenciával is rendelkeznek, ezért a WHO a magas prioritású patogének közé sorolta őket.

A campylobacterek okozta enterális megbetegedések terápiája során jelenleg elsődlegesen választandó, makrolid-típusú antibiotikumok a baktériumok riboszómáiban, a fehérjeszintézisben szerepet játszó 50S riboszómális alegység P-helyéhez reverzibilisen kötődve hoznak létre konformációs változást, amely az mRNS-ről szintetizálódó peptidlánc elongációjának megakadást eredményezi.

A makrolid-rezisztencia hátterében leggyakrabban a 23S rRNS gén alléljében létrejövő báziscsere áll: *C. coli* esetén, ha a változás a 23S rRNS ún. V doménje peptidil-transzferáz régiójának 2074 és 2075 pozíciójában történik, akkor az a törzsekben magas szintű (MIC>128 mg/L) makrolid-rezisztenciát eredményez. A kromoszómálisan kódolt CmeABC

efflux rendszer is szerepet játszhat a makrolid rezisztencia kialakulásában. Önmagában ezen antibiotikumokkal szembeni klinikailag releváns rezisztencia csak az efflux pumpa túltermelése révén tud kialakulni. A kormoszómáisan kódolt rezisztencia mechanizmusok mellett egyre nagyobb problémát jelentenek a horizontálisan terjedő rezisztencia mechanizmusok, mint a multidrog rezisztencia szigeteken megtalálható *ermB* (erythromycin riboszóma-metiláz B), mely szintén magas szintű makrolid rezisztenciát tud kialakítani.

A 2014-ben, elsőként Kínában kimutatott erythromycin riboszóma-metiláz B enzimet kódoló *ermB* gén jelenléte látszik a rezisztencia terjedése szempontjából a legnagyobb veszélynek, és bár jelenleg leginkább (állati és humán eredetű) *C. coli* törzsek esetén azonosítható, ezen modifikáló enzimet kódoló gén *C. jejuni* törzsekben – mint az összes *Campylobacter* spp. okozta fertőzések ~80-90%-át kitevő fajban – való megjelenése a súlyos, és nagyobb számú esetek kezelési hatástalansága révén okozhat globális problémát (Bolinger és Kathariou, 2017).

A campylobacter törzsek kinolon-rezisztenciája és a bakteriális DNS giráz *gyrA* gén ún. QRDR (*Quinolone Resistance Determining Region*) régiójának Thr-86 pozíciójában létrejövő pontmutáció között szoros korreláció mutatható ki – nalidixsav MIC=64-128 mg/L, ciprofloxacín MIC=16-64 mg/L –, mely pontmutáció meglétének igazolása diagnosztikai értékkel bír (Caldwell és mtsai., 2008, Sierra-Arguello és mtsai., 2016). Sonnevend és mtsai. (2011) megfigyelése szerint a campylobacterek által okozott fertőzések kórházi ápolásának szükségessége, a székletminták makroszkóposan is megfigyelhető vértartalma, valamint a törzsek *gyrA* génje 257C-T helyén jelentkező mutációja között korreláció mutatható ki.

A nemzetközi adatokat figyelembe véve az aminoglikozidok közé tartozó gentamicinnel szemben – elsősorban az európai, humán eredetű – a campylobacterek között, jelenleg még többnyire alacsony a rezisztens törzsek aránya, így az MDR (tehát mindhárom vizsgált antibiotikum-csoporttal szemben rezisztencia mechanizmussal rendelkező törzsek) okozta fertőzések kezelésében is felhasználható.

## **Humán-eredetű campylobacter törzsek antibiotikum-rezisztencia arányai**

Az emberi megbetegedésekből származó *Campylobacter* izolátumok között világviszonylatban a 2010-es évektől tapasztalható emelkedő tendencia a rezisztencia arányokban, a kínai eredetű törzseknél pedig kiugró, nagyobb, mint 60%-os rezisztenciát mutatnak a törzsek makrolidokkal, ill. aminoglikozidokkal szemben, a tetracyclineket és fluorokinolonokat tekintve a rezisztencia már majdnem 100%-os (3. táblázat).



3. táblázat. Humán eredetű *Campylobacter* izolátumok antibiotikum-rezisztenciája (Bolinger és Kathariou, 2017; Sáenz és mtsai., 2000; Gao és mtsai.)

Ország, év	Faj	Erytromycin	Azitromycin	Ciprofloxacin	Florfenicol	Tetracyclin	Gentamicin	MDR <sup>b</sup>
		rezisztencia arány (%)						
USA, 2005	<i>C. jejuni</i>	. <sup>a</sup>	.	21,60	.	.	.	.
	<i>C. coli</i>	.	.	24,50	.	.	.	.
USA, 2011	<i>C. jejuni</i>	.	.	.	.	.	.	.
	<i>C. coli</i>	2,7	.	.	.	.	.	.
USA, 2014	<i>C. jejuni</i>	.	.	26,70	.	.	.	.
	<i>C. coli</i>	10,3	.	35,60	.	.	.	.
Kína, 2012-16	<i>C. jejuni</i>	1,69	2,11	94,51	6,33	86,92	3,80	.
	<i>C. coli</i>	57,14	50,00	100	7,14	89,29	42,86	.
Kína, 2019	<i>C. jejuni</i>	1,56	4,69	98,44	11,72	91,41	6,25	74,57 <sup>c</sup>
	<i>C. coli</i>	64,58	66,67	100	22,92	95,83	60,42	98,46 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: nem található adat;

<sup>b</sup>: multidrog rezisztencia;

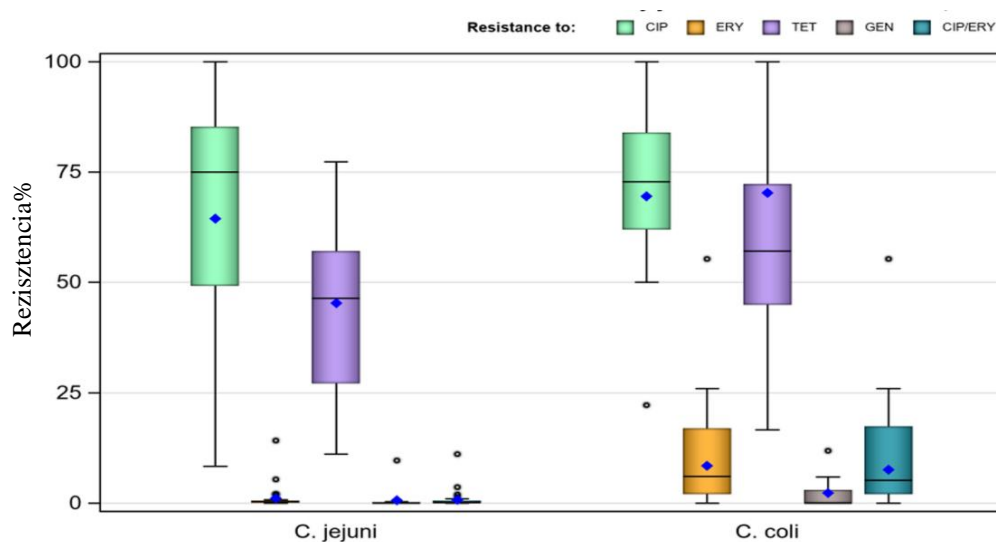
<sup>c</sup>: a kínai *C. jejuni* izolátumok esetén az azythromycin-ciprofloxacin-erythromycin-tetracyclin-nalidixsav-clindamycin (43,75%), valamint az azythromycin-ciprofloxacin-erythromycin-gentamicin-tetracyclin-nalidixsav-clindamycin (25%), míg *C. coli* esetén az azythromycin-ciprofloxacin-erythromycin-gentamicin-tetracyclin-nalidixsav-clindamycin (50%) antibiotikumokkal szemben egyaránt jelentkező rezisztencia kombinációk voltak a leggyakoribbak.

Fluorokinolonokkal, tetracyclinekkel az utóbbi években egyre több izolátum esetén tapasztalható igen magas szintű rezisztencia arány, ezen szerekekkel szemben világviszonylatban a törzsek 50-90%-a rezisztens a WHO közleménye szerint (lásd WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed 27 February 2017).

A humán megbetegedésekből izolált fluorokinolon rezisztens törzsek számának jelentős emelkedésében valószínűsíthetően szerepet játszott a baromfiiparban 2005 óta bevezetésre került, kinolon-típusú enrofloxacin antibiotikum használata miatt kialakuló keresztrezisztencia hatása is (US FDA, 2014). Ezen gyakorlat következménye jól megfigyelhető mind az európai országokból származó, mind az amerikai izolátumoknál, de különösen szembetűnő a kínai, humán-eredetű *Campylobacter* törzsek esetén (3. táblázat).

2013-ban az amerikai CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*) a makrolid- és fluorokinolon -rezisztens campylobactereket felvette a humán közegészségre súlyos antibiotikum rezisztencia-fenyegetést jelentő veszélyek listájára (Bolinger és Kathariou, 2017).

1. ábra. *C. jejuni* és *C. coli* törzsek antibiotikum rezisztencia aránya az EU országokban (2021) Forrás: (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7867>)\*



Horizontal line represents the median; blue diamond: resistance at reporting MS group level (see Table below). Only countries reporting  $\geq 10$  isolates per species are included in the graph.

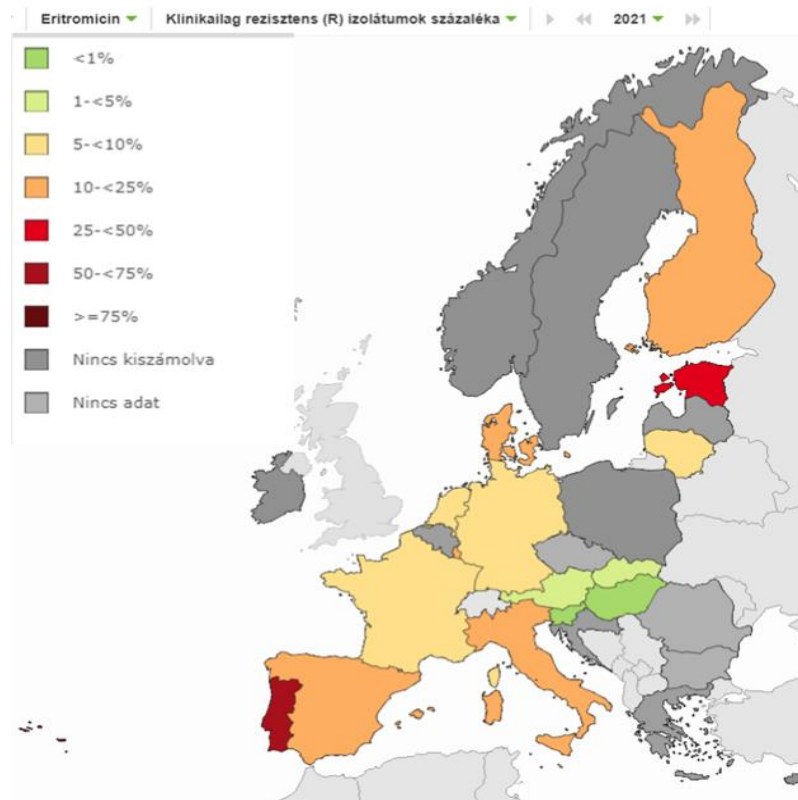
EU total	Ciprofloxacin (CIP)		Erythromycin (ERY)		Tetracycline (TCY)		Gentamicin (GEN)		Combined CIP/ERY	
	N	% Res (n)	N	% Res (n)	N	% Res (n)	N	% Res (n)	N	% Res (n)
	<i>C. jejuni</i> (22 MSs)	15,557	64.5	15,576	1.1	14,334	45.3	9,301	0.7	15,477
<i>C. coli</i> (20 MSs)	2,066	69.6	2,065	8.5	1,972	70.3	1,440	2.4	2,058	7.6

\*: A vízszintes vonal a középértéket, a kék négyszögek az országok által jelentett arányszámokat jelzik. A kiugró és az extrém kiugró értékeket fekete pont jelöli.

A boxplot diagram grafikus összegzési módszer, az egyes adatok elhelyezkedését mutatja. Az interkvartilis (negyedelőpontok) terjedelmét a doboz szemlélteti, amelyről leolvashatóak a medián és a kvartilisek is. A legnagyobb és a legkisebb értékek egy-egy talppal vannak ábrázolva. A doboz elhelyezkedése a teljes talphoz viszonyítva, illetve a medián helyzete a dobozon belül információt ad az adatok eloszlásáról.

A makrolid-rezisztencia, leggyakrabban az állati - elsősorban sertés - eredetű *C. coli* törzsek okozta humán fertőzések esetén mutatható ki. Az ECDC surveillance alapján egyes EU tagországokban növekedés, míg másokban a rezisztencia arány csökkenése figyelhető meg. A rendelkezésre álló adatok szerint ez a rezisztencia arány országonként jelentősen eltér (2. ábra).

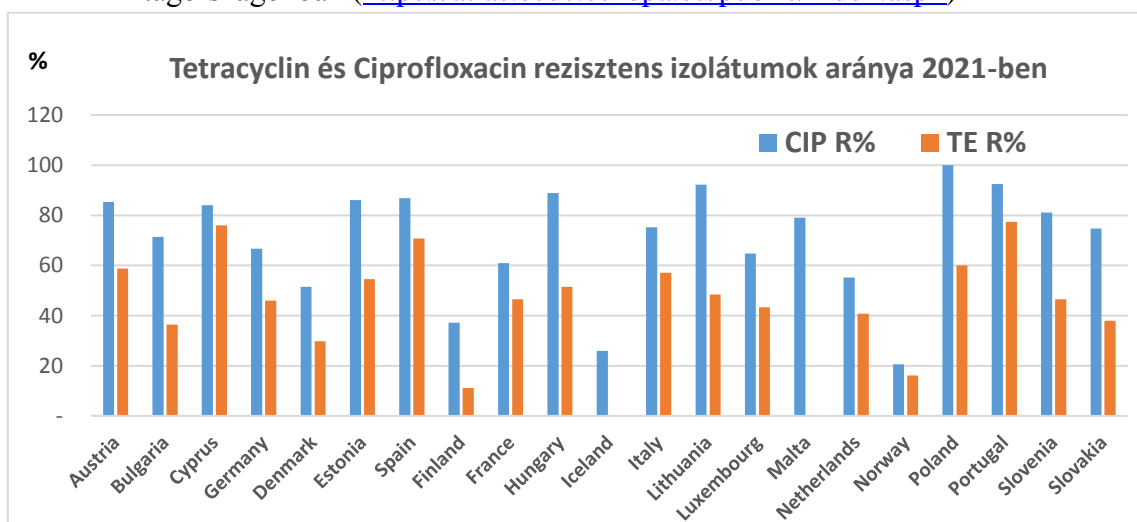
2. ábra. Erythromycin rezisztencia aránya *C. coli* izolátumokban 2021-ben, Európában (EU+EGT) (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>).



Hazai, publikus adatok csak a 2021-es évről érhetőek el, és bár a tetracyclin- és ciprofloxacinnal szemben igen kedvező, 0,01% a rezisztens törzsek aránya.

Az ECDC 2021-es, az országok jelentései alapján összesített adatait a ciprofloxacinnal és a tetracyclin rezisztencia viszonyokra vonatkozóan a 3. ábra mutatja.

3. ábra. *C. jejuni* tetracyclin és ciprofloxacinnal szembeni rezisztencia arányának alakulása az EU+EGT tagországokban (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>)



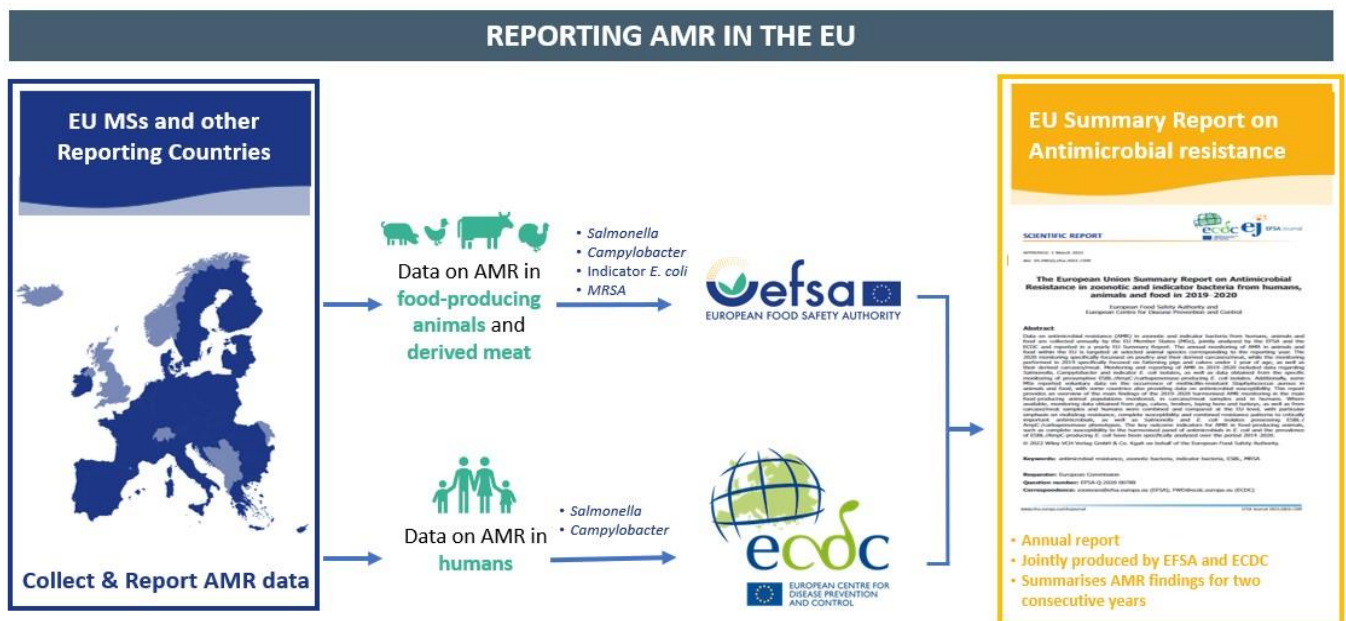
## Állati eredetű *Campylobacter* törzsek antibiotikum-rezisztenciái

Az Egyesült Nemzetek Élelmezésügyi és Mezőgazdasági Szervezetével (FAO), az Állategészségügyi Világszervezettel (OIE) és az Utrechti Egyetem WHO Együttműködési Központjával együttműködve a WHO 2012-ben tette közzé a campylobacteriosis globális jelentését.

Az Európai Bizottság 2017. június 29-én elfogadta az AMR elleni európai “*Egy egészség; One Health*” cselekvési tervet, melynek három fő pillére: a kutatás, a fejlesztés és az innováció fellendítése, valamint egy globális cselekvési terv kialakítása.

A 2014. január 1-jétől 2020. decemberéig érvényben lévő 2013/652/EU Bizottsági végrehajtási határozat értelmében kötelező az AMR adatok jelentése többek között a *Salmonella spp.*, a *C. jejuni* és a kommenzális *E. coli* törzsek körében. A cél az volt, hogy AMR-adatokat gyűjtsenek, amelyek kombinálhatók az antimikrobiális hatásokkal kapcsolatos adatokkal (4. ábra).

4. ábra. Antibiotikum érzékenységi adatok gyűjtésétől az elemzésig az EU-ban.  
(<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/antimicrobial-resistance>)



A rendelkezésre álló, állatokból (sertésekből, borjakból, brojlerekből, tojtyúkocokból és pulykákból, valamint húsmintákból) és a humán mintákból nyert monitoring adatokat uniós szinten egyesítették és összehasonlították, különös tekintettel az antibiotikum rezisztenciára a multidrog rezisztenciára és a kombinált rezisztencia mintázatokra.

2020-ban a *C. jejuni* izolátumok között előforduló AMR rutinszerű monitorozása során 27 tagállam és három EGT tagállam között adatokat a brojlerekről, kilenc tagállam és két nem tagállam pedig a húzópulykákról. Néhány *C. coli* rezisztenciára vonatkozó adatot szintén önkéntes alapon közöltek.

Az EFSA éves jelentéseiből, valamint nemzetközi közleményekből szerzett információk szerint ismeretes, hogy napjainkban már mind a nyugat-európai-, mind a távol-keleti országokban kimutatható a sertésekből izolált, *C. coli* törzsek között igen magas rezisztencia arányok mutathatók ki. A makrolidok vonatkozásában akár 40-60%-ot, fluorokinolonok, és tetracyclinek esetén pedig a 80%-ot is meghaladja a rezisztens törzsek aránya, és ez jelentős aggodalomra ad okot (4. táblázat, 5.a. és 5.b. ábra).

4. táblázat. Állati eredetű *Campylobacter* izolátumok antibiotikum-rezisztenciája (2017; Chavarrias és mtsai., 2021; Choi és mtsai., 2021. alapján)

Ország, év	Az izolátum eredete: állatfaj, ill. baktériumfaj		Erythromycin	Azítromycin	Ciprofloxacín	Tetracyclin	Gentamicin	Streptomycin	MDR <sup>d</sup>
Korea, 2007	sertés		46,5	. <sup>c</sup>	.	.	.	.	.
Korea, 2010-18	sertés		39,2	39,7	88,8	78,4	12,9	.	83,8
	baromfi		16,3	15,8	98,8	80,9	21,7	.	83,1
Kína, 2011	sertés	<i>C. c.</i> <sup>a</sup>	37,9-54,7 <sup>b</sup>	.	.	.	.	.	.
USA, 2011	baromfi		5,2	.	.	.	.	.	.
USA, 2014	baromfi		11,4	.	.	.	.	.	.

<sup>a</sup>: *C. j.*: *Campylobacter jejuni*, *C. c.*: *Campylobacter coli*;

<sup>b</sup>: több állatfarm adatai;

<sup>c</sup>: nem található adat;

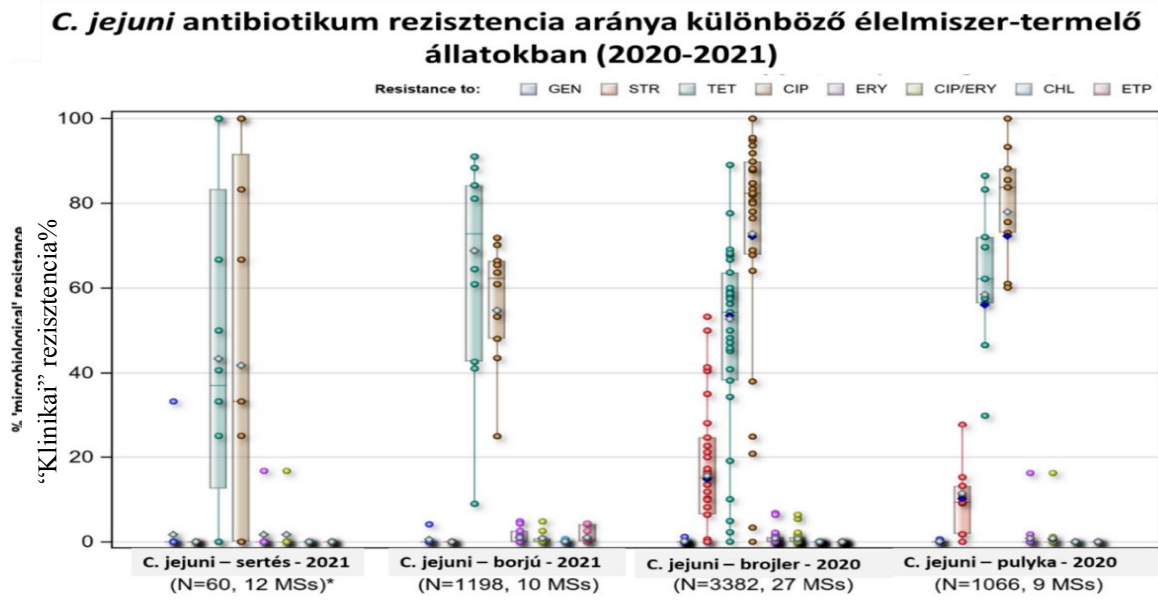
<sup>d</sup>: multidrog rezisztencia, a koreai csirke- és sertés-eredetű törzsek esetén a leggyakoribb MDR kombináció a ciprofloxacín-nalidixsav-tetracyclin volt (Choi és mtsai., 2021).



5. ábra. Az EFSA utolsó, 2021-re vonatkozó összefoglalója a vágóállatokból izolált *C. jejuni* és *C. coli* törzsek antibiotikum rezisztencia eredményekről (5.a. és 5.b. ábrák).

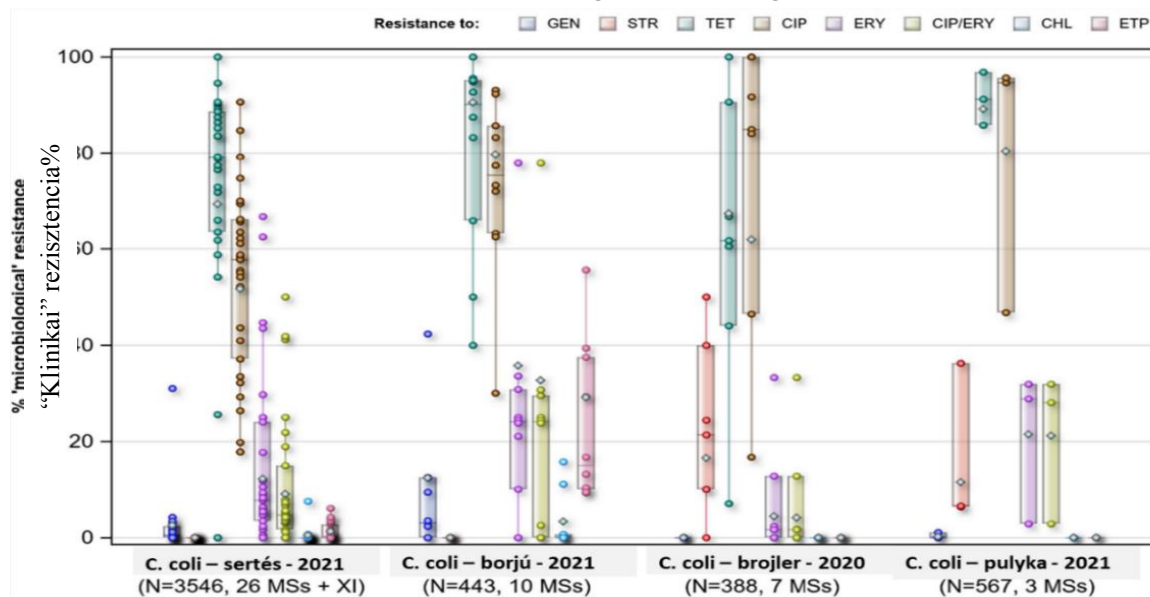
(<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7867>)

5a. ábra. Vágóállatokból izolált *C. jejuni* törzsek antibiotikum rezisztencia eredmények



5b. ábra Vágóállatokból izolált *C. coli* törzsek antibiotikum rezisztencia eredmények

***C. coli* antibiotikum rezisztencia aránya különböző élelmiszer-termelő állatokban (2020-2021)**



Összességében a humán és állati eredetű *C. jejuni* és *C. coli* izolátumok vizsgálatából származó, 2020–2021-ben nyert adatok magas vagy rendkívül magas szintű rezisztenciát mutattak a fluorokinolonokkal szemben. Az EU tagországaiban 2021-ben a humán *C. jejuni* és *C. coli* izolátumok ciprofloxacinnal szembeni magas és rendkívül magas rezisztencia arányát (MIC: >256 mg/L) figyelték meg, az arány 22,2% és 100% között volt. Nagyon magas rezisztenciaszintet figyeltek meg a ciprofloxacinnal szemben vágóállatokból származó izolátumokban (41,7%-80,4%) is. A ciprofloxacinnal szembeni rezisztencia szintje magasabb volt a *C. coli* izolátumok körében, mint a *C. jejuni* esetében, a legalacsonyabb szintet pedig mindkét species esetében a hízósertésekből származó izolátumokban figyelték meg (41,7%, illetve 51,7%).

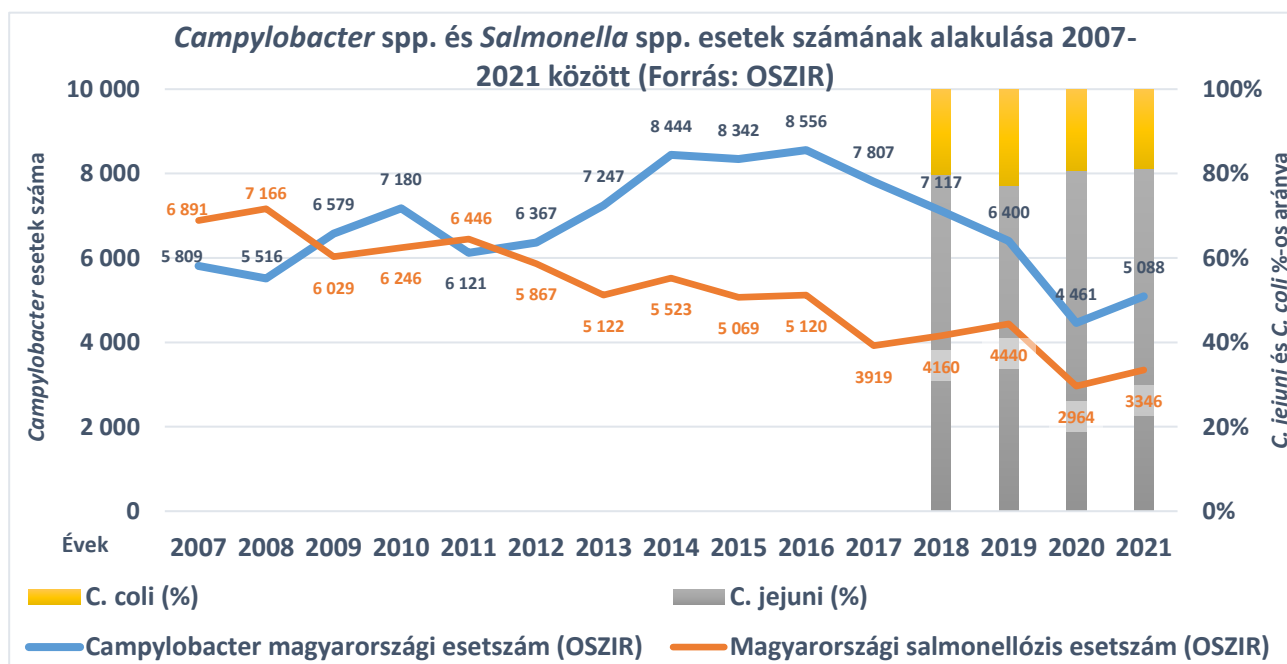
A tetracyclinnel szembeni rezisztencia szintje a magastól a rendkívül magasig (43,3–90,5%) változott a vágóállatokban, magas volt a *C. jejuni* és rendkívül magas a humán eredetű *C. coli* izolátumokban is.

Az erithromycinnel szembeni rezisztencia arány humán eredetű *C. jejuni* izolátumokból (1,1%) és állatokból (0,8%-1,7%) egyaránt alacsony szintű volt. Ugyanakkor magasabb szintű rezisztenciát figyeltek meg a humán (8,5%) és állati eredetű (4,4%-35,7%) *C. coli* izolátumok között.

## Magyarországi adatok

A hazai, humán eredetű *Campylobacter* izolátumok évenkénti előfordulását és a fajok megoszlását a 6. ábra szemlélteti.

6. ábra. *Campylobacter* spp. és *Salmonella* spp. esetek számának alakulása 2007-2021, és a *Campylobacter* fajok megoszlása 2018-2021 között



Az utóbbi 15 évben jelentős változások következtek be a hazai *Campylobacter* fajok okozta megbetegedések tekintetében. 2007 és 2016 között emelkedő trend volt megfigyelhető, az izolált törzsek száma 2010-re már jelentősen meghaladta a *Salmonella* szerovariánsok okozta megbetegedések számát, így a leggyakoribb bakteriális enterális fertőző betegséggé vált (kivéve a 2011-es évet). 2016 óta csökkenő trend tapasztalható hasonlóan a salmonellózis esetek számához, de túlsúlyra a *Salmonella* szerovariánsokhoz képest állandósult.

Csupán 2018 óta rendelkezünk a *Campylobacter* izolátumok species megoszlási adataival, ez alapján a *C. coli* vs. *C. jejuni* 1:5 arányt mutat (6. ábra).

## Hazai izolálású, makrolid-rezisztens campylobacter törzsek előfordulása

A hazai, humán törzsek makrolidokkal, fluorokinolonokkal, valamint tetracyclinekkel szembeni rezisztenciájára – bár a humán, klinikai izolátumok esetén a rezisztencia kép meghatározása kötelező – nagyon kevés (publikált) adat áll rendelkezésre, amelynek az oka részben az eltérő metodikai, részben az adatközlési hiányosságok.

A magyarországi publikált adatok, kisszámú törzs vizsgálatán alapulva a 2021-es évre vonatkozóan állnak rendelkezésre, így az abban közölt adatok korlátozottan vehetők figyelembe, mindazonáltal hasonlóságot mutatnak néhány, hazánkkal szomszédos ország adataival.

2021-ben az NNGYK-ban vizsgált 137 izolátum (*C. jejuni* és *C. coli* törzsek) antibiotikum-érzékenységi vizsgálata alapján a törzsek 83,9%-a ciprofloxacinnal, 48,9%-a tetracyclin rezisztensnek bizonyult, erythromycinnel szemben a törzsek 7%-os rezisztencia arányt mutattak, és egyben ciprofloxacinnal rezisztensek is voltak.

Az utóbbi tizenöt évben saját vizsgálati anyagunkban az erythromycin rezisztens törzsek előfordulása rendkívül ritka volt. Az NNGYK és jogelődjei, Vízzel és élelmiszerrel terjedő bakteriális megbetegedések Nemzeti Referencia Laboratóriumában 2005 és 2023 között humán székletből csupán 25 esetben került kimutatásra makrolid-rezisztens *Campylobacter* spp. törzs, amelyek közül 9 a *C. jejuni*, 5 a *C. coli* fajba tartozott, míg 11 esetben fajszerű azonosítás nem történt (az adatbázisban *Campylobacter* sp.-ként szerepel).

## Esetleírás

2023. júniusában egy hét eltéréssel két – egy 15 éves és egy 33 éves budapesti lakhelyű betegből izolált – *C. coli* törzs került beküldésre az NNGYK Referencia Laboratóriumába, amelyek az izoláló laboratóriumban korongdiffúziós módszerrel makrolid-rezisztensnek bizonyultak, ezért a beküldő társlaboratóriumok kérték az előzetes eredményük megerősítését.

A vizsgált törzsek tenyésztése aktívszenes-cefoperazonos dezoxikolát (CCDA) agarlemezen, mikroaerofil környezetben, 42 °C-on, 48 órás inkubációval, a törzsek fajszerű azonosságának megerősítése klasszikus biokémiai próbákkal, és MALDI-TOF készülékkel történt.



Az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok az EUCAST v13.1 verziója (Clinical breakpoints - breakpoints and guidance, January 2, 2023, [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)) alapján került kivitelezésre, Mastdiscs™ korongok, ill. a MIC-értékek Liofilchem gradiens MIC tesztek használatával történtek, lóvér-tartalmú Müller-Hinton agarlemezek. A vizsgálat eredményeit az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat. A 2023. júniusában makrolid-rezisztencia miatt megerősítésre az NNGYK Referencia laboratóriumába küldött *Campylobacter* törzsek jellemzői, antibiotikum-érzékenységük

A kitenyészett <i>Campylobacter</i> faj		Páciens 1	Páciens 2
		<i>C. coli</i>	<i>C. coli</i>
Antibiotikum-rezisztencia	Erythromycin*	<b>rezisztens</b> , MIC >256 mg/L	<b>rezisztens</b> , MIC >256 mg/L
	Azithromycin**	MIC = >256 mg/L	MIC = >256 mg/L
	Ciprofloxacin*	<b>rezisztens</b> , MIC = >32 mg/L	<b>rezisztens</b> , MIC = >32 mg/L
	Tetracyclin*	<b>rezisztens</b> , MIC = >256 mg/L	<b>rezisztens</b> , MIC = >256 mg/L
	Gentamicin**	MIC = 0,25 mg/L	MIC = 0,5 mg/L
	Amikacin**	MIC = 2 mg/L	MIC = 2 mg/L
	Tobramycin**	MIC = 2 mg/L	MIC = 4 mg/L
	Ampicillin**	MIC = >256 mg/L	MIC = 2 mg/L
	Amoxicillin/clavulansav**	MIC = >256 mg/L	MIC = 1 mg/L
	Sulfamethoxazol/ trimethoprim**	MIC = 2 mg/L	MIC = >256 mg/L

\*: Korong-diffúziós, és MIC-érték (minimális gátló koncentráció) meghatározási módszerrel történt a vizsgálat;

\*\* : Mivel a hatályos EUCAST (2023, v13.1) ajánlás korongdiffúziós módszerrel csak erythromycinre, ciprofloxacinra, és tetracyclinre tartalmaz É/R értékeket, ezen esetekben csak MIC-érték meghatározás történt.

A két izolátumot mikroaerofil környezetben tenyésztve, a szelektív táptalajlemezekon megfigyelhető telepképzési erélyük, és -morfológiájuk semmiben sem tért el sem egymástól, sem az elvárt jellemzőktől. Biokémiai aktivitásukban eltérés szintén nem volt tapasztalható: mindkét izolátum vékony, csavarulatos pálca sejtmorfológiájú, élénken mozgó baktériumsejtekből állt, amelyek kataláz, oxidáz és indoxyl-acetát pozitívitást igen, de hippurát-hidrolízist és ureáz-aktívitást nem mutattak. A MALDI-Biotyper Sirius rendszerrel történt fajszerű azonosítás szintén megerősítette a küldő laboratórium *C. coli* eredményeit.

Az antibiotikum-érzékenységi vizsgálat alapján megállapítható volt, hogy míg a két izolátum a makrolidok, a tetracyclin, és a fluorokinolonok tekintetében egyaránt rezisztenciát mutatott, addig a minimális gátló koncentrációk értékeiben az aminopenicillinek közé tartozó ampicillin, ill. aminopenicillin/β-laktamáz gátló szer kombinációja, és a para-amino-benzoésav (PABA) kompetitív antagonistája, folsav-bioszintézis gátló sulfamethoxazol/trimethoprim esetén már jelentős különbségek mutatkoztak (5. táblázat).

E két izolátum további vizsgálatának célja volt, a közöttük lévő összefüggés tisztázása, valamint az antibiotikum érzékenység/rezisztencia háttérében lévő genetikai sajátosságok megismerése, melyhez a törzsek teljesgenom-szekvenálását (WGS) az NNGYK szekvenáló-laboratóriumában végezték el.

Az eredmények alapján az antibiotikum rezisztencia genetikai háttérét a 6. táblázat foglalja össze (Mag T. 2023).

6. táblázat. CAMP4 és CAMP5 jelzésű *C. coli* izolátumok teljesgenom szekvenálási eredményei

Izolátum	Komplex típus (CT) - cgMLST SeqSphere	Antibiotikum	Antibiotikum-rezisztencia (fenotípus)	Genetikai háttér*
CAMP4	CT5356	ciprofloxacin	R	<i>gyrA_2</i> (p.T86I)
		gentamicin	E	-
		tetracycline	R	<i>tet(O)</i> ( <i>tet(O)</i> :M18896)
		erythromycin	R	23S;;23S;;Izel (g.2075A>G)
		streptomycin	E	-
		ampicillin	R	<i>blaOXA-61</i> ( <i>blaOXA-61_AY587956</i> )
CAMP5	CT6900	ciprofloxacin	R	<i>gyrA_2</i> (p.T86I)
		gentamicin	E	-
		tetracycline	R	<i>tet(O)</i> ( <i>tet(O)</i> :M20925), <i>tet(O)</i> ( <i>tet(O)</i> _M18896)
		erythromycin	R	23S;;23S;;ukws (g.2075A>G)
		streptomycin	E	-
		ampicillin	E	-

\* ResFinder software-4.4.3; ResFinder database

A CAMP4 és CAMP5 alléltávolsága 381, mely szerint nincs kapcsolat a két megbetegedés között. Mindkét törzs esetében a rezisztencia-kép genetikai háttére igazolható volt, a *gyrA*, és a 23S esetében a génekben pontmutáció is történt. A CAMP4 törzs ampicillin rezisztenciájának háttérében a *blaOXA-61* gén hordozása áll.

## Összefoglalás

Súlyosabb, *Campylobacter* okozta enterális fertőzések esetén, amikor antibiotikum terápia válik szükségessé, elsősorban makrolid-, ill. fluorokinolon-típusú szerek alkalmazására kerül sor. Az utóbbi évtizedben egyre gyakrabban tapasztalható terápiás sikertelenség ezen szerek alkalmazása mellett is, így a kezelés csak további, leginkább az aminoglikozid-típusú szerek alkalmazásával hozhat eredményt. Ezen antibiotikumok egyre gyakoribb alkalmazása

ugyanakkor magával hozta a campylobactereknek mind a makrolidokkal és kinolonokkal, mind az aminoglikozidokkal szembeni ellenálló képességének fokozódását.

Hazánkban és néhány szomszédos országban a humán megbetegedésekből izolált, makrolid-rezisztens törzsek aránya alacsony (1-5%), a déli- és nyugat-európai országokban valamint a távol-keleten azonban jelentős számban fordulnak elő (3-35%, ill. ~65%). Az EFSA éves jelentéseiből, valamint nemzetközi közleményekből ismeretes, hogy napjainkban már világszerte igen magas, a makrolid rezisztens *C. coli* törzsek aránya, ez elérheti akár 40-60%-ot is (*C. jejuni* a baromfiknál, a *C. coli* a sertésnél).

Mivel mind az állati-, mind a humán-eredetű törzsek között a *C. coli* fajra jellemző a magasabb arányú makrolid rezisztencia, elsősorban ezen faj okozta fertőzések esetén kell a makrolid típusú antibiotikumokat alkalmazó terápia sikertelenségére számítani, amelyet súlyosbít a törzsek - ma már magas arányú - fluorokinolon-rezisztenciája is.

A terápiásan alkalmazott antibiotikumokkal szembeni rezisztencia arányok jelentős változása (elsősorban növekedése) miatt mindenképpen szükségesek az izolátumok mind szélesebb körének antibiotikum rezisztencia vizsgálata és surveillance-a, valamint a rezisztencia gének pl. horizontális géntranszfer változásainak nyomonkövetése.

**Fenti adatokból adódóan, az NNGYK Referencia laboratóriuma ezúton is kéri a székletmintákat feldolgozó mikrobiológiai laboratóriumokat, hogy amennyiben *Campylobacter* törzset izolálnak, minden esetben végezzék el a fajszintű azonosítást (amennyiben erre nincs lehetőségük, küldjék tovább kompetens laboratóriumba), és az antibiotikum érzékenységi vizsgálatot az EUCAST által előírt ajánlások szerint.**

**Amennyiben makrolid-rezisztens *Campylobacter* törzset izolálnak, azt továbbítsák megerősítő és további (tipizáló) vizsgálatok céljára laboratóriumunknak, ezzel is segítve a Magyarországon cirkuláló/behurcolt baktériumtörzsek jellemzését és a surveillance megerősítését, amelyek az adatok pontosításához is hozzájárulnak.**

A szerzők ezúton mondanak köszönetet Göbhardter Dánielnek (NNGYK MRLF BMPLO, Egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések és antibiotikum rezisztencia Nemzeti Referencia Laboratóriuma) az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok végzéséhez nyújtott technikai segítségéért, és Dr. Mag Tündének a teljes genom vizsgálatok elvégzéséért.

## Irodalomjegyzék

Aspinall, ST, Wareing, DR, Hayward, PG, Hutchinson, DN. Selective medium for thermophilic campylobacters including *Campylobacter upsaliensis*. *J Clin Pathol*, 1993, 46(9):829-31.

Parker, CT, Miller, WG, Horn, ST, Lastovica, AJ. Common genomic features of *Campylobacter jejuni* subsp. *doylei* strains distinguish them from *C. jejuni* subsp. *jejuni*. *BMC Microbiology*, 2007, 7, 50.

Authority, E.F.S., Prevention, E.C.f.D., and Control, 2022. The European Union one health 2021 Zoonoses report. *EFSA Journal*, 20:e07666. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7666

Bolinger, H, Kathariou, S. The current state of macrolide resistance in *Campylobacter* spp.: Trends and impacts of resistance mechanisms. *Appl Environm Microbiol*, 2017; vol 83, iss 12 e00416-17.

Caldwell, DB, Wang, Y, Lin, J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents and Chemother*, 2008; 52, 3947–3954.

Cecchi, F, Fabbri, MC, Tinacci, L, Nuvoloni, R, Marotta, F, Marcantonio, LD, Cilia, G, Macchioni, F, Armani, A, Fratini, F, Pedonese, F. Genetic resistance to *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* in wild boar (*Sus scrofa* L.). *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali*, 2022; 33:407–417.

Chavarrias, VL, Ruiz, MU, Barcena, C, Olarra, A, Garcia, M, Saez, JL, de Frutos, C, Serrano, T, PerezI, I, Moreno, MA, Dominguez, L, Alvarez, J. Monitoring of antimicrobial resistance to aminoglycosides and macrolides in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* from healthy livestock in Spain (2002–2018). *Front Microbiol*, 2021; 12:689262. doi: 10.3389/fmicb.2021.689262

Choi, JH, Moon, DC, Mechesso, AF, Kang, HY, Kim, SJ, Song, HJ, Yoon SS, Lim, SK. Antimicrobial resistance profiles and macrolide resistance mechanisms of *Campylobacter coli* isolated from pigs and chickens. *Microorganisms*, 2021; 9, 1077. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051077>.

Damjanova, I, Jakab, M, Farkas, T, Mészáros, J, Galántai, Zs, Turcsányi, I, Bistyák, A, Juhász, A, Pászti, J, Kiss I, Kardos G. From farm to fork follow up of thermotolerant campylobacters throughout the broiler production chain and in human cases in a Hungarian county during a ten-months period. *Int J Food Microbiol*, 2011; 150(2-3):95-102.

Gao, F, Tu, L, Chen, M, Chen, H, Zhang, X, Zhuang, Y, Luo, J, Chen, M. Erythromycin resistance of clinical *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in Shanghai, China. *Front Microbiol*, 2023; 14:1145581. doi: 10.3389/fmicb.2023.1145581

Henczkó, J, 2023, *szóbeli közlés*, NNGYK Teljesgenom-szekvenáló (WGS) laboratórium.

Kálmán, M, Nagy, E, Kiss, I, Horváth, M. *Campylobacter jejuni* enteritis: Incidence, age distribution and clinical symptoms. *Acta Microbiol Acad Sci Hung*, 1982; 29, 217-9.

Kálmán, M, Szöllösi, E, Czermann, B, Zimányi, M, Szekeres, Sz. Milkborne *Campylobacter* infection in Hungary. *J Food Prot*, 2000; vol 63, no 10, 1426–1429.



Kist, M. Impact and management of *Campylobacter* in human medicine – European perspective. *Int J Infect Dis*, 2002; Suppl 3:3S44-7; discuss 3S47-8, 3S53-8

Lake, IR, Colon-Gonzalez, FJ, Takkinen, J, Rossi, M, Sudre, B, Dias, JG, Tavošchi, L, Joshi, A, Semenza, JC, Nichols, G. Exploring *Campylobacter* seasonality across Europe using The European Surveillance Systems (TESSy) 2008 to 2016. *Euro Surveill*, 2019; 24(13):1800028.

Marjai, E, Kováts, Z, Kajáry, I, Horváth, Z. *Campylobacter* contamination of slaughtered chickens. *Acta Microbiol Acad Sci Hung*, 1982; 29.

MØretrØ, T, Nguyen-The, C, Didier, P, Maître, I, Izsó, T, Kasza, Gy, Skuland, SE, Cardoso, MJ, Ferreira, VB, Teixeira, P, Borda, D, Dumitrascu, L, Neagu, C, Nicolau, AI, Anfruns-Estrada, E, Foden, M, Voysey, P, Langsrud, S. Consumer practices and prevalence of *Campylobacter*, *Salmonella* and norovirus in kitchen from six European countries. *Int J Food Microbiol*, 2021; 2:347:109172.

Portes, AB, Panzenhagen, P, Santos, AMP, Conte Junior, CA. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: a systematic review of South American isolates. *Antibiotics*, 2023; 12, 548. doi.org/10.3390/antibiotics12030548

Saenz, Y, Zarazaga, M, Lantero, M, Gastanares, J, Baquero, F, Torres, C. Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, foods, and humans in Spain in 1997–1998. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 267–271.

Schweitzer, N, Damjanova, I, Kaszanyitzky, É, Ursu, K, Samu, P, Tóth, ÁGy, Varga, J, Dán, Á. Molecular characterization of *Campylobacter lamienae* strains isolated from food-producing animals. *Foodborne Pathog Dis*, 2011; 8(5):615-21.

Schweitzer, N, Dan, A, Kaszanyitzky, E, Samu, P, Toth, AGY, Varga, J, Damjanova, I. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates of poultry, swine, and cattle origin collected from slaughterhouses in Hungary. *J Food Prot*, 2011; vol. 74, no. 6, 905–911.

Sierra-Arguello, YM, Perdoncini, G, Morgan, RB, Salle, CTP, Moraes, HLS, Gomes, MJP, Nascimento, VP. Fluoroquinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* isolated from broiler slaughterhouses in southern Brazil. *Avian Pathol*, 2016; 45:1, 66-72, DOI: 10.1080/03079457.2015.1120272.

Sonnevend, Á, Pál, T. Heterogeneity of non-serotypable *Campylobacter jejuni* isolates. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2006; 53(2):171-81.

Sonnevend, Á, Kovács, J, Pál, T, Akawi, N, Nagelkerke, N, Schneider, Gy. Lack of correlation between 257C-to-T mutation in the *gyrA* gene and clinical severity of *Campylobacter jejuni* infection in a region of high incidence of ciprofloxacin resistance. *Scand J Infect Dis*, 2011; 43(11-12):905-11.

Tacconelli, E, Magrini, N, Kahlmeter, G, Singh, N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *World Health Org*, 2017; 27, 318–327.

US FDA (US Food and Drug Administration): Withdrawal of enrofloxacin for poultry. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD. 2014. <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/RecallsWithdrawals/ucm042004.htm>

Varga, J, Fodor, L. Biochemical characteristics, serogroup distribution, antibiotic susceptibility and age-related significance of *Campylobacter* strains causing diarrhea in humans in Hungary. *Zentralbl Bakteriol*, 1998; 288(1):67-73.

Antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2010. *EFSA Journal* 2012; 10(3):2598.

Antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2012. *EFSA Journal* 2014; 12(3):3590.

Clinical breakpoints - breakpoints and guidance, January 2, 2023, [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)

The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014. *EFSA Journal* 2016; 14(2):4380.

The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. *EFSA Journal* 2018; 16(2):5182.

The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019. *EFSA Journal* 2021; 19(4):6490.

The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019/2020. *EFSA Journal* 2022; 20(3):7209, 198.

The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021 European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7867>)

WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed 27 February 2017 <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>