



2003. év III. évfolyam 4. szám

Tartalom:

Beszámoló a European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS) 2003. évi konferenciáján való részvételről
Füzi Miklós

A *Streptococcus pneumoniae* penicillin rezisztenciájának hazai alakulása
Füzi Miklós

A szerzett metallo- β -laktamáz (MBL) termelő Gram-negatív aerob kórokozók jelentősége és kimutatása
Libisch Balázs

Fluorokiniolon rezisztens *Enterobacter cloacae* törzsek molekuláris epidemiológiai vizsgálata
Glatz Katalin, Pászti Judit

Tájékoztató a 2003. január-május hó bakteriológiai surveillance eredményeiről
Gacs Mária, Tirczka Tamás, Végh Zsolt

Beszámoló az 5. Európai Kemoterápiás és Infektológiai kongresszusról.
2003. október 17-20, Rodosz, Görögország
Gacs Mária, Libisch Balázs, Tóth Ákos

Felhívás

Beszámoló az european antimicrobial resistance surveillance system /EARSS/ 2003. évi konferenciáján való részvételről

Az EARSS 2003. évi konferenciája Varsóban került megrendezésre november 5-7 között. A megbeszéléseken számos előadás foglalkozott a fontosabb kórokozók rezisztencia viszonyainak alakulásával és több javaslat is elhangzott a nemzetközi együttműködés további kibővítéséről.

Az antibiotikum rezisztencia eredmények közül kiemeljük, hogy Európa számos országában tovább növekedett a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*ok (MRSA) aránya. (1. táblázat)

1. táblázat A methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* előfordulása Európában az elmúlt három év EARSS adatai alapján (%)

Ország	2001. év	2002. év	2003. év első hat hónap
Magyarország	4,7	9,0	14,5
Ausztria	7,6	10,6	16,7
Szlovákia	5,4	8,5	12,8
Csehország	5,9	5,9	7,9
Szlovénia	19,6	13,8	13,1
Horvátország	31,5	36,9	34,1
Románia	n.a.	35,8	57,6
Bulgária	27,2	32,8	35,3
Lengyelország	15,2	23,1	25,3
Németország	15,7	18,7	18,3
Franciaország	33,4	2,8	n.a.
Belgium	22,6	28,3	35,0
Nagy-Britannia	44,4	43,9	41,6
Hollandia	0,5	1,0	n.a.
Dánia	0,8	0,9	1,2
Svédország	0,9	0,7	0,8
Finnország	0,8	0,8	n.a.
Portugália	31,9	38,1	n.a.
Spanyolország	23,2	23,3	n.a.
Olaszország	41,0	38,2	n.a.
Görögország	39,3	43,8	n.a.

Míg a skandináv országokban az MRSA előfordulása továbbra is alacsony szinten maradt (<2%) 2003 első hat hónapjában, 2002-hez viszonyítva emelkedett az MRSA arány Lengyelországban, Magyarországon, Szlovákiában és Romániában. A 2003-ban adatokat közlő országok közül Romániában az MRSA törzsek aránya már meghaladta az 50%-ot, Nagy-Britanniában, Írországon, Lengyelországban, Horvátországban és Bulgáriában 25-50% között változik; Magyarországon, Szlovákiában, Ausztriában és Németországban pedig incidenciája 10-25%. Érdekes, hogy a közép-európai térségben három ország – Ausztria, Magyarország és Szlovákia- rezisztencia adatai nagyjából egymással párhuzamosan változtak a vizsgálat időszakban, ugyanakkor Csehországban 2003-ban sem emelkedett számottevően a rezisztencia mértéke az előző két évhez viszonyítva. Bár Franciaország, Olaszország, Görögország és Portugália még nem közöltek adatot 2003-ra vonatkozóan, a 2002-es statisztikák alapján ugyancsak a magas MRSA incidenciájú (25-50%) országok közé tartoznak.

Összefoglalva elmondható, hogy az MRSA helyzet Európában folyamatosan romlik, az országok közel fele már a magas incidenciájú csoportba tartozik (25% felett) és néhány északi országot és Hollandiát kivéve a rezisztencia mértéke majdnem mindenütt növekszik, vagy magas szinten stagnál. Úgy tűnik tehát, hogy amennyiben nem következik be fordulat – aminek esélye igen csekély- Európa előbb- utóbb „el fogja veszíteni a háborút az MRSA-val szemben”. A kedvezőtlen tendencia Magyarországon is megfigyelhető, az MRSA törzsek aránya az EARSS surveillance-ben – mint az 1. táblázatban is látható- 2001-ben 4,7% volt, majd 2002-ben 9%-ra, 2003 első hat hónapjában pedig 14,5%-ra emelkedett. Komoly erőfeszítésekre van tehát szükség, hogy legalább késleltessük a már számos európai országra jellemző magas MRSA incidenciát kialakulását.

Az invazív, penicillinre nem érzékeny *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) törzsek aránya 2002-es EARSS adatok szerint ugyancsak magas Európa számos országában. Előfordulásuk 50% fölött volt Franciaországban, 25-50% között Spanyolországban, Lengyelországban és Romániában, 10-25% között Olaszországban, Szlovéniában, Horvátországban, Magyarországon, Szlovákiában, Belgiumban és Írországon, 5-10% között Csehországban és Finnországban és 5% alatt Nagy-Britanniában, Németországban, Ausztriában, Hollandiában, Dániában és Svédországban.

A már rendelkezésre álló 2003. évi (hat hónapra vonatkozó) adatok szerint a PNSP incidenciája növekedett Ausztriában és Bulgáriában, ugyanakkor csökkent Csehországban és Romániában. Általánosan elfogadott vélemény, hogy a PNSP incidenciát az MRSA-val ellentétben, amely elsősorban nozokomiális kórokozó, csökkenteni lehet a β -laktám antibiotikum felhasználás korlátozásával. Magyarországon az invazív PNSP törzsek aránya nem változott lényegesen az elmúlt három év során, ugyanakkor a magas szintű rezisztencia mértéke jelentősen csökkent, ami döntően a megfelelő vizsgáló módszer elterjedésének köszönhető.

(A Körlevél jelen számában külön közleményben foglalkozunk a kérdéssel).

Az erythromycin rezisztencia az invazív *Streptococcus pneumoniae* törzsek között szintén általában magas Európa szerte. 2002-es adatok szerint az arány 50% fölött van Franciaországban és 25-50% között Spanyolországban, Olaszországban, Belgiumban és Szlovákiában. Magyarország évek óta - Németországgal Ausztriával és Nagy-Britanniával együtt - a 10-25%-os csoportba tartozik. Ugyanakkor a legújabb adatok szerint emelkedni látszik hazánkban az erythromycin rezisztencia mértéke: a 2002-es 19,3%-ról 2003 első hat hónapjában 23,4%-ra növekedett.

Az invazív *Enterococcus faecium* törzsek között a vancomycin rezisztencia aránya az Európai országok többségében még alacsony (<5%), de néhány országban már (Olaszország, Görögország, Horvátország, Írország) a 2002-es adatok szerint meghaladta a 10%-ot. A 2003-as évről rendelkezésre álló adatok még nagyon hiányosak.

Az invazív *E. coli* törzsek harmadik generációs cephalosporinokkal szembeni rezisztenciája a legtöbb Európai országban ugyancsak alacsony (<5%), ugyanakkor mind 2002-ben, mind 2003 első hat hónapjában 10% fölötti értéket közölt Románia és Bulgária. Mivel a *Klebsiella* törzsek között jóval gyakoribb a harmadik generációs cephalosporinokkal szembeni rezisztencia, az *E. coli* mellett felmerült a *Klebsiella spp*-k bevonása is az európai surveillance rendszerbe.

Az invazív *E. coli* törzsek fluorokinolon rezisztenciája az Európai országok többségében jelenleg 10-25% között mozog és az elmúlt három év során általában folyamatosan emelkedő tendenciát mutatott. Meg kell említeni, hogy a *Streptococcus pneumoniae* törzsek fluorokinolon rezisztencia adatai az EARSS rendszerben nem igazán értékelhetőek, mivel számos laboratórium ciprofloxacin rezisztencia vizsgálatot végzett, amelynek értékelése országonként változik, ill. számos helyen, így Magyarországon is az NCCLS alapján vizsgálatát nem is javasolják.

Az újabb rezisztencia adatok elemzésén kívül a konferencia foglalkozott a nemzetközi együttműködés bővítésének lehetőségével is. Javaslatként hangzott el egy „európai fertőző betegség megelőző központ” létrehozása az amerikai CDC mintájára. Ugyancsak felmerült bizonyos jelentős költséggel járó tipizálási eljárások (pl. szekvencia tipizálás) centralizálása. Megkezdték továbbá az NCCLS mintájára egy valamennyi európai országra érvényes antibiotikum rezisztencia „breakpoint” rendszer kidolgozását.

A legújabb rezisztencia adatok mellett a konferencián nyilvánosságra hozták a surveillance-ban részt vevő kórházak által korábban nyújtott „háttér információ”-t is:

- a kórházak által ellátott lakosság számát,
- a betegnapok számát,
- az osztályok ágykihasználtságát,
- valamint a minőségi indikátornak tekintett haemokultura számot.

Már eddig is tudtuk, hogy a haemokultura vizsgálatok száma Magyarországon igen alacsony, és nem egy fórumon elhangzott, hogy szükség lenne a vizsgálatok számának jelentős emelésére, erre azonban elsősorban finanszírozási okok miatt nem került sor. Így következhetett be az a rendkívül sajnálatos helyzet, hogy az EARSS konferencián Magyarország, mint a legkevesebb haemokultura vizsgálatot végző ország került megemlítésre. Az alábbi táblázatból, amely hivatalos EARSS adatokat tartalmaz, jól látható, hogy míg a nyugat-európai országokban 20-40-szer nagyobb a haemokultura vizsgálatok száma, a környező államokban is általában 4-6-szor annyi vizsgálatot végeznek, mint Magyarországon.

**Haemokultura vizsgálatok száma 1000betegnagra vonatkozóan
EARSS 2002**

Bulgária	6,56
Csehország	6,13
Finnország	43,37
Franciaország	42,00
Hollandia	36,15
Írország	6,97
Lengyelország	8,17
Magyarország	1,65
Nagy-Britannia	30,35
Portugália	21,63
Románia	5,21
Spanyolország	33,66
Svédország	32,08
Szlovákia	5,47
Szlovénia	13,27

Úgy érzem a fenti adatok magukért beszélnek, és felhívásnak kell tekintsük őket, hogy a jelenlegi gyakorlat tovább nem folytatható és azonnali intézkedésre van szükség a haemokultura vizsgálatok számának emelése érdekében.

Dr.Füzi Miklós

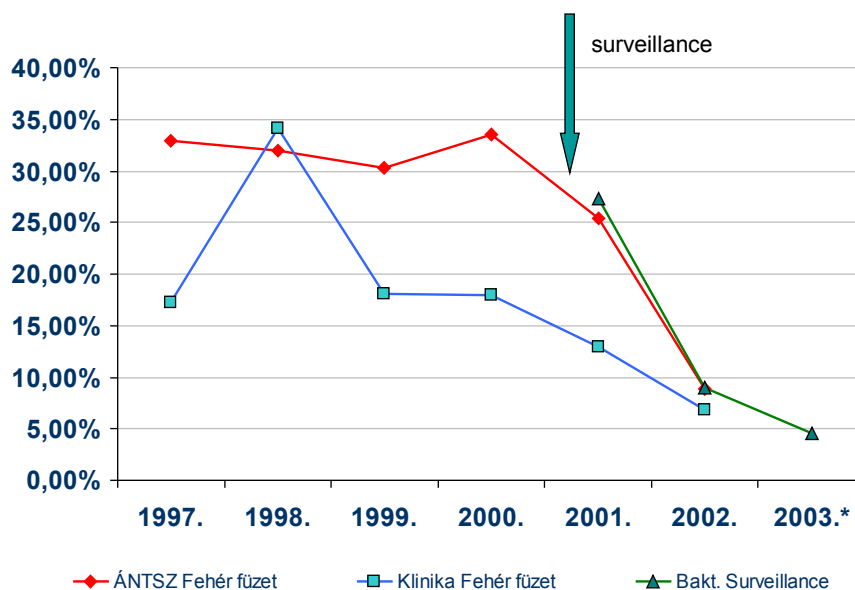
A *Streptococcus pneumoniae* penicillin rezisztenciájának hazai alakulása

A Mikrobiológiai Körlevélben (MKL), annak 2001- es indulása óta már számos alkalommal foglalkoztunk a *S. pneumoniae* penicillin érzékenységgel. Jelen írásunkban szeretnénk időbeli sorrendben áttekinteni a témával kapcsolatban az utóbbi három évben kiadott (ill. előadott) módszertani irányelveket és bemutatni, hogyan alakultak ezek nyomán a hazai rezisztencia vizsgálati eredmények.

2001. év januárjában változás történt az Országos Epidemiológiai Központ Bakteriológiai Főosztályának vezetésében. Nem sokkal később megindult a 'Mikrobiológiai Körlevél' (MKL) és a mikrobiológiai surveillance, amely lehetővé tette a résztvevő laboratóriumok vizsgálati eredményeinek folyamatos monitorozását és az eredménykiadásban előforduló hibák gyors felismerését. Rövidesen nyilvánvalóvá vált, hogy a legtöbb probléma a laboratóriumokban az antibiotikum rezisztencia vizsgálatok végzésével van, ezért már a MKL 3. (júniusi) számában átfogó módszertani tájékoztatást adtunk az antibiotikum rezisztencia vizsgálatok helyes kivitelezéséről és értékeléséről; részletesen ismertette a *S. pneumoniae* penicillin érzékenység meghatározásának menetét /1/. Ezt követően 2001. november 20-án az OEK Bakteriológiai Főosztály és a SZTE ÁOK Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet tudományos ülésén a surveillance-ról tartott előadásban /2/ rámutattunk a *S. pneumoniae* penicillin rezisztencia adatainak irrealitására és hangsúlyoztuk a helyes metodika alkalmazásának szükségességét. Nem sokkal később a MKL 2002. évi 1. (áprilisi) számában újra kiemeltük a vizsgálat megfelelő módon történő végzésének fontosságát. /3/

A rezisztencia eredmények változását az 1. ábrán mutatjuk be.

Streptococcus pneumoniae penicillin rezisztencia mértékének alakulása



1. ábra

Mint látható, a korábban irreálisan magas rezisztencia értékek már 2001- ben csökkentek valamelyest az ÁNTSZ laboratóriumokba, majd 2002- ben a rezisztencia arány 10% alá esett és az eddigi rendelkezésre álló surveillance adatok alapján előreláthatólag 2003- ban is 10% alatt fog maradni.

Az eredményekről először a MKL 2002. évi 2. (júliusi) számában adtunk tájékoztatást. Akkor a 2002. év első három hónapjának rezisztencia adatait közöltük /4/. A mikrobiológiai surveillance 2002. január-márciusi adatgyűjtése során, amely döntő részben az ÁNTSZ laboratóriumokra vonatkozott, 1031 *S. pneumoniae* törzs mindössze 9,7%-a bizonyult penicillin rezisztensnek /4/. Ezután 2002. október elején, a Magyar Mikrobiológiai Társaság vándorgyűlésén tartott előadásban /5/ számoltunk be a kedvező változásról, majd a MKL 2002. évi 4. /6/, valamint 2003. évi 1. és 2. számában /7, 8/ újra visszatértünk a kérdésre.

Úgy gondoljuk, az elmúlt három évben igen jelentős javulás tapasztalható a *S. pneumoniae* penicