

2009. IX. évfolyam 1. szám

**Tartalom:**

**Nemzeti Mikrobiológiai Fókusz Pont**

Visontai Ildikó

Eredeti közlemény:

**A karbapenem rezisztens *Klebsiella pneumoniae***

**Irodalmi összefoglalás és az első hazai izolálások eredményei**

Tóth Ákos

Az MRSA Referens Laboratórium ajánlása:

**A methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus***

**glikopeptid érzékenységének vizsgálata**

Tóth Ákos és Gacs Mária

**Lyme-kór, mint bejelentendő fertőző megbetegedés**

Kienle Zsuzsa, Boros Katalin, Szilágyi Andrásné

Helyesbítő kiegészítés

A Mikrobiológiai Körlevél ezen számának megjelentetését a  
B I O M E D I C A Hungária Kft támogatta

Alapító szerkesztők: Dr. Füzi Miklós (PhD)  
Dr. Gacs Mária

Szerkesztő: Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő: Dr. Visontai Ildikó

Operatív szerkesztő: Tirczka Tamás  
Tóth Ákos

**A Mikrobiológiai Körlevelek az OEK honlapján  
<http://oek/oek.web> elérhetőek.**

## Nemzeti Mikrobiológiai Fókusz Pont Országos Epidemiológiai Központ

Visontai Ildikó

Az Európai Betegségmegelőző Központ együttműködése a közegészségügyi és klinikai mikrobiológiai laboratóriumokkal, célok, feladatok.

Az Európai Betegségmegelőző Központ (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) működését 2005. májusában kezdte meg, hogy azonosítsa, vizsgálja és információt szolgáltasson a jelenlegi vagy újonnan megjelenő fertőző betegségekkel kapcsolatos veszélyekről, s ezek megelőzéséről (SARS, pandemia, antimikrobiális rezisztencia, bioterrorizmus), alapvető kapacitások kiépítésével a surveillance, tudományos tanácsadás, felkészülés és válaszadási képesség biztosításával. (European Parliament and Council Regulation 851/2004 of 21 April 2004)

Az ECDC irányítási struktúrája az igazgatói kabinetre és négy műveleti egységre támaszkodik, s az egységek mindegyikében több munkatárs dolgozik az ECDC betegségekkel kapcsolatos feladatai egyikén.

### ECDC szervezet – matrix

#### Igazgatóság és az igazgatósági kabinet

Tudományos tanácsadás	Surveillance	Készültség és válaszadás	Egészségügyi kommunikáció
Influenza			
Antibiotikum rezisztencia			
Védőoltással megelőzhető fertőző betegségek			
HIV/AIDS és egyéb STD és vérrel terjedő fertőző betegségek			
Tuberkulózis			
Élelmiszer- és víz eredetű megbetegedések			
Vektor közvetített és egyéb, környezeti eredetű megbetegedések			

Az ECDC együttműködő partnerei azok az intézmények a tagországokban, amelyek független tudományos és technikai tanácsadást vagy akció kapacitást biztosítanak az emberi megbetegedések megelőzése és felügyelete területén. Az ECDC együttműködő partnereit a tagországok kormánya jelöli ki, tagjait az ECDC Igazgató Tanácsa állította össze 2007. decemberében. [http://ecdc.europa.eu/About\\_us/Key\\_Documents/Competent\\_bodies\\_20dec07.pdf](http://ecdc.europa.eu/About_us/Key_Documents/Competent_bodies_20dec07.pdf)

Az ECDC magyarországi kompetens intézete az Országos Epidemiológiai Központ, a tbc vonatkozásában az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet.

Az ECDC a fertőző betegségek hatékony surveillance-ának azaz felügyeletének a koordinációs központja EU szinten, ugyanakkor nincsenek laboratóriumi és nem is tervezi, hogy saját laboratóriumi kapacitást épít ki. Az EU-szintű felügyelet alá tartozó betegségeket elsősorban országos, regionális vagy akár helyi szintű laboratóriumokban diagnosztizálják. Az ECDC feladatainak fontos részét képezi, hogy az EU tagországaiban található mikrobiológiai laboratóriumokkal folytatott együttműködésre építsen célkitűzéseinek megvalósításához. Ehhez elengedhetetlen a mikrobiológiai laboratóriumok alapvető feladatainak megfeleltetése az ECDC alapvető feladataival, melyek az alábbiak:

- szoros együttműködés a tagországok és az EU testületeivel, surveillance tevékenység,
- kommunikáció
- felkészülés tervezése,
- válaszadás egy újonnan fellépő vagy más egyéb, különösen jelentős fenyegetettség esetére,
- kockázatok meghatározása és vizsgálata,
- képzés,
- tudományos tanácsadás – vélemény és módszertani útmutató.

**Az ECDC stratégiai tervében meghatározta azokat az általános célokat, melyek a mikrobiológiai tevékenységgel kapcsolatosan** feladatai sikeres megvalósításához szükséges. Ilyen a magas szintű mikrobiológiai laboratóriumi tevékenység támogatása. 2006. közepe óta az ECDC-ben lezajlott a stratégiai tervezés első szakasza egy külső konzultációs folyamatban, melyben kulcsszakértők és az ECDC vezetőségi tagjai vettek részt. A munka célja többek között egy hosszú távú stratégia kidolgozása volt, valamint azon gyakorlati kérdések feltárása, mellyel kifejleszthető az ECDC stratégiai terve a mikrobiológiai laboratóriumokkal és kutató intézetekkel történő együttműködésre. A stratégia továbbfejlesztéséhez, az éves munkaterv és a hosszú távú tervek kidolgozásához az ECDC-nek szüksége van a tagországok igényeinek összegyűjtésére és annak meghatározására, hogy az ECDC hol játszik ebben szerepet. Szükséges volt meghatározni azt is, hogy melyek azok a területek, ahol az ECDC hozzá tud járulni az Európai Közösség átvélt laboratóriumi együttműködési terveihez, mely mind a humán mind az állategészségügyi területére vonatkozik.

## **Az ECDC mikrobiológiai tevékenységgel kapcsolatos célkitűzése (2007-2013)**

Az ECDC többéves terveiben kijelölt cél tehát a mikrobiológiai laboratóriumok támogatása, annak érdekében, hogy eleget tudjon tenni megbízásának, megerősítse és előmozdítsa a magas szintű közegészségügyi mikrobiológiai laboratóriumi és szakember kapacitást a tagországokban a surveillance tevékenységhez, a járványokra adott válaszadási képességhez, közegészségügyi szempontból jelentős kutatásokhoz, melyek a fertőző betegségek diagnosztikájának metodikai és rendszabályainak fejlesztésére és harmonizálására irányulnak. A tervben szerepeltek a rövid távú és hosszú távú célkitűzések.

**A rövid távú célok között szerepelt a** megfelelő együttműködés és információcsere biztosítása az ECDC és a tagállamok között, teljesítmény standardok és minőségi követelmény standardok meghatározása, az ECDC és a tagállamok igényeinek megfelelően.

Rövid távú célként szerepelt egy olyan mechanizmus kialakítása, mellyel a munka kritikus területei és a kulcs partnerek a tagországokban meghatározhatóak és megfelelő laboratóriumi hálózat megalapítása a metodikák, körvizsgálatok, képzés javítására/harmonizálására, stb.. válogatott területeken.

**A hosszú távú célok tartalmzták, hogy** erős EU-s kiterjesztésű laboratóriumi kapacításra van szükség, továbbá koordinációra és együttműködésre az EU-s lefedettség és kapacitás biztosítására a fertőző betegségek felismerésére és megfelelő válaszadásra. Képzés támogatásával szükséges elősegíteni az együttműködést a mikrobiológiai laboratóriumok, járványügy és a kutató intézetek között, és koordinálni szükséges a globális programokat.

**Az Európai Közösség jogi szabályainak (EC) No. 851/2004 megfelelően a mikrobiológiai tevékenységgel kapcsolatos célok az alábbiakban határozhatóak meg:**

- Erős és magas szintű klinikai és közegészségügyi mikrobiológia a tagállamokban.
- A közösség minden tagjánál nemzeti mikrobiológiai alap meglétének biztosítása a megfelelő válaszadáshoz egy újonnan fellépő vagy más egyéb, különösen jelentős fenyegetettség esetére.
- Hálózat/kezdeményezés a módszerek harmonizálására, körvizsgálatok, képzés szervezésére és a tagállamok közötti együttműködés erősítésére.

A célok alapján a **mikrobiológiai laboratóriumok alapfeladatai** az alábbiakban határozhatóak meg:

- Rendkívüli helyzetben válaszadási képesség: kórokozó meghatározása, a fertőzés forrásának, a hordozók azonosítása, a fertőzés terjedés dinamikájának meghatározása. Ez a tagország feladata, ugyanakkor európai koordinációt igénylő feladat.
- Módszertani fejlesztés: standardok, kockázatbecslés, módszertani útmutatók, legjobb gyakorlat kialakítása, melyben az ECDC-nek tudományos és kommunikációs feladata van a tagországok és az Európai Közösség számára.
- Alkalmazott közegészségügyi kutatás és gyakorlat, melyben az ECDC szerepe a közegészségügyi kutatási feladatok prioritásaiban a tanácsadás, valamint a tagországok képzési igényeinek a meghatározása és támogatása.
- Surveillance (adatgyűjtés és elemzés): az ECDC megalakulása előtt a Betegség Specifikus Hálózatokon keresztül valósult meg ez a feladat. Az ECDC szerepe ezek jövőbeni aktivitásának koordinálása és megerősítése, hogy a surveillance adatok összehasonlíthatósága jobb legyen.

### **Az Európai Unió betegség-specifikus hálózatai**

- 1998 óta az európai együttműködést a betegség specifikus hálózatok biztosították. Ma ez átalakulóban van, az ECDC egy szorosabb együttműködést alakít ki a nemzetközileg is elismert referencia laboratóriumokkal és kutató helyekkel. Ez azért szükséges, hogy az Európában meglévő legmagasabb szintű tudásbázis rendelkezésre álljon, amikor ez egy fertőző betegség felbukkanása miatti válaszadáshoz szükséges, vagy olyan szakpolitikai döntésekhez, mint a diagnosztikai fejlesztés vagy jelentős tudományos kutatás.
- A tagországokban a technikai, tudományos és anyagi források tekintetében jelentős különbségek találhatóak a klinikai és közegészségügyi laboratóriumokban. A tagországok és az ECDC együttműködése elősegíti a megfelelő kapacitások rendelkezésre állását, hogy a klinikai és közegészségügyi mikrobiológia minden jelentős területe megfeleljen a minimum teljesítmény standardoknak.

A jó európai mikrobiológiai laboratóriumi együttműködés kihívása, hogy az ECDC stratégiája megfelelő legyen az alapfeladatok megerősítésére és a további fejlesztésre az EU-ban. Fontos szempont a meglévő tevékenységek felesleges duplikációjának elkerülése a tagországokban és az EU-ban és az ECDC

koordináló szerepe a partnerek együttműködésében, mely hozzáadott értéket képvisel és biztosítja a rendszer fenntarthatóságát.

Az ECDC hosszú távú terveinek megvalósításában az ECDC szerepe felmérni a laboratóriumi és kutatói kapacitást az EU tagországaiban. A tagországok feladata megfelelő program biztosítása a közegészségügyi mikrobiológiai szolgáltatások és kapacitások megerősítésére, valamint az együttműködés fokozására a mikrobiológia és az epidemiológia területén.

Az ECDC-nek, feladatai teljesítéséhez, szüksége van az időben történő, megbízható diagnosztikára a bejelentendő betegségek területén, melyhez a laboratóriumoknak jól működő logisztikával kell rendelkezniük a járványból származó minták szállítására, szükség van továbbá a molekuláris tipizálásokhoz megfelelő, európai szintű együttműködésre, tudományos tanácsadásra és az alkalmazott közegészségügyi kutatásokra.

Az EU-nak és a tagországoknak egyaránt szüksége van Európai Referencia Laboratóriumi Hálózatra, mely fenntartja a Nemzeti Referencia Laboratóriumok (NRL) nyilvántartását, az elsődleges mikrobiológiai laboratóriumok számára biztosítja a legjobb gyakorlatot és meghatározásokat a NRL szolgáltatásainak igénybevételéhez, körvizsgálatokat szervez a NRL-ek számára, törzsbankot tart fent, szakértői tanácsadást biztosít, valamint képzéseket szervez és együttműködik a NRL-ekkel.

A megfelelő mikrobiológiai vizsgálatok rendelkezésre állásához kétféle megközelítést tart szükségesnek az ECDC stratégiája, az egyik Európai „Közösségi Referencia Laboratórium”-ok kiválasztása a ritka, újonnan felbukkanó betegségek-re való azonnali válaszadási képességhez, valamint a gyakran előforduló kórokozóknál a „Laboratóriumi Hálózati Együttműködés”-t a tagországok partner laboratóriumainak hálózatában, melynek keretében lényeges feladat a standardizálás, harmonizáció és minőségbiztosítás az adatok európai szinten történő összesítéséhez és értékeléséhez.

2007. végén szervezte meg az ECDC az első Nemzeti Mikrobiológiai Fókusz Pont (NMFP) találkozót. A tagországok képviselőit a tagországok Egészségügyi Minisztériumai jelölték ki.

Feladatuk az ECDC részére segítséget nyújtani a mikrobiológiai tevékenység területén a tevékenységek meghatározásában és megvalósításában közösen a nemzeti hatóságokkal. A fő célja az NMFP találkozóknak, hogy az EU és az ECDC meglévő és tervezett laboratóriumi együttműködéseit megbeszéljék a tagországok képviselőivel, valamint a tagországok igényeit és az ECDC

jövőbeni szerepét. Az együttműködés keretében valósult meg a referencia laboratóriumok működésével kapcsolatos kérdőív elkészítése, kitöltése és az ECDC számára történő megküldése, mely a tavalyi év során valósult meg.

A találkozó során fogalmazódott meg a mikrobiológiai laboratóriumi jövőkép, mely remélhetően meghatározza a mikrobiológiai laboratóriumok jövőjét Magyarországon is:

***“Minden EU állampolgár jogosult élvezni a magas szintű klinikai és közegészségügyi mikrobiológiai szolgáltatások előnyeit az EU-ban.***

***A tagországokon múlik az Európai Közösséggel közösen, hogy kidolgozza stratégiáját és a szükséges lépéseket azon feladatok megvalósításához, amely megerősíti a mikrobiológiát az EU-ban.”***



## A karbapenem rezisztens *Klebsiella pneumoniae*

Irodalmi összefoglalás és az első hazai izolálások eredményei

Tóth Ákos

Az ESBL (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase)-termelő, multirezisztens *Enterobacteriaceae* törzsek terjedésével a karbapenemek váltak a Gram-negatív baktériumok okozta súlyos fertőzések antibiotikum terápiájának egyik utolsó hatékony eszközévé. A jelentősen megemelkedett karbapenem használat következtében azonban egyre több helyen bukkantak fel e szerekek szemben is rezisztens baktériumok. A karbapenem rezisztens nem-fermentáló Gram-negatív kórokozók (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*) megjelenése után, az 1990-s évek végén közölték az első karbapenem rezisztens *Enterobacteriaceae* törzseket. Mára több országban jelentős problémát jelentenek a karbapenemáz termelő Gram-negatív izolátumok (1, 2, 3, 4, 5, 6).

A szakirodalom alapján az *Enterobacteriaceae* törzsek karbapenem rezisztenciája többféle módon alakulhat ki (1, 7, 8):

1. **Cefalosporináz termelés** (klasszikus ESBL-enzimek, plazmidon kódolt AmpC, kromoszómális AmpC derepressziója/túltermelése) **és a sejtmembrán permeabilitásának csökkenése** (különböző külső membrán proteinek (OMP) elvesztése miatt; pl. *K. pneumoniae* esetében OmpK35 és/vagy OmpK36), vagy ritkábban efflux pumpák hatása
2. **Karbapenemáz termelés:**
  - „A” molekuláris osztályba tartozó  $\beta$ -laktamázok:
    - kromoszómálisan kódolt (általában):
      - SME (*Serratia marcescens* enzyme) –*S. marcescens* törzsekben írták le
      - NMC (Not metalloenzyme carbapenemases) – *Enterobacter* spp. törzsekben írták le
      - IMI (Imipenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamases) –*E. cloacae* törzsekben írták le
      - SHV-38 – egy esetben *K. pneumoniae* törzsnél írták le
      - SCF-1 – egy esetben *Serratia fonticola* törzsnél írták le
    - plazmidon kódolt (általában):
      - **KPC** (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)
      - GES (Guiana Extended-Spectrum) bizonyos típusai

- „B” molekuláris osztályba tartozó  $\beta$ -laktamázok: metallo- $\beta$ -laktamázok (pl. IMP, VIM, GIM)
- „D” molekuláris osztályba tartozó  $\beta$ -laktamázok: egyes OXA-típusok

### Az egyes mechanizmusok fenotípusos megjelenése és detektálásuk:

A rutin diagnosztikában az imipenem és/vagy meropenem érzékenység vizsgálata mellett újabban az ertapenemmel szembeni érzékenység vizsgálata is ajánlott. Az ertapenem egy olyan újfajta karbapenem, mely szintén elég széles hatásspektrummal rendelkezik, de nem alkalmas pl. *Pseudomonas spp.* és *Acinetobacter spp.* okozta fertőzések kezelésére. Az ESBL-termelő *Enterobacteriaceae* törzsekre általában jól hat, azonban az előbb említett ok miatt nosocomiális fertőzéseknél empirikus terápiában nem ajánlják (9). Fontos, hogy az ertapenem rezisztencia nem jelent automatikusan keresztrezisztenciát imipenemmel és meropenemmel szemben.

Az *in vitro* érzékenység meghatározása attól is függ, melyik nemzetközi ajánlás szerint értékeljük vizsgálatunkat (1. táblázat).

1. táblázat *Enterobacteriaceae* törzsek karbapenem érzékenységi határértékei a CLSI (2008) és az EUCAST (2009. február) ajánlása szerint

Karbapenem	CLSI MIC határértékek (mg/L)		EUCAST MIC határértékek (mg/L)	
	Érzékeny	Rezisztens	Érzékeny	Rezisztens
Ertapenem	$\leq 2$	$\geq 8$	$\leq 0,5$	$\geq 1$
Imipenem	$\leq 4$	$\geq 16$	$\leq 2$	$\geq 8$
Meropenem	$\leq 4$	$\geq 16$	$\leq 2$	$\geq 8$

(Jelenleg a magyarországi bakteriológiai laboratóriumok egységesen még a CLSI (2008) kiadása alapján dolgoznak)

A **cefalosporináz termelés+permeabilitás csökkenés** kombinációja esetén jellemző, hogy a törzs ertapenemmel szemben rezisztenssé válik, míg imipenemmel és meropenemmel szemben a MIC (minimális inhibitor koncentráció) értéke az érzékeny tartományban maradhat. Az ESBL-termelő *Klebsiella spp.* törzsek esetében a clavulánsav gátló képessége *in vitro* megmaradhat. A csökkent permeabilitás gyanúját alátámasztja, ha a törzs cefoxitinre is rezisztenssé válik.

Woodford és mtsai, valamint Doumith és mtsai a Health Protection Agency antibiotikum rezisztencia referencia laboratóriumába küldött, ertapenem rezisztens *Klebsiella spp.* és *Enterobacter spp.* törzsek karbapenem rezisztencia mechanizmusát tanulmányozták. Vizsgálataikból kiderült, hogy a törzsek jelentős részénél az ertapenem rezisztencia hátterében ESBL vagy AmpC-termelés és ezzel egyidejűleg OMP-k elvesztése okozta permeabilitás csökkenés állt. Fontos megjegyezni, hogy a *Klebsiella spp.* esetében az ertapenem rezisztens törzsek 26%-a meropenemre, 8%-a imipenemre is rezisztens volt (EUCAST határértékek alapján), míg *Enterobacter spp.* esetében ugyanez 26% és 32% volt. Több vizsgálat is alátámasztotta, hogy az ilyen ertapenem rezisztens törzsek karbapenem terápia során és annak hatására szelektálódhatnak ki (7, 10).

A **karbapenemáz** termelő *Enterobacteriaceae* törzseknél sok esetben a fentihez hasonló *in vitro* rezisztenciakép tapasztalható: az ertapenemre mérsékelten érzékeny vagy rezisztens törzs az imipenemre és/vagy a meropenemre érzékeny lehet. Néhány karbapenemáz (NMC, IMI, SME) esetében jellemző, hogy magas imipenem MIC értékhez alacsony ceftazidim MIC társul. Erre *S. marcescens* és *Enterobacter spp.* törzseknél lehet számítani (8).

A karbapenemázok  $\beta$ -laktámokkal szembeni hatékonyságát és különböző inhibitorokkal szembeni érzékenységét a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat Karbapenemázok szubsztrát profilja és inhibitor érzékenysége (Queenan AM, Bush K. Clin Microbiol Rev, 2007)

		Szubsztrát profil <sup>1</sup>			Inhibitor érzékenység <sup>2</sup>		
Molekuláris osztály	Enzim	széles-spektrumú cefalosporinok	aztreonam	karbapenemek	EDTA	Clavulánsav	Boronic sav
<b>A</b>	NMC, IMI	+	+	+	-	+	+
	SME	±	+	+	-	+	+
	KPC	+	+	+	-	+	+
	GES	+	-	±	-	+	+
<b>B</b>	MBL <sup>3</sup>	+	-	+	+	-	-
<b>D</b>	OXA	+	-	+	-	±	-

<sup>1</sup> + erős hidrolízis, ±:gyenge hidrolízis, -:nem mérhető hidrolízis

<sup>2</sup> +a szer gátolja az enzim működését, ±: az enzimsalád egyes tagjait gátolja, más tagjait nem, -: nem írtak le gátlást az enzimeknél

<sup>3</sup> MBL metallo- $\beta$ -laktamázok

Az "A" osztályú karbapenemázok clavulánsavval gátolhatók, sok esetben azonban ez a szinergizmus fenotípusosan nem látható. Ezeket a

karbapenemázokat a boronic sav származékok is jól gátolják - ami a kimutatásukban is fontos szerephez jut, ám ez az AmpC-típusú  $\beta$ -laktamázokra is igaz. A kettő közötti fenotípusos elkülönítést segíti, hogy az AmpC-típusú  $\beta$ -laktamázok cloxacillinnel is gátolhatók, míg az „A” osztályú karbapenemázok nem. A Nemzeti ESBL Referencia Laboratóriumban a 3-amino-phenil-boronic savat (APB) használják rutinszerűen.

A metallo- $\beta$ -laktamázok klasszikus gátlószerei közé tartozik az EDTA (etiléndiamin-tetraecetsav), mely az MBL-enzim működéséhez szükséges  $Zn^{2+}$  ionokat képes megkötni. Az EDTA-val kombinált fenotípusos tesztek eredménye azonban sokszor nehezen értékelhető, mivel ez a vegyület nemcsak a MBL működését, hanem a baktérium egyéb létfontosságú fehérjéinek működését is gátolja. Újabb vizsgálatok ígéretes inhibitorként írják le a dipicolinic savat, mely a baktérium növekedését már nem befolyásolja.

Annak ellenére, hogy ezek az enzimek jól bontják a karbapenemeket, az *Enterobacteriaceae* törzseknél sokszor nem alakítanak ki rezisztens fenotípust, és ezért felismerésük a rutin diagnosztikában problémát jelent.

A 3. táblázat különböző rutin diagnosztikai módszerek alkalmazhatóságát mutatja a KPC-termelés meghatározására.

3. táblázat Különböző módszerek érzékenysége és specificitása KPC-termelés vizsgálatakor (Anderson KF és mtsai, J Clin Microbiol, 2007)

Módszer	Értékelés szempontja											
	Méréskelt vagy rezisztens eredmény (CLSI 2006)						Karbapenem MIC >1 mg/L					
	Meropenem		Imipenem		Ertapenem		Meropenem		Imipenem		Ertapenem	
	Érz (%)	Spec (%)	Érz (%)	Spec (%)	Érz (%)	Spec (%)	Érz (%)	Spec (%)	Érz (%)	Spec (%)	Érz (%)	Spec (%)
Mikro-leveshígítás	94	98	94	93	97	98	100	93	100	93	100	89
Etest	58	96	55	96	90	84	84	91	90	89	100	84
Korong-diffúzió	71	96	42	96	97	87	-		-		-	
VITEK2	48	96	71	96	94	93	71	93	94	89	94	89
Phoenix	61	98	81	96	-		74	96	87	93	-	

Érz: érzékenység, Spec: specificitás, -: nem végeztek vizsgálatot, nem elérhető a teszt

Több vizsgálat is azt mutatta, hogy a karbapenemek közül az **ertapenem alkalmazható a legnagyobb érzékenységgel** a karbapenemáz-termelés szűrésére (11, 12). Bár ebben az amerikai tanulmányban a specificitás is megfelelő, azonban az alacsony prevalenciájú országokban – így Európa nagy

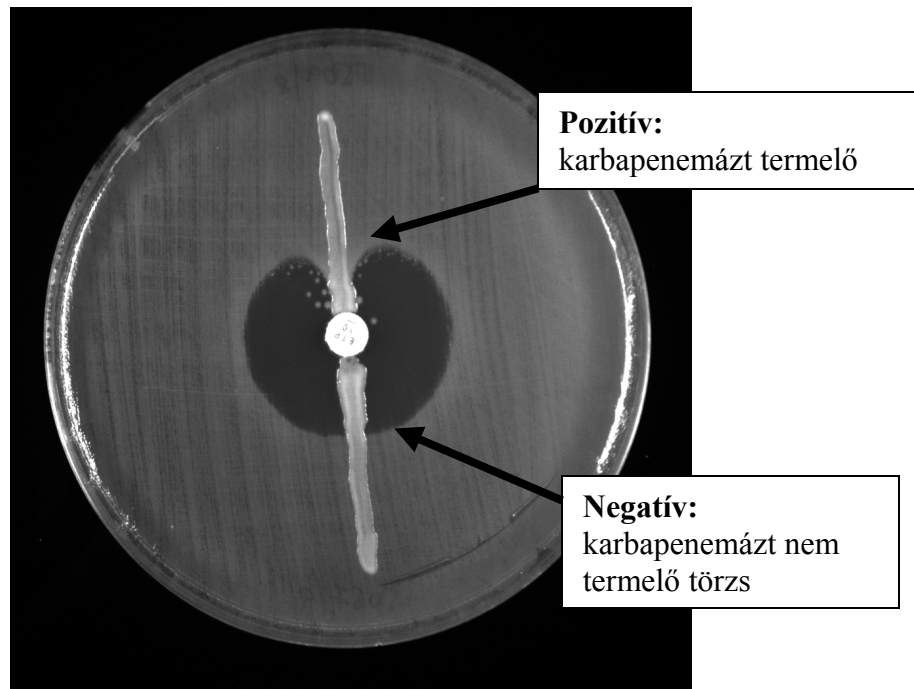
résztében, ahol az ertapenem rezisztencia inkább a cefalosporináz termelés+permeabilitás csökkenésén alapszik, kisebb a vizsgálat eredményének pozitív prediktív értéke (11).

Amennyiben lehetőség van MIC meghatározásra, akkor azt a CLSI leírása alapján ajánlott értékelni: *Enterobacteriaceae* törzsek esetében **bármely karbapenem MIC értéke  $\geq 2$  mg/L**, akkor karbapenemáz termelésre kell gondolni. Az EARSS tervezett ajánlása az *Enterobacteriaceae* törzsek karbapenemáz termelésének szűrésére az előzetes információk szerint hasonló határértékeket fog meghatározni, és ennek publikálása idén várható.

Ha a rutin antibiotikum vizsgálatok alapján egy törzs karbapenemáz termelésre gyanús, akkor ajánlott az ún. **módosított Hodge-teszt** elvégzése (13). A vizsgálat elve, hogy a karbapenemáz termelő törzs a közvetlen környezetében képes bontani a karbapenemeket, és ebben a szűk zónában képes kinőni az ATCC 25922 *E. coli* törzs is. **A vizsgálat kivitelezése:** Az ATCC 25922 *E. coli* törzsből 0.5 McFarland sűrűségű szuszpenziót készítünk, majd ebből 1:10 arányú hígítást. Az így kapott szuszpenzióból vattapálcával pázsitot kenünk ki Mueller-Hinton agarra. Ezután a lemezre imipenem (10  $\mu$ g) korongot helyezünk (a jobb érzékenység eléréséhez ajánlott meropenem (10  $\mu$ g) és ertapenem korong (10  $\mu$ g) felhelyezése is), majd a karbapenemáz-termelésre gyanús törzse(ke)t a korong irányából a Petri-csésze szélé felé kacsal egy csíkban végighúzzuk az agar felületén. Maximum 4-5 törzs kihúzása ajánlott egy korong körül. Egy éjszakás, 35-37°C-os, normál légterű inkubáció után értékeljük a vizsgálatot.

**Pozitív eredmény:** A vizsgált törzs csíkja mellett a karbapenem korong irányába benövés látható. Fontos: A benövés mértéke eltérő lehet! Pozitív az eredmény akkor is, ha csak kismértékű benövés látható a gátlási zónában.

**Negatív eredmény:** Nem látható benövés a vizsgált törzs mellett. (1. kép)



1. kép Módosított Hodge-teszt

### **Karbapenem-rezisztens *Enterobacteriaceae* törzsek Európában:**

Az EARSS 2007. évi jelentésében felhívta a figyelmet a karbapenem rezisztens törzsek európai terjedésének veszélyére: Görögországban az invazív mintákból izolált *K. pneumoniae* törzsek 45,9%-a, Izraelben 21,9% -a volt karbapenem rezisztens, és Törökországban (2,2%), Németországban (1,7%) és Olaszországban (1,7%) is emelkedik az arányuk. Azonban a különböző országokban eltérő az egyes karbapenemázok megoszlása.

A metallo- $\beta$ -laktamáz termelő *Enterobacteriaceae* törzsek leginkább Görögországban fordulnak elő, de leírtak már törzseket Franciaországban, Olaszországban, Portugáliában, Spanyolországban és Törökországban. Európán kívül pedig Ausztráliában, Japánban, Dél-Koreában és Tajvanon (1, 2, 4).

Az „A” csoportú karbapenemázok közül jelenleg a KPC-enzimek a legelterjedtebbek, melynek eddig hat változata ismert (KPC-1 - KPC-6) (8). Az első KPC-termelő *K. pneumoniae* törzset 1996-ban izolálták az USA-ban (3). 2001-ig sporadikusan fordultak elő, majd több nagyvárosban okoztak kiterjedt nosocomiális járványokat. Jelenleg az Egyesült Államok mellett Izraelben terjedtek el ezek a törzsek. Navon-Venezia és mtsai vizsgálatai azt mutatták, hogy az amerikai és izraeli járványtörzsek genetikai rokonságban állnak egymással, bár eltérő KPC-kódoló plazmidokat hordoznak. Az utóbbi években több európai országban is megjelentek KPC-termelő *Enterobacteriaceae* törzsek, mint Franciaországban, Görögországban, Skóciában, Angliában, Svédországban és Norvégiában (4, 5, 6, 8, 12, 14, 15). Samuelsen és mtsai olyan

svéd és norvég törzseket írtak le, melyeknél görög és izraeli eredet volt bizonyítható. A törzsek bár eltérő KPC géneket hordoztak (a norvég törzsek *bla<sub>KPC-2</sub>*, míg a svéd törzsek *bla<sub>KPC-3</sub>*), ugyanabba a szekvencia típusba tartoztak (ST258) (15). Ebbe a szekvencia típusba tartoztak az angliai és bizonyos amerikai törzsek, mely egy rendkívül sikeres KPC-termelő *K. pneumoniae* epidémiás klón terjedését feltételezi (szóbeli információ, Ørjan Samuelsen). Ki kell emelni, hogy a hazánkban elterjedt CTX-M-15-termelő *K. pneumoniae* ST11 epidémiás klón közeli rokonságban áll az ST258 szekvencia típusal (ún. SLV –single locus variant).

### **Magyarországon izolált ertapenem rezisztens *K. pneumoniae* törzsek:**

A Nemzeti ESBL Referencia laboratóriumba 2008. novemberében érkezett az első ertapenem rezisztens *K. pneumoniae* törzs. Azóta – 2009. március 5-ig – további nyolc törzset küldtek be karbapenem rezisztencia megerősítésére. Hét törzs CTX-M-típusú ESBL-termelőnek bizonyult. A fenotípusos és a genetikai vizsgálatok alapján valószínű, hogy az ESBL-termelés mellett a permeabilitás csökkenése okozta az ertapenem rezisztencia kialakulását. Mindegyik törzs imipenem és meropenem MIC értéke <1 mg/L volt.

A további két törzs azonban imipenemmel és meropenemmel szemben is rezisztens volt *in vitro*, valamint pozitív eredményt adott módosított Hodge-teszt vizsgálattal. A PCR vizsgálat eredménye KPC-típusú karbapenemáz gén hordozását igazolta. A két törzs további genetikai vizsgálata, genetikai hátterének meghatározása még folyamatban van. A hazai vizsgálatok további eredményeiről a Mikrobiológiai Körlevél és az Epiinfo későbbi számaiban fogunk beszámolni.

A Referencia laboratórium eredményei felhívják a figyelmet arra, hogy **Magyarországon is megjelentek a karbapenemáz-termelő *K. pneumoniae* törzsek.** Ahhoz, hogy megakadályozhassuk ezeknek a törzseknek a terjedését, szükséges a gyógyító eljárások során a higiénés szabályok pontos és szigorú betartása, és a mikrobiológiai laboratóriumokban a szakmai ismeretek folyamatos bővítése, az antibiotikum rezisztencia területén a legújabb tendenciák követése, s ezek rutin laboratóriumokban való kimutatási lehetőségeinek elsajátítása.

A törzseket beküldő laboratóriumoknak köszönjük az együttműködést, és kérjük az összes laboratóriumot, hogy az eddigiek mellett küldjenek be további vizsgálatra minden olyan *Enterobacteriaceae* törzset, mely bármelyik karbapenemmel szemben mérsékelten rezisztens/rezisztens ill. módosított Hodge-teszttel pozitív, az Országos Epidemiológiai Központ Bakteriológiai I. osztályára!

## Irodalomjegyzék

1. Queenan AM, Bush K: Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20: 440-458
2. Vatopoulos A: High rates of metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece – a review of the current evidence. *Eurosurveillance*, 2008, 4
3. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC: Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 1151-1161
4. Souli M, Galani I, Giamarellou H: Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Eurosurveillance*, 2008, 47
5. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y: Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 3026-3029
6. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, Carmeli Y, the Israeli KPC Kpn Study Group: First report on a Hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53: 818-820
7. Woodford N, Dallow JWT, Hill RLR, Palepou MFI, Pike R, Ward ME, Warner M, Livermore DM: Ertapenem resistance among *Klebsiella* and *Enterobacter* in the UK to a reference laboratory. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29: 456-459
8. Walther-Rasmussen J, Hoiby N: Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60: 470-482



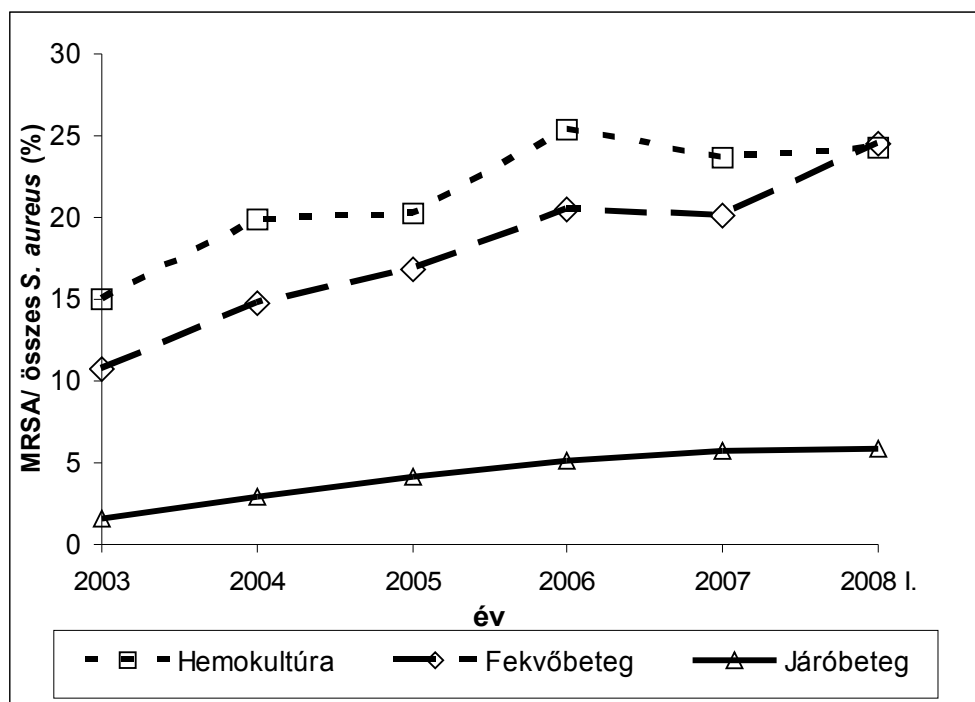
9. Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP. New developments in carbapenems. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14: 1102-1111
10. **Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N.** Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63: 659-667
11. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, Biddle J, Jensen B, McDougal LK, Carey RB, Thompson A, Stocker S, Limbago B, Patel JB: Evaluation of method to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol*, 2007, 45: 2723-2725.
12. Chen LF. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase continues to go global. *Medscape Infectious Diseases*, 2009.
13. Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo- $\beta$ -lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species.
14. Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49:4423-4424
15. Samuelsen Ø, Naseer U, Tofteland S, Skutlaberg DH, Onken Annette, Hjetland R, Sundsfjord A, Giske CG: Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden. *J Antimicrob Chemother*, 2009, doi:10.1093/jac/dkp018

## Nemzeti MRSA Referencia Laboratórium ajánlása:

Methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek glikopeptid érzékenységének vizsgálata

Tóth Ákos, Gacs Mária

2006. és 2008. között a Nemzeti MRSA Referencia Laboratóriumban négy esetben igazoltak vancomycinnel szemben mérséklet szintű heterorezisztenciát mutató *Staphylococcus aureus* (hVISA) által okozott infekciót. Mivel hazánkban az MRSA törzsek aránya az utóbbi években mind a fekvőbeteg, mind a járóbeteg szakellátásban folyamatosan emelkedett (1. ábra), és a súlyos esetek kezelésében a glikopeptidok az általánosan használt antibiotikumok, ezért számítani lehet a vancomycinnel szembeni minimális gátló koncentráció (MIC) emelkedésére, s elsősorban a mérsékelt szintű rezisztencia további és gyakoribb felbukkanására.



1. ábra *Staphylococcus aureus* törzsek methicillin rezisztenciájának változása Magyarországon 2003-2008 I. félév (Nemzeti Bakteriológiai Surveillance adatai alapján)

Az első hVISA törzset Hiramatsu és mtsai 1996-ban izolálták egy 64 éves japán beteg köpetmintájából. A MRSA törzs vancomycin MIC értéke 2 mg/L-nek adódott hagyományos vizsgálattal, azonban a 12 napos hatástalan vancomycin terápia miatt populáció analízis vizsgálatot is végeztek. A vizsgálatból kiderült, hogy a populáció egy része magasabb MIC értékkel

rendelkezett (2-9 mg/L), tehát a törzs heterogén rezisztenciát mutatott (hVISA) (1). Hiramatsu és mtsai még ugyanebben az évben izoláltak egy vancomycinnel szemben mérsékelt szintű rezisztenciát mutató (MIC 8 mg/L (VISA)) MRSA törzset egy 4 hónapos, szív műtéten átesett gyermek műtéti sebéből. A törzset 29 napos vancomycin terápia után tenyésztették ki (2). A két törzs PFGE mintázata teljesen megegyezett, és igazolták, hogy a heterogén rezisztenciából képes kialakulni a homogén rezisztencia.

A VISA/hVISA megnevezés széles körben elterjedt a szakirodalomban, de gyakran találkozhatunk a GISA/hGISA kifejezéssel is, mely pontosabban leírja ezeknek a törzseknek vancomycinnel és teicoplaninnal szembeni, együttesen megjelenő csökkent érzékenységet (3).

A magas szinten vancomycin rezisztens *S. aureus* (VRSA) törzsektől, (amelyet eddig csak 7 esetben, az USA-ban izoláltak (4)) eltérően a hVISA/VISA törzseknél a csökkent glikopeptid rezisztencia több lépésben, mutációs úton alakul ki. Eddig leginkább a *S. aureus* egyik legfontosabb globális regulátor rendszerének (AgrAC) szerepét vizsgálták a rezisztencia kialakulásában. Az AgrAC rendszer funkcióvesztése ugyanis rendellenes sejtfalvastagodást, megnövekedett biofilmképző képességet és csökkent szintű autolízist okozhat (5). Mindez együttesen járulhat hozzá a csökkent glikopeptid érzékenység heterogén vagy homogén megjelenéséhez. A homogén szintű mérsékelt érzékenység kialakulása több lépcsőben megy végbe, mint a heterogén, és így valószínűleg ritkábban is fordul elő. Ezt támasztják alá a hVISA/VISA törzsek elterjedtségére irányuló surveillance vizsgálatok eredményei is. Míg a VISA törzsek előfordulása ritka, addig a különböző felmérések a vizsgált MRSA törzsek 5-6%-át találták hVISA (hGISA) fenotípusúnak (3, 6, 7).

A csökkent glikopeptid érzékenység, kiváltképp a heterogén megjelenés, fenotípusos vizsgálata számos nehézséggel jár. A hagyományos vizsgálatok (korongdiffúzió, automatákkal vagy agarhigítással végzett MIC meghatározás) általában nem alkalmasak a csökkent glikopeptid érzékenység vizsgálatára. A standard Etest vizsgálat már sokkal alkalmasabb módszer, azonban a hVISA törzsek jelentős részénél érzékeny eredményt adhat. A CLSI breakpoint-jai alapján, ha a *S. aureus* vancomycin MIC értéke  $\leq 2$  mg/L, akkor a törzs érzékeny, 4-8 mg/L között mérsékelt érzékeny és  $\geq 16$  mg/L-nél rezisztens. Mivel a hVISA törzsek esetében a vancomycin MIC értéke 1-4 mg/L között változhat, ezért érthető, hogy a standard vizsgálatok miért nem alkalmazhatóak megfelelő érzékenységgel (3, 4).

A témával foglalkozó közlemények a glikopeptid rezisztencia (hGISA/GISA) első lépéseként jelenleg a glikopeptid tartalmú szűrőlemezek használatát javasolják. Közös bennük, hogy a vizsgált baktériumok szuszpenziójából 10 $\mu$ l-t kell a táptalajra cseppenteni – megvárni, míg a csepp

teljesen a táptalajba diffundál, és 48 órás, 35-37°C-on történő inkubáció után kiértékelni. Fontos, hogy a vizsgálathoz a szuszpenziót nem szelektív táptalajról és több telep érintésével kell készíteni.

Módszerek a GISA/hGISA szűrésére (8, 9, 10, 11, 12):

- **BHI6VA:** (CDC és CLSI ajánlása, Walsh és mtsai; Wootton és mtsai; Voss és mtsai; Yusof és mtsai)
    - BHI agar + 6 mg/L vancomycin
    - 0.5 McFarland-ból 10 µl, 48h inkubálás után értékelés
  - **MH5TP<sub>s</sub>:** (EARSS Manual 2005; Fitzgibbon és mtsai)
    - MH agar + 5 mg/L teicoplanin
    - stacioner fázisú szuszpenzióból 10 µl, 48h inkubálás után értékelés
- 
- **MH5TP<sub>2</sub>:** (CA-SFM (francia referencia labor ajánlása); Wootton és mtsai; Fitzgibbon és mtsai; Voss és mtsai; Yusof és mtsai)
    - MH agar + 5 mg/L teicoplanin
    - 2.0 McFarland, 10 µl , 48h inkubálás után értékelés
  - **MH5TP<sub>0.5</sub> :** (Fitzgibbon és mtsai)
    - MH agar + 5 mg/L teicoplanin
    - 0.5 McFarland, 10 µl , 48h inkubálás után értékelés
  - **BHI5TP<sub>0.5</sub> :** (Fitzgibbon és mtsai)
    - BHI agar + 5 mg/L teicoplanin
    - 0.5 McFarland, 10 µl, 48h inkubálás után értékelés

Az utóbbi időben megjelent tanulmányok a hGISA szűrésére sem az EARSS, sem a CLSI által javasolt protokollokat nem találták megfelelőnek (1. táblázat). A 6 mg/L vancomycin tartalmú táptalajnak túl alacsony az érzékenysége, míg az EARSS protokollt használva ugyan minden hGISA törzs kimutatható, de számos GSSA törzs is kinő a táptalajon (8, 9, 10, 11, 12). Az OEK-ben elvégzett vizsgálatok is hasonló eredményt mutattak.

1. táblázat CLSI és EARSS által ajánlott protokollok alkalmazhatósága

Lemez	Tanulmány	Érzékenység		Specifititás
		GISA	hGISA	
<b>BHI6VA</b>	Walsh és mtsai	22%		97%
	Wootton és mtsai	58%	11.47%	97.4%
	Voss és mtsai	85.9%	4.5%	68.4%
	Yusof és mtsai	87%	12%	100%
<b>MH5TP<sub>s</sub></b>	Fitzgibbon és mtsai	-	100%	6%

A további protokollok közül a legtöbb vizsgálat a **MH5TP<sub>2</sub>** esetében történt, ahol hGISA törzsekre a szenzitivitás 58-98% között, a specifititás 53-95% között ingadozott (2. táblázat).

2. táblázat 5 mg/L teicoplanin tartalmú szűrőlemezek alkalmazhatósága

Lemez	Tanulmány	Érzékenység		Specifititás
		GISA	hGISA	
<b>MH5TP<sub>2</sub></b>	Fitzgibbon és mtsai	-	98%	53%
	Wootton és mtsai	92.21%	79.71%	75.55%
	Voss és mtsai	95.85%	85%	92.1%
	Yusof és mtsai	93%	58%	95%
<b>MH5TP<sub>0.5</sub></b>	Fitzgibbon és mtsai	-	66%	82%
<b>BHI5TP<sub>0.5</sub></b>	Fitzgibbon és mtsai	-	100%	57%

Több tanulmányban is leírták, hogy a szűrőlemezes vizsgálat specifititása növelhető azzal, ha **több mint 1 telep növekedését** veszik pozitív eredménynek.

A szűrőlemezek hatékonysága tovább növelhető, ha az azokon kinőtt törzseket makro Etest módszerrel is megvizsgáljuk:

- **Makro Etest (MET) módszer** (EARSS Manual 2005) (1. kép):
  - 2 McFarland szuszpenzió BHI levesben
  - 200 µl-t BHI lemezre kikenni
  - Vancomycin (VA) és Teicoplanin (TP) Etest,
  - 48h inkubálás (normál légtér, 35-37°C)
  - Értékelés: 24h/48h után
  - Pozitív: a, TP ≥ 12 mg/L

**vagy**

b, VA és TP ≥ 8 mg/L

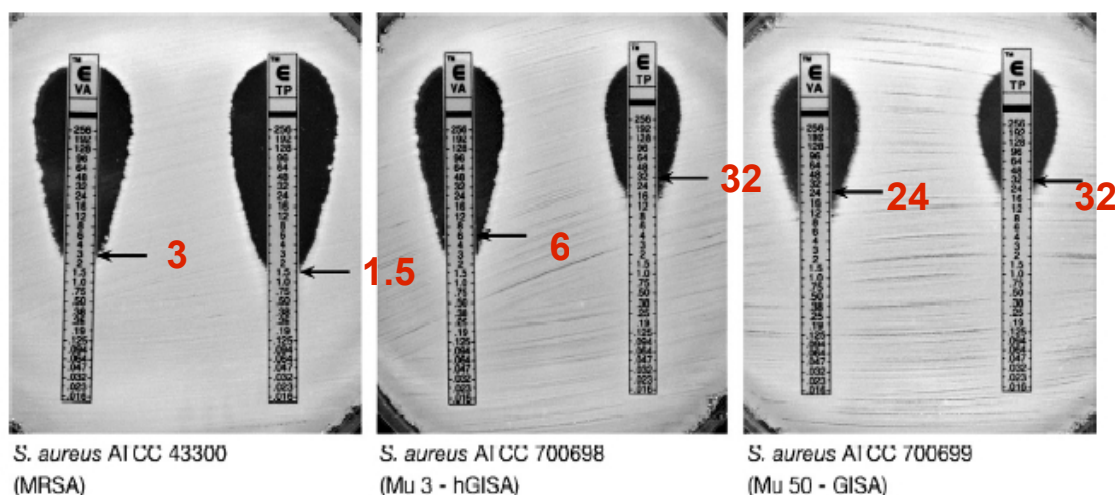
Ha a teicoplanin értéke  $\geq 12$  mg/L, **vagy** mind a vancomycin, mind a teicoplanin  $\geq 8$  mg/L, akkor a vizsgálatot pozitívnak kell értékelni. Fontos megemlíteni, hogy az így kapott érték nem feleltethető meg MIC értéknek, és a 6 mg/L nem szabad 8 mg/L-nek leolvasni.

A makro Etest módszer kivitelezését kétféleképpen is leírták Az EARSS ajánlásában a 2 McFarland sűrűségű szuszpenzióból 200  $\mu$ l-t, míg az AB BIODISK ajánlásában 100  $\mu$ l-t kell BHI lemezre kenni. Jelenleg az EARSS protokoll tekinthető elfogadottnak, mivel Yusof és mtsainak 2008-ban megjelent publikációjában is az EARSS ajánlást használták, pedig a szerzők jó része az AB BIODISK munkatársa volt. A Nemzeti MRSA Referencia laboratóriumban az EARSS protokoll alapján történik a Makro Etest vizsgálat.

A módszer a GISA/hGISA törzsek közvetlen szűrésére is jól alkalmazható (3. táblázat) (8, 9, 10, 11).

3. táblázat Makro Etest (MET) módszer érzékenysége és specificitása GISA/hGISA törzsek közvetlen szűrésakor (zárójelben az alkalmazott protokoll)

Tanulmányok	Érzékenység		Specificitás
	GISA	hGISA	
Wotton és mtsai (AB BIODISK prot.)	94,28%	69,3%	89,09%
Voss és mtsai (AB BIODISK prot.)	99,5%	98,5%	93,3%
Yusof és mtsai (EARSS prot.)	94%		96%
Walsh és mtsai (EARSS prot.)	96%		97%



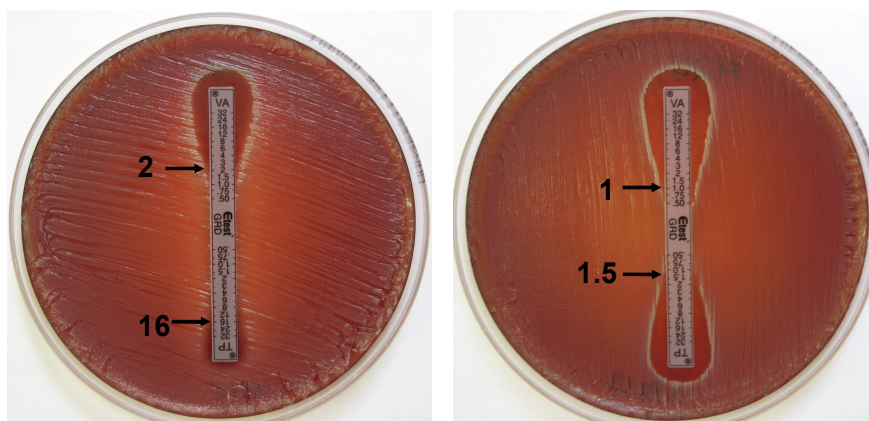
1. kép Makro Etest (MET) módszer (Appelbaum PC, Int J Antimicrob Agents, 2007)

A közelmúltban került forgalomba a GISA/hGISA törzsek közvetlen szűrésére alkalmas kombinált Etest. Az Etest GRD két részre van osztva, egyik felén vancomycin gradiens (0,5-32 mg/L), másik felén teicoplanin gradiens (0,5-32 mg/L) van (11):

**Etest GRD:**

- Mueller-Hinton véres agar
- 0.5 McF (Mueller Hinton levesben)
- Értékelés: 24h/48h inkubálás (35-37°C, normál légtér)
- Pozitív: a, VA **vagy** TP  $\geq$  8mg/L, és standard MIC  $\geq$ 6 mg/L →**GISA törzs**

b, VA **vagy** TP  $\geq$  8mg/L, és standard MIC  $\leq$ 4 mg/L →**hGISA törzs**



**Mu3 (ATCC 700698)**

**ATCC 29213**

**2. kép** Etest GRD (pozitív kontroll: ATCC 700698, negatív kontroll: ATCC29213)

Yusof és mtsi összehasonlították a GISA/hGISA szűrésére ajánlott módszereket. Tanulmányukban 15 GISA, 60 hGISA és 70 GSSA törzset vizsgáltak. Eredményeik alapján elmondható, hogy az Etest GRD módszer hasonlóan jól működik, mint a Makro Etest módszer (4. táblázat).

**4. táblázat** Különböző szűrési módszerek összehasonlítása (Yusof et al. JCM, 2008)

Módszerek	Érzékenység		Specifititás
	GISA	hGISA	
Makro Etest	94%		96%
Etest GRD	89%		95%
BHI6VA	87%	12%	100%
MH5TP <sub>2</sub>	93%	58%	95%

Az eddig leírt módszerek azonban mind csak a szűrésre alkalmazhatók, és a hGISA/GISA fenotípus gyanúját vehetik fel. A csökkent glikopeptid érzékenység megerősítésére elfogadott standard módszer a populáció analízis vizsgálat (13):

**Módosított populáció analízis - profil-görbe alatti terület - módszer (PAP-AUC):**

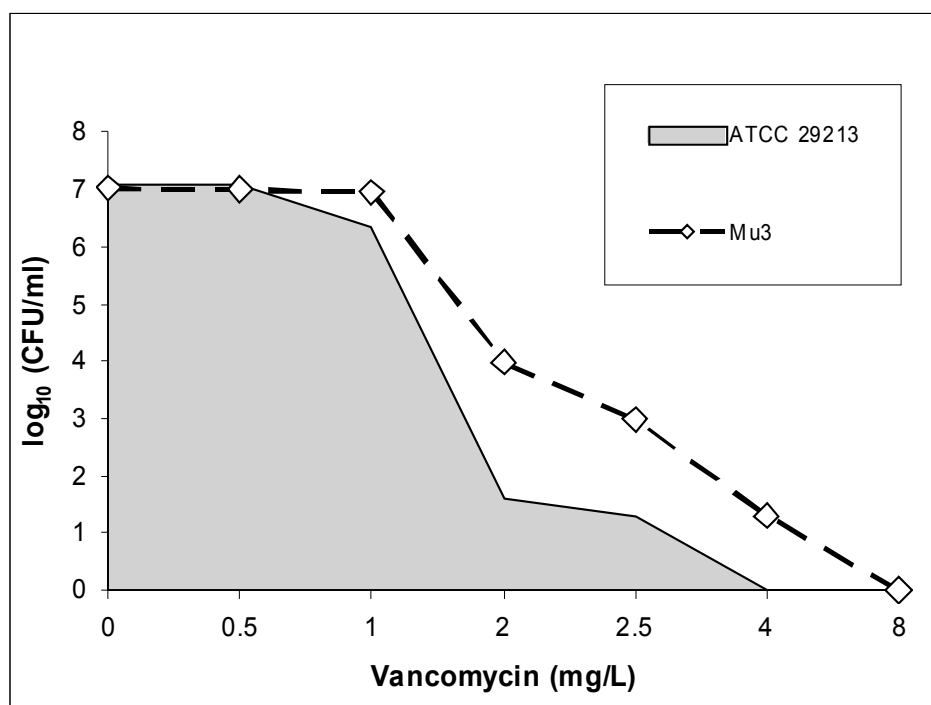
- BHI levesben  $OD_{578}=0.3$  szuszpenzió, hígítása  $1/10^1$  és  $1/10^4$
- 50  $\mu$ l kikenés mindkét hígításból 0; 0.5; 1.0; 2.0; 2.5; 4.0; 8.0 mg/L vancomycin tartalmú BHI lemezre
- 48h inkubáció után (35-37 °C, normál légtér) kinőtt telepek száma
- Féllogaritmikus ábrázolás a vancomycin hígítás függvényében

**PAP-AUC értékelése:**

A PAP-AUC értékelésekor minden egyes törzsrre meg kell határozni a 2. ábrán látható görbe alatti területeket. Walsh és mtsi publikálták a pozitív kontroll törzsek PAP-AUC értékét: Mu3 PAP-AUC =  $21.06 \pm 2.47$ , Mu50 PAP-AUC =  $25.19 \pm 0.68$ . Ennek alapján minden egyes vizsgálat megfelelőségét meg lehet állapítani. Ezután a GISA/hGISA gyanús törzsek PAP-AUC értékének és a párhuzamosan vizsgált Mu3 PAP-AUC értékének arányát kell megvizsgálni:

a, ha PAP-AUC (törzs): PAP-AUC (Mu3)  $\geq 0.9$ , akkor hVISA törzsről

b, ha PAP-AUC (törzs): PAP-AUC (Mu3)  $\geq 1.3$ , akkor VISA törzsről beszélünk.



**2. ábra** Módosított populáció analízis-görbe alatti terület (PAP-AUC) módszere



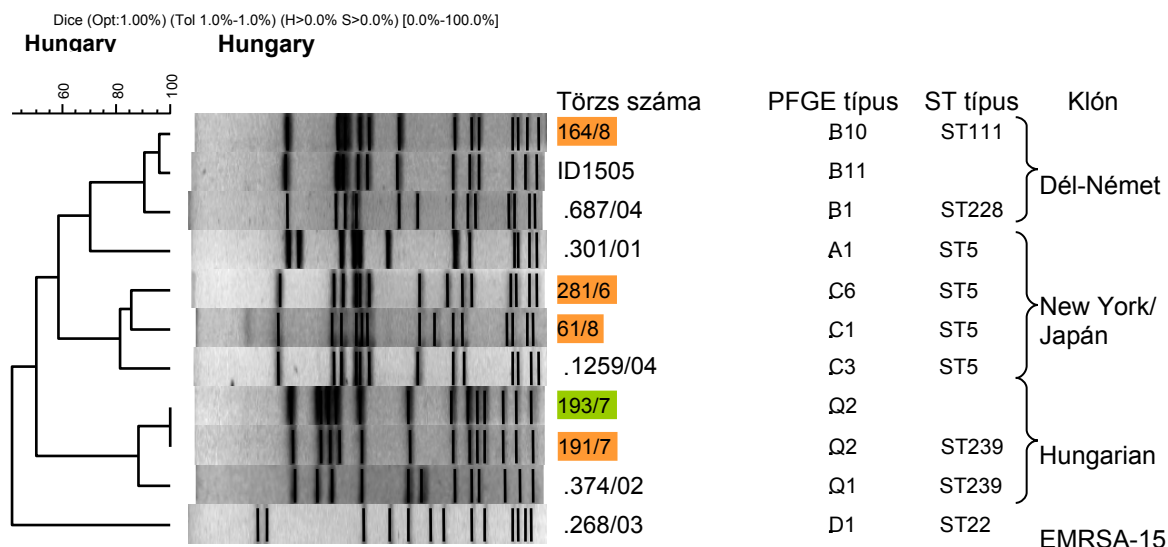
Az Országos Epidemiológiai Központban működő Nemzeti MRSA Referencia laboratóriumban folyamatosan végzik a beküldött MRSA törzsek szűrését csökkent glikopeptid érzékenység irányában. A GISA/hGISA fenotípus megerősítésére küldött törzseknél a szűrő vizsgálatok mellett minden esetben elvégzik a törzs PAP-AUC meghatározását is. A 2006-2008 között igazolt négy hVISA okozta fertőzésből származó törzsek glikopeptid érzékenység vizsgálatának eredményei az 5. táblázatban láthatóak.

4. táblázat Hazai hVISA törzsek glikopeptid érzékenység vizsgálatainak eredményei

Eset (év)	Törzs száma	Standard vancomycin MIC (mg/L)	Növekedés MH5TP <sub>2</sub> szűrőlemezen	Makro Etest vizsgálat (mg/L)		Etest GRD (mg/L)		PAP AUC arány
				VA	TP	VA	TP	
1. eset (2006)	281/6	4	igen	8	8	-	-	1.06
2. eset (2007)	191/7	8	igen	8	12	1.5	12	0.92
3. eset (2008)	61/8	2	igen	8	8	-	-	0.97
4. eset (2008)	164/8	2	igen	8	8	2	>32	0.98
	181/8	2	igen	6	4	1	4	1.13

A táblázat alapján látható, hogy mind a négy esetben izoláltak olyan törzset, ahol mindegyik szűrő módszer megfelelő eredményt adott. A 4. esetnél azonban az első hVISA izolálás után 25 nappal a beteg mintájából olyan törzset tenyésztettek ki, mely csak a szűrőlemezzel volt pozitív. A hosszantartó vancomycin kezelés és az előző eredmény ismerete azonban a populáció analízis elvégzését tette szükségessé, ami igazolta a hVISA fenotípust. Ki kell emelni még a 2. esetet, ahol a beteg egy korábbi mintájából már kitenyésztettek MRSA törzset (ami glikopeptid érzékeny volt), és az a későbbi hVISA törzsszel teljesen megegyező PFGE típussal rendelkezett (3. ábra, 193/7).

A törzsekkel az OEK Fágtypizálási és Molekuláris Epidemiológiai Osztályán elvégzett molekuláris epidemiológiai vizsgálat azt mutatta, hogy a négy fertőzést három különböző MRSA törzs okozta. Ennek alapján elmondhatjuk, hogy ezek a hVISA törzsek az antibiotikum kezelés hatására alakultak ki, és nincs szó klonális terjedésről (3. ábra) (14).

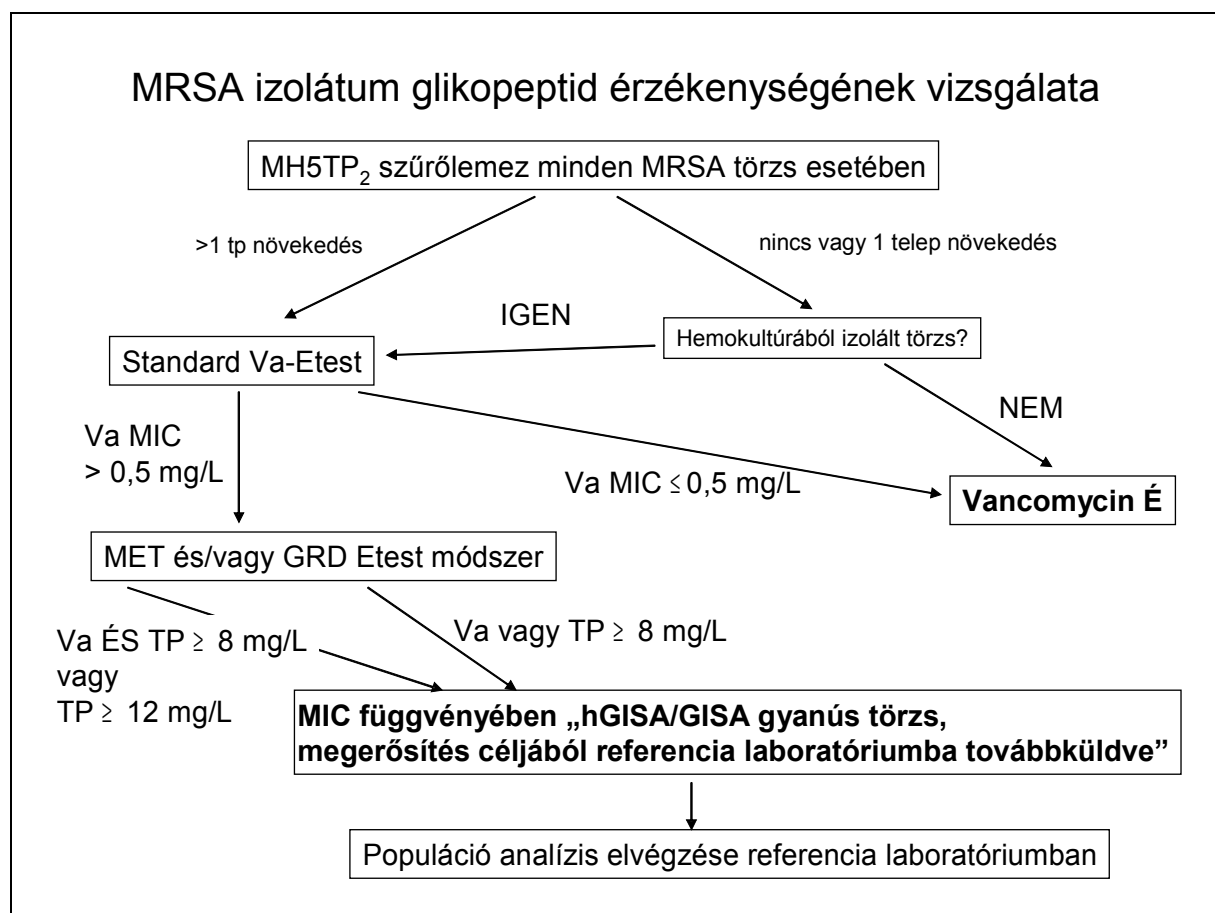


3. ábra Hazai hVISA törzsek és a legelterjedtebb hazai MRSA epidémiás klónok makrorestrikciós profilon alapuló dendrogramja

**Mikor és hogy vizsgáljuk az MRSA törzsek vancomycin érzékenységét?**  
(4. ábra)

1. A korábban leírtak alapján **nem ajánlott** a glikopeptid érzékenység korongdiffúziós vizsgálata.
2. Minden MRSA törzs esetében **ajánlott** a MH5TP<sub>2</sub> szűrőlemez használata a glikopeptid érzékenység vizsgálatára. A MH5TP<sub>2</sub> szűrőlemez vizsgálat eredménye akkor pozitív, ha több mint 1 telep nőtt a lecseppentés helyén.
3. Ha a törzs nő a szűrőlemezen, akkor hagyományos vancomycin MIC meghatározás Etest-tel szükséges.
4. Ha a törzset hemokultúrából, vagy hosszantartó vancomycin kezelés során izolálták, akkor a hagyományos vancomycin MIC (Etest) meghatározást és a szűrőlemez vizsgálatot párhuzamosan végezzük el. Akkor lehet vancomycin érzékenynek kiadni az izolátumot, ha nem nőtt a szűrőlemezen és a vancomycin MIC értéke <1mg/L.
5. Amennyiben a törzs növekszik a szűrőlemezen, de a vancomycin MIC érték <1 mg/L, akkor a rezisztencia vizsgálat ismétlése javasolt.
6. A csökkent vancomycin érzékenységre gyanús törzset ezután Makro Etest (MET) és/vagy Etest GRD módszerrel ajánlott megvizsgálni. MET esetében akkor pozitív a vizsgálat, ha: i, TP ≥12 mg/L; ii, vagy VA és TP ≥8 mg/L. Etest GRD vizsgálatnál, ha a VA **vagy** a TP ≥8 mg/L.
7. Ha a MET és/vagy Etest GRD vizsgálat alapján a törzs csökkent glikopeptid érzékenységet mutat, akkor a következő kísérszöveggel ajánlott kiadni:

- a. Ha vancomycin MIC értéke  $<4$  mg/L: „hGISA gyanús törzs, a glikopeptid terápia hatástalan lehet. A törzset megerősítés céljából referencia laboratóriumba továbbküldtük.”
  - b. Ha vancomycin MIC értéke  $\geq 4$  mg/L és  $<16$  mg/L: „GISA gyanús törzs, a glikopeptid terápia hatástalan lehet. A törzset megerősítés céljából referencia laboratóriumba továbbküldtük.”
8. A GISA/hGISA gyanús törzseket módosított populáció analízis vizsgálattal meg kell erősíteni.

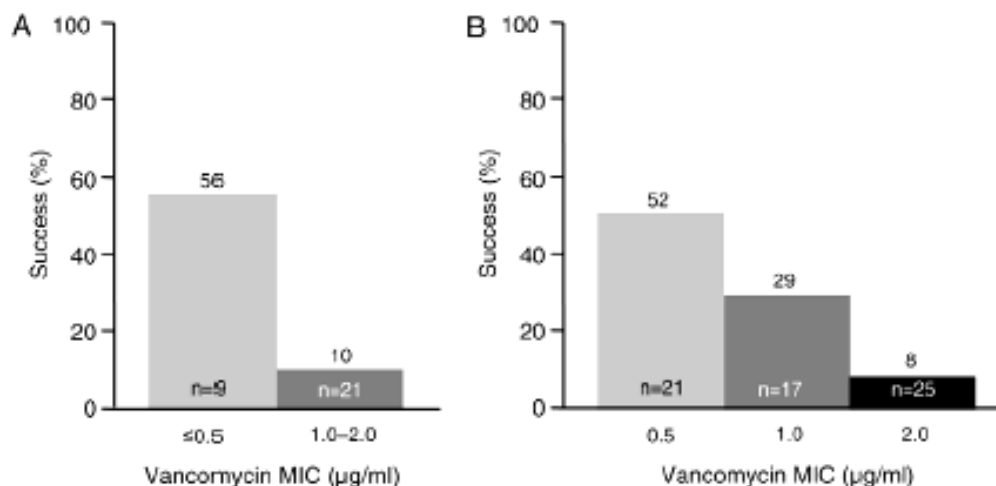


**4. ábra** Glikopeptid érzékenység vizsgálata MRSA törzsek esetében  
 Va: vancomycin, TP:teicoplanin

Abban az esetben, ha nem áll rendelkezésre szűrőlemez, akkor minden MRSA törzsnél hagyományos vancomycin MIC meghatározás ajánlott Etesttel. Ha a MIC értéke  $<1$  mg/L, akkor a törzs kiadható vancomycin érzékenyként. Ha  $\geq 1$  mg/L a vancomycin MIC, akkor ajánlott MET és/vagy Etest GRD vizsgálat elvégzése, és a fentiek alapján annak értékelése.

A most leírt ajánlás mellett azonban meg kell jegyezni, hogy az utóbbi időben több tanulmány is beszámolt az MRSA törzsek populációjában a 2 mg/L

VA MIC értékkel rendelkező törzsek növekvő arányáról. Gould összefoglaló cikkében felhívja a figyelmet arra, hogy már az 1-2 mg/L vancomycin MIC értékkel rendelkező MRSA törzseknél is igen alacsony a sikeres vancomycin terápia aránya (5. ábra) (3, 4).



**5. ábra** MRSA törzsek vancomycin MIC értékének és a vancomycin terápia hatékonyságának összefüggése (Gould M., Int J Antimicrob Agents, 2008, két felmérés eredménye)

Ezért a Nemzeti MRSA Referencia Laboratóriumban elvégezték a megerősítésre küldött, 2006-2007-ben hemokultúrából izolált hazai MRSA törzsek vancomycin MIC értékének meghatározását (6. táblázat).

**6. táblázat** Hemokultúrából izolált MRSA törzsek vancomycin érzékenysége 2006-2007

	2006-ban izolált törzsek (n=60)	2007-ben izolált törzsek (n=40)
MIC intervallum (mg/L)	0,5-4	0,5-8
MIC <sub>50</sub> (mg/L)	1	1
MIC <sub>90</sub> (mg/L)	2	2
VA MIC >1 mg/L	2 mg/L: 11 törzs 4 mg/L: 1 törzs	2 mg/L: 4 törzs 8 mg/L: 1 törzs

A vancomycin eredendően sem kifogástalan klinikai hatékonyságának csökkenése miatt a jelentős, invazív MRSA infekciók terápiás lehetőségei tovább szűkültek. A vancomycin rifampicinnel való kombinációja már egy korábbi próbálkozás volt a vancomycin terápia hatékonyságának növelésére. A linezolid egy nem mindig eredményes alternatívát nyújt, súlyos szeptikus esetekben.

A Gram-pozitív infekciókban eredménnyel használt újabb és újabb szerek közül nem egy úgy kerül forgalomba, hogy hatékonyak az MRSA és a hVISA/VISA törzsekkel szemben is.

A legújabb irodalom azonban beszámol olyan esetekről, ahol a vancomycin redukált érzékenység együtt jár a daptomycinnel szembeni mérsékelt szintű heterorezisztenciával. Az ígéretes ceftobiprol emelkedett MIC értéket mutatott már néhány hVISA törzs esetében.

Egyetlen lehetőség marad, hogy csökkentjük ill. megelőzzük a súlyos MRSA és hVISA/VISA infekciókat. Ez pedig csak eredményes kórházi infekció kontroll tevékenységgel és korszerű antibiotikum terápiával lehetséges.

Köszönjük minden laboratóriumnak a hVISA/VISA gyanús törzsek beküldését és az együttműködést az esetek kivizsgálásában! Kérjük, hogy a továbbiakban is küldjék be az OEK Bakteriológiai I. osztályára megerősítésre azokat az izolátumokat, amelyeknél felmerül a hVISA/VISA lehetősége!

Irodalomjegyzék:

1. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670–1673
2. Hiramatsu K, Hanaki K, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135–136
3. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 30:398-408
4. Sakoulas G, Moellering RC, Eliopoulos GM. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: S40-S50
5. Garnier F, Chainier D, Walsh T, Karlsson A, Bolmström A, Grelaud C, Mounier M, Denis F, Ploy MC. A 1 year surveillance study of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* strains in a French hospital. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57:146-149
6. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2003, 47: 3040-3045
7. Gould IM: Clinical relevance of increasing glycopeptide MICs against *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31: 1-9
8. Walsh TR, Bolmström A, Qwärnström A, Ho P, Wootton M, Howe RA, MacGowan AP, Diekema D. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol*, 2001, 39:2439-2444
9. Wootton M, MacGowan AP, Walsh TR, Howe RA. A multicenter study evaluating the current strategies for isolating *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol*, 2007, 45:329-332
10. Voss A, Mouton JW, van Elzaker EP, Hendrix RG, Goessens W, Kluytmans JA, Krabbe PF, de Neeling HJ, Sloos JH, Oztoprak N, Howe RA,

Walsh TR. A multi-center blinded study on the efficiency of phenotypic screening methods to detect glycopeptide intermediately susceptible *Staphylococcus aureus* (GISA) and heterogeneous GISA (h-GISA). *Ann Clin Microb Antimicrob* 2007, 6:9

11. Yusof A, Engelhardt A, Karlsson Å, Bylund L, Vidh P, Mills K, Wootton M, Walsh TR. Evaluation of a new Etest vancomycin-teicoplanin strip for detection of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA), in particular, heterogeneous GISA. *J Clin Microbiol*, 2008, 46: 3042-3047

12. Fitzgibbon MM, Rossney AS, O'Connell B. Investigation of reduced susceptibility to glycopeptides among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from patients in Ireland and evaluation of agar screening methods for detection of heterogeneously glycopeptide-intermediate *S. aureus*. *J Clin Microbiol* , 2007, 45:3263-3269

13. Wootton M, Howe RA, Hillman R, Walsh TRR, Bennett PM, MacGowan AP: A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *J Antimicrobial Chemother*, 2001, 47:399-403

14. Howe RA Monk A, Wootton M, Walsh TR, Enright MC. Vancomycin susceptibility within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10:855-857

## **Lyme-kór, mint bejelentendő fertőző megbetegedés (A jelentési kritériumok egységesítésének igénye)**

Kienle Zsuzsa, Boross Katalin, Szilágyi Andrásné

A Lyme-kór az északi mérsékelt övben gyakori, potenciálisan súlyos megbetegedés, melynek incidenciájáról, területi megoszlásáról, azonban kevés megbízható adat áll rendelkezésre.

Az epidemiológiai statisztikák Európában és Amerikában egyaránt növekvő esetszámra és szélesedő földrajzi elterjedtségre utalnak, de kérdéses, hogy a bejelentett esetszám mennyiben tükrözi a valóságos helyzetet? A Lyme-kór igen kevés európai országban kötelezően bejelentendő fertőző megbetegedés, és felvétele az EU koordinált betegség surveillance rendszerbe jelenleg nem is tervezett. A figyelő/jelentő rendszer működése országonként eltér. Az egyes országokban az összegyűjtött adatok a helyi szabályozástól függően különböző forrásokból származhatnak:

- **Lyme bejelentés – adatforrások**
- Kötelező bejelentés
- Önkéntes bejelentés
- Kezelőorvosok ill.
- Laboratóriumok részéről
- Szeroepidemiológiai vizsgálatok
- Vektorok elterjedtségének, fertőzőtségének analízise
- Felmérések, kérdőívek

A diagnózis és jelentés szempontjából a Lyme borreliosis elsődleges indikátora a jellemző korai bőrtünet, az erythema migrans (EM) megjelenése. Az esetszám meghatározása a legtöbb országban mégis a diagnosztikus laboratóriumok által jelentett pozitív teszteredményekre alapul. Az utóbbi rendszer azonban számos hátránnyal bír: közzismert, hogy a betegség korai szakaszában (EM) az ellenanyag szint gyakran még nem emelkedett (a kötelező diagnosztikus kritériumok közt ebben a fázisban a pozitív szerológia nem szerepel). Amennyiben a jelentés a pozitív laboratóriumi eredményre alapul, számos, a klinikai diagnosztikus kritériumok szerint 'friss eset' nem kerül jelentésre („underreporting”); másrészt, a sok esetben perzisztáló ellenanyagok kimutatása a klinikummal történő összevetés nélkül ahhoz vezet, hogy nem csupán késői, hanem gyógyult esetek is új esetként kerülnek a nyilvántartásba („overreporting”). Ugyanakkor, a betegségben reinfekció lehetséges. Tovább



bonyolítja a helyzetet a sokszor eltérő diagnosztikus kritériumok és tesztek alkalmazása az egyes laboratóriumokban.

Megbízható adatokat prospektív klinikai vizsgálatokkal kaphatnánk, azonban ezek szervezése költséges és időigényes. További lehetőséget kínálnak az adatgyűjtésre indirekt vizsgálatok, például a kullancsok (*Ixodes ricinus*) elterjedtségének és fertőzöttségének felmérése, és humán (és esetleg a fontosabb rezervoárokra is kiterjeszhető) szeroepidemiológiai vizsgálatok.

### **Nemzetközi surveillance, esetdefiníciók**

Az Egyesült Államokban a *bejelentett* esetek száma 1991 és 2006 között megkétszereződött (1, 2). Az emelkedés adódhat az esetszám valódi növekedéséből, és részben, a diagnosztika fejlődéséből és az esetek javuló felderítéséből.

#### **CDC esetdefiníció (2008-as revízió)**

A CDC elsősorban epidemiológiai célra szánt betegségdefiníciója nemrégiben módosult (3, 4). Az új definíció szerint, Lyme-betegség igazoltnak tekinthető olyan egyénnél:

1. Aki kezelőorvosánál ECM típusos tüneteivel jelentkezik, és expozícióra lehetősége volt. Expozíciós lehetőség mellett szerológia nem szükséges; expozíciós lehetőség nélkül indokolt a szerológiai vizsgálattal történő alátámasztás. Ebben az értelemben, „expozíciós lehetőség” kullancscsípés lehetőségét értjük (azaz, erdős, bokros, füves környezetben való tartózkodást) az EM jelentkezését megelőző 30 napban. (A fenti meghatározás értelmében, a kullancscsípésre való emlékezés a diagnózisnak nem feltétele.)

vagy

2. A akinek tünetei (bőr, ízületi, neurológiai vagy kardiális) legalább egy késői manifesztációval kompatibilisek; és

B. akinél a fertőzés ténye laboratóriumi vizsgálatokkal megerősítést nyer.

(Ez a korábbi definícióhoz képest változást jelent annyiban, hogy típusos ECM jelentkezése esetén az expozíciós lehetőséget nem feltételezte. Az új definíció gyengesége, hogy jellemző klinikum mellett sem veszi számításba a fent említett szeronegatív eseteket, azok tehát a jelentőrendszerből kimaradnak).

#### **EUCALB esetdefiníció**

A diagnózis felállításához az EUCALB (EUROPEAN UNION CONCERTED ACTION ON LYME BORRELIOSIS) jól meghatározott kritériumokat állapított meg [rev. 2008] (6). Ezek kitérnek a következők értékelésére:

- Tünetegyüttes: definíció, klinikai kritérium (major, ill. minor);
- Laboratóriumi bizonyíték (esszenciális és kiegészítő).

Ugyancsak több helyen leírták a laboratóriumi diagnosztika ajánlott algoritmusát [CDC (5); EUCALB (6); German Society for Hygiene and Microbiology, Quality Standards for the Microbiological Diagnosis of Infectious Diseases (MIQ) (7)].

A rendelkezésre álló adatok szerint, Európában, a betegség általában nyugatról keletre nagyobb gyakoriságot mutat, és általánosságban, feltéve, hogy a surveillance rendszer stabil, a Lyme borreliosis incidenciája növekszik. Az elmúlt években, tizenhat európai országból, amelyre vonatkozóan adatok állnak rendelkezésre, kilencben tapasztalták az esetszám emelkedését. Az Eurosurveillance adatai szerint, a legmagasabb incidenciát Közép-Európában mérik, ezen belül, különösen magas esetszámokat regisztrálnak Szlovéniában és Ausztriában, míg a betegség gyakorisága úgy tűnik a dél-európai országokban jóval alacsonyabb (8, 11).

### **Lyme borreliosis becsült éves incidenciája egyes európai országokban a bejelentett adatok alapján\***

Ország	Eset / 100 000 lakos (2005)
Egyesült Királyság	0,1-0,9
Norvégia	6
Finnország	24
Litvánia	34
Németország	NA
Szlovákia	16
Hollandia**	103
Cseh Köztársaság	36
Bulgária	13
Olaszország	0,001
Portugália	0,04
Ausztria*	135
Szlovénia	206

- \*Forrás (11): Eurosurveillance: 2006, 11(25)
- \*\* Becsült érték

Fel kell hívni a figyelmet azonban arra, hogy az adatok összehasonlítását az egyes országokban alkalmazott adatgyűjtési módszerek különbözősége nagymértékben megnehezíti.

## Magyarországi epidemiológiai helyzet

A Lyme borreliosis Magyarországon bejelentendő fertőző megbetegedés, melynek jogszabályi háttérét illetően a többszörösen módosított 63/1997 (XXII.21.) NM rendelet 1. és 6. számú mellékletében és a többszörösen módosított 18/1998 (VI.3.) NM rendelet „Lyme-kór” című bekezdésben foglaltak az irányadók. Ennek értelmében a betegség:

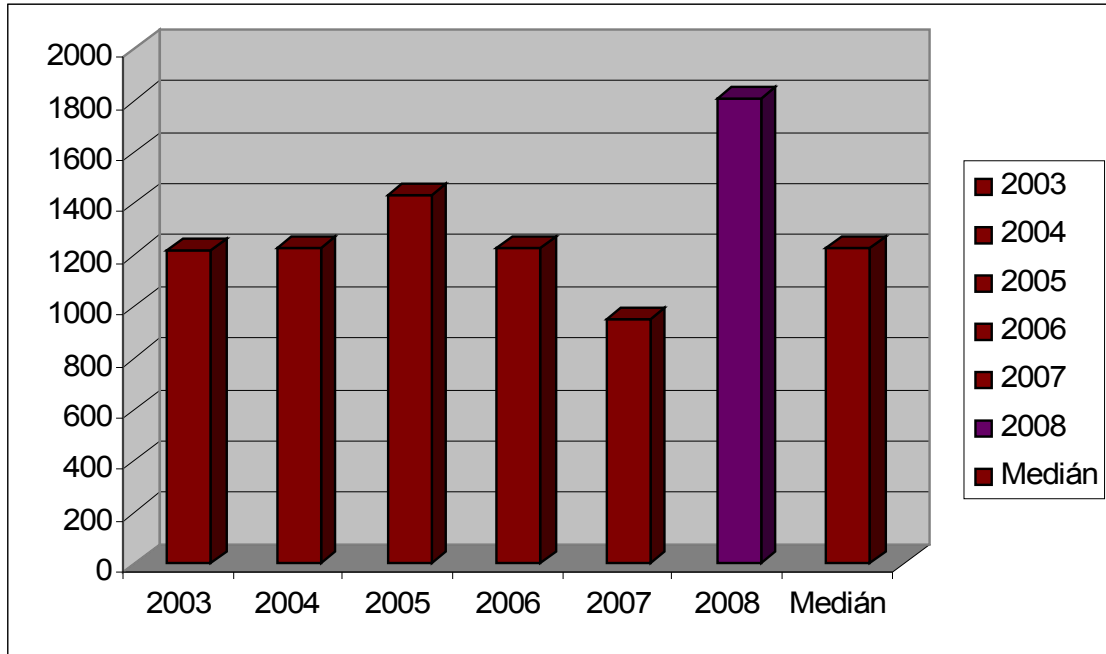
- *bejelentendő*, kijelentés csak szövődmény előfordulása, vagy fatális kimenetel esetén kötelező.
- *járványügyi laboratóriumi vizsgálat* igénybe vehető. Szerológiai vizsgálatok előzetes megbeszélést követően az OEK-ben, illetve ezen szerológiai vizsgálatra felkészült ÁNTSZ regionális intézetek laboratóriumaiban.
- Szerológiai vizsgálat csak specifikus tünetek jelentkezésekor, és megfelelő anamnézis (ismert kullancsexpozíció vagy legalábbis a páciens mozgástere alapján ennek valószínűsíthetése) esetén indokolt.

A betegség kijelentése csak szövődmény előfordulása, illetve halálos kimenetel esetén kötelező. Az érvényes szabályozás szerint, a kórokozó jelenlétét közvetlenül vagy közvetetten alátámasztó laboratóriumi eredmény a laboratórium által 24 órán belül jelentendő az ÁNTSZ - laboratórium telephelye szerint illetékes – megyei intézetének (lásd a 63/1997 (XII.21) NM rendeletet). A gyakorlatban azonban az ÁNTSZ hálózatán kívül ma már számos egyéb laboratórium végez Lyme borreliosis alátámasztására diagnosztikus vizsgálatokat. Kérdéses, valamennyi laboratórium eleget tesz-e jelentési kötelezettségének, és a jelentett esetek klinikailag valóban megfelelnek-e a Lyme borreliosis kritériumainak. Bonyolítja a helyzetet, hogy a pozitív szerológiai eredmény az eset definiálásához önmagában nem elegendő, jellemző klinikum nélkül, a CDC esetdefiníciója szerint legfeljebb Lyme betegség gyanúját képezheti (4). A laboratórium által jelentett eset akkor kerülhet a nyilvántartásba, ha azt a betegellátó a klinikai adatok birtokában megerősíti.

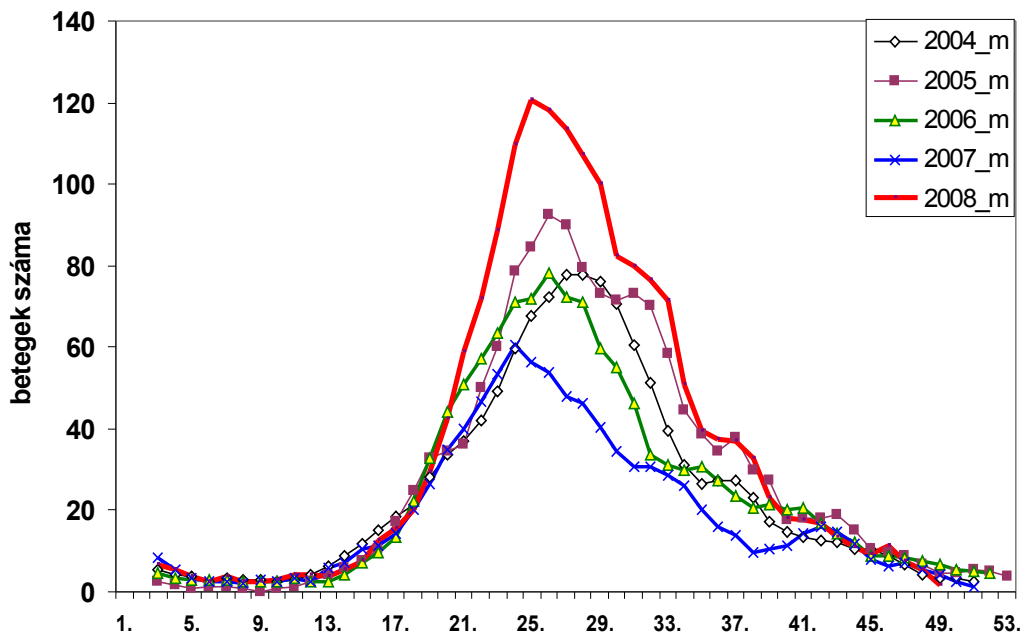
Az adatgyűjtésre alkalmazott módszerek a változó surveillance céloknak és rendelkezésre álló forrásoknak megfelelően időről-időre módosításra szorulnak. A fenti megfogalmazás módosítása nyilvánvalóan időszerű.

Az elmúlt évben a bejelentett esetszám meglepő módon alakult. A 2007-ben megfigyelt átmeneti csökkenést követően 2008-ban az esetszám váratlan emelkedését tapasztaltuk.

**Bejelentett Lyme esetek számának alakulása (2003-2008)**  
(Forrás: Epiinfo)

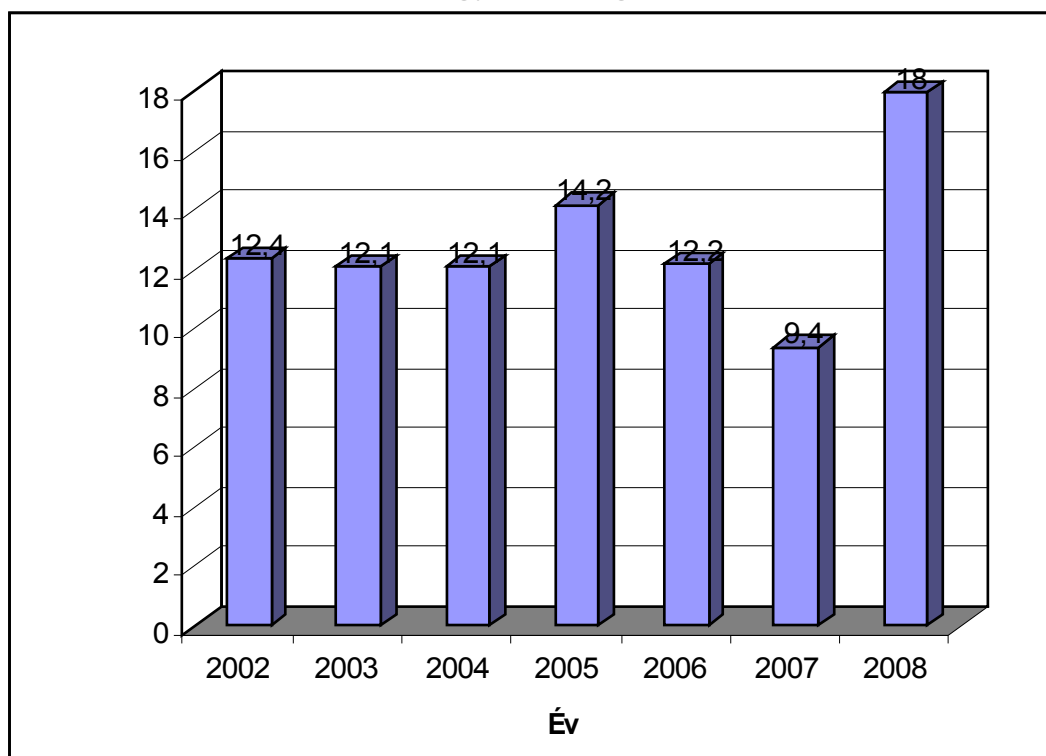


**Lyme-kór megbetegedések mozgóátlaga a megbetegedések hete szerint, 2004-2008.**



Az egyes régiók összehasonlítását jobban szolgálja a betegség 100 000 lakosra kivetített incidenciája.

## 100 000 lakosra jutó bejelentett Lyme-borreliosis esetszám alakulása Magyarországon

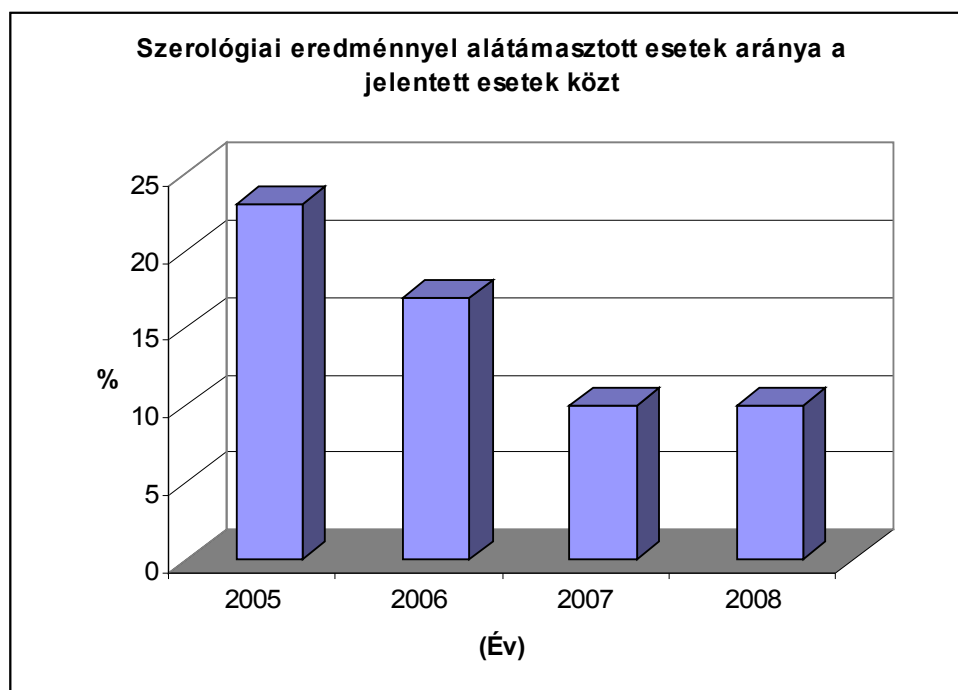


(Forrás: OSAP 1561, MAGYARORSZÁG JÁRVÁNYÜGYI HELYZETE 2007;

Epinfo 15. évfolyam 51-52. szám)

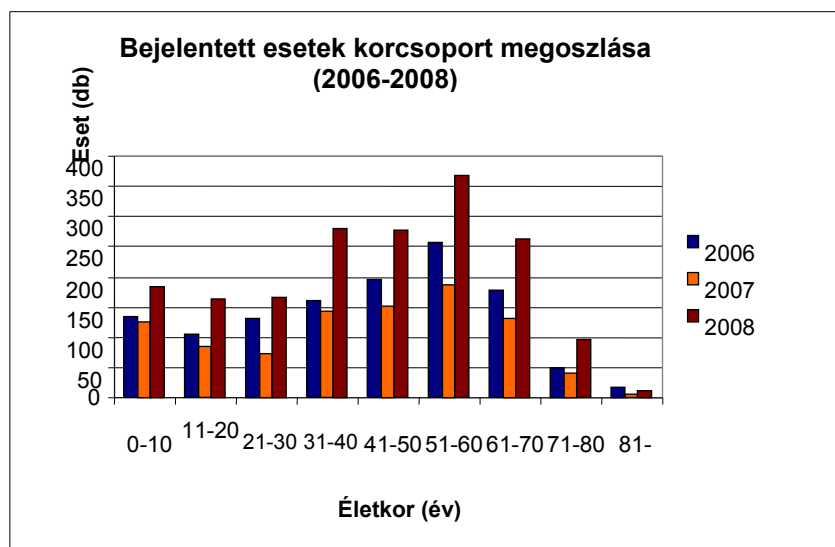
A bejelentett esetszám 2008-ban észlelt hirtelen emelkedése magyarázatra vár. Egy év adatai alapján trend nem állapítható meg, az adatok azonban a követés fontosságára hívják fel a figyelmet. Egyelőre nem dönthető el, hogy a jelenség oka az esetszám valódi növekedése (például a klimatikus változások következtében), a jelentési fegyelem javulása, vagy a detektálás nagyobb aránya. Az alábbi ábra alapján látható, hogy az emelkedés nem függ össze a laboratóriumi jelentőrendszer bevezetésével, hiszen a bejelentett esetek közt a szerológiai eredménnyel alátámasztott esetek aránya az évek során folyamatosan csökkent.

### Szerológiai eredménnyel alátámasztott Lyme borreliosis bejelentett esetek arányának alakulása



[Megjegyzés: Nyilvánvaló, hogy az adott kórképnél a laboratóriumok részéről történő jelentés epidemiológiai szempontból kevésbé meghatározó: egyrészt, a laboratóriumi eredmény a klinikai kép alapján jelentendő jellemző korai manifesztációk esetében is negatív lehet, és a pozitív szerológiai eredmény a diagnózis felállításának nem feltétele, másrészt, az esetleges pozitív eredmény csak a tünetekkel együtt értékelhető, amelyek a vizsgáló laboratórium számára nem mindig állnak rendelkezésre. A fent ismertetettek értelmében, a klinikus az esetek zömét kitevő manifesztáció esetében helyesen jár el, ha laboratóriumi eredménnyel történő alátámasztás nélkül, a klinikai tünetek alapján jelent. Javasolható azonban, hogy a laboratórium pozitív szerológiai eredmény esetében a kiadott leleten megjegyzésben hívja fel a betegellátó figyelmét a bejelentési kötelezettségre.]

Az adatok elemzése alapján úgy tűnik, a betegek közt a férfiak és nők megoszlása csaknem azonos (47,7% versus 52,3%); a nők száma valamivel meghaladja férfiakét, az eltérés nem szignifikáns, a kismértékű eltérés azonban az évek során következetesen kimutatható). A korcsoport megoszlást tekintve enyhe bimodális eloszlás látható, a tíz év alatti gyermeknek és középkorú felnőtteknek megfelelő csúcsokkal, amely a vizsgált három évben konzekvensen megfigyelhető. Az utóbbi jelenséget más országokban is leírták (4, 6, 9), egyik lehetséges magyarázata valószínűleg az említett korosztályok nagyobb outdoor aktivitásában keresendő. Ugyanakkor, az adatok felhívják a figyelmet az említett korosztályok nagyobb kockázatára, a kullancs elleni védekezésre vonatkozó célzott felvilágosítás jelentőségére.



A várakozásnak megfelelően, a bejelentések zöme a dunántúli országrészből érkezik. Bár a fertőződés és észlelés helye nem feltétlenül esik egybe, a megbetegedések túlnyomó része a kullancs életfeltételeinek kedvező, közismerten endémiás területeken történik. A közép-magyarországi régió kiemelkedő lakosságszáma miatt vezet a jelentett esetszámokban (9).

A jelenlegi jelentőrendszer (sem a laboratóriumi adatok, sem a klinikus által jelentett adat) nem ad felvilágosítást a betegség klinikai manifesztációjára vonatkozólag. Az sem dönthető el, hogy a jelentett esetek közt milyen arányban képviseltetik magát friss fertőzés, késői manifesztáció, ismétlés (kontroll), illetve az olyan, klinikailag gyógyult eset, ahol az ellenanyagok perzisztálnak.

A jelentett esetszám elmúlt évben tapasztalt meglepő hazai növekedése ellenére nem tudjuk, a klinikusok milyen arányban tesznek eleget jelentési kötelezettségüknek, a valódi esetszám a tudomásunkra jutottnál akár magasabb is lehet. A jelenlegi szabályozás a kezelőorvos illetve a labor számára nem ad világos útmutatást annak eldöntéséhez, hogy mely eseteket, milyen kritériumok alapján jelentse (pozitív szerológiai eredményeket, a friss eseteket vagy a késői manifesztációkat is?). Megoldást jelentene a Robert Koch-Institut (RKI) által felállított epidemiológiai esetdefiníció alkalmazása (lásd alábbi táblázat), az expozíciós lehetőséggel kiegészítve, mely szerint csak a korai, EM vagy neuroborreliosis formájában manifesztálódó esetek kerülnek a nyilvántartásba.

### Az RKI által javasolt esetdefiníció Lyme surveillance céljára (8, 10)

	<b>Klinikai kritériumok</b>	<b>Esszenciális laboratóriumi kritériumok</b>
Erythema migrans (ECM)	Növekvő vöröses vagy kékeslila bőrpír vagy folt, gyakran terjedő széllel, jellemzően szoliter	Nincs
Korai neuroborreliosis (NB)	Az alábbiak legalább egyike: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ akut, fájdalmas radiculoneuritis</li> <li>▪ vagy akut, valamely agyideget érintő paralysis</li> <li>▪ vagy meningitis</li> </ul>	Lymphocytás pleocytosis a liquorban és az alábbiak legalább egyike: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ intrathecalisan termelődő specifikus ellenanyagok kimutatása</li> <li>▪ vagy <i>B. burgdorferi</i> tenyésztése vagy nukleinsav kimutatása (pd. PCR-eljárással) a liquorból</li> </ul>

#### Összefoglalás:

A Lyme borreliosis bejelentési kötelezettsége és annak kritériumai az egyes európai országokban jelentősen eltérnek. A hazai adatok a laboratóriumok és betegellátók által jelentett esetekből adódnak, és az elmúlt évben a betegség gyakoriságának emelkedésére utalnak. Epidemiológiai célra Európában egységesen elfogadott betegségdefiníció hiányában azonban a nemzetközi adatokkal történő összehasonlítás nehéz. Szükség van Lyme betegségben a jelentési kritériumok pontos definiálására, azok harmonizálására, előnyösen úgy, hogy csak a friss esetek kerüljenek az surveillance rendszer (EFRIR) adatbázisába. Így pontosabb, összehasonlításra alkalmas adatokat kaphatunk a betegség valódi gyakoriságáról, az esetszám változásáról. Az egyes manifesztációk előfordulására vonatkozó hasznos információt nyújtana más betegségekhez hasonlóan egyedi vizsgálati lap bevezetése (a vizsgálati lap összeállítása folyamatban van).

Emlékeztetni kell arra is, hogy a trendek figyelemmel kísérése szempontjából nem elhanyagolható faktor a változó gazdasági és társadalmi környezetben a jelentőrendszer stabilitása.

Megalapozott következtetések levonásához segítséget nyújthatnak indirekt vizsgálatok, például a kullancspopuláció reprezentatív szűrése *Borrelia burgdorferi* sensu lato jelenlétére.



Kiemelt hangsúlyt kell fektetni az epidemiológiai adatok szerint magasabb kockázatú csoportokban a megelőzés lehetőségeire, a tünetek korai felismerésére vonatkozó tájékoztatás jelentőségére.

Hangsúlyozni kell, hogy a surveillance célra szánt esetdefiníciók nem alkalmazható egyedüli kritériumokként egyes betegeknél a klinikai diagnózis felállítására, vagy a standard ellátás szükségességének meghatározására. Az egyes esetekben a klinikus a diagnózist és szükséges kezelést a rendelkezésre álló valamennyi adat birtokában állapíthatja meg.

## Hivatkozások:

- 1 Centers for Disease Control and Prevention. Lyme Disease — United States, 2003–2005. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. (MMWR)*, 2007; 56:573–6
2. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Lyme Disease — United States, 1992–2006, *Morb. Mortal. Wkly. Rep. (MMWR)*, [Surveillance Summaries](#), 2008, 57(SS10):1-9
3. CDC Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*) 1996 Case Definition
4. CDC Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*) 2008 Case Definition, [http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/lyme\\_disease\\_2008.htm](http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/lyme_disease_2008.htm)
5. Center of Disease Control and Prevention, Lyme Disease, *Morb. Mort. Wkly. Rep.*, 2000, 50, 181
6. 2009 EUCALB - European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (<http://www.oeghmp.at/eucalb/>)
7. Wilske és mtsai.: Lyme borreliosis, Quality Standards for the Microbiological Diagnosis of Infectious Diseases, Expert Panel for Quality Standards in the Microbiological Diagnosis of Infectious Diseases (MIQ), 2000, 12
8. Mehnert W.H, Krause G: Surveillance of Lyme Borreliosis in Germany, 2002 and 2003, *Eurosurveillance*, Volume, 2005; 10(4)
9. Zöldi Viktor: Elegendő-e a bejelentett megbetegedések számának ismerete a kullancsok által terjesztett fertőző betegségek hazai járványügyi helyzetének megítéléséhez? Debreceni BRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM NÉPEGÉSZSÉGÜGYI ISKOLA, 2008. október (évközi dolgozat)
10. Falldefinitionen für meldepflichtige Infektionskrankheiten. *Epid. Bull.*, 2002, 2: 9–13
11. Smith R és mtsai.: Lyme borreliosis : Europe-wide coordinated surveillance and action needed? *Eurosurveillance* 2006, 11 (5)
12. Dr. Gabriele Poggensee és Balazs Fülöp, Lyme borreliosis: Data and trends, *Vector-Borne Diseases: Impact of Climate Change on Vectors and Rodent Reservoirs*, Berlin, 27 – 28 September 2007.

## Helyesbítő kiegészítés:

1. A Mikrobiológiai Körlevél megelőző 2008. VIII. évf. számában Ferenczi Emőke: „Állásfoglalás a kullancsok által terjesztett, agyhártya-és agyvelőgyulladást okozó vírusfertőzés elleni oltásokkal kapcsolatban” c. cikkéhez (12. oldalon, alulról a 6. sorban, a 6. számú irodalmat követően) a szerző az alábbi helyesbítő kiegészítést teszi:  
„A hivatkozott cikk megállapításával csak részben lehet egyetérteni, azaz a megállapítás csak a két flavivírusra érvényes, nevezetesen a Japán encephalitisre és a kullancsencephalitisre.”
2. A Mikrobiológiai Körlevél 2008. VIII. évf. 3. számában Tóth Ákos: „Új szelektív és differenciáló táptalaj az ESBL-termelő Gram-negatív kórokozók szűréséhez” c. cikkéhez a szerző az alábbi helyesbítő kiegészítést teszi:  
A gyártó jelenleg már nem a cikkben említett CIP 103982 ESBL-termelő *Escherichia coli* kontroll törzset ajánlja a ChromID ESBL táptalaj bevizsgálásához, hanem a CIP 105903 *E. coli* törzset. A táptalaj minőségellenőrzéséhez használandó kontroll törzsek beszerezhetőek az OEK Orvosi Baktériumok Magyar Nemzeti Gyűjteményéből:  
HNCMB 52134 - *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603  
HNCMB 35057 - *Escherichia coli* CIP 105903  
HNCMB 35053 - *Escherichia coli* ATCC 25922  
HNCMB 60084 - *Proteus mirabilis* ATCC BAA-856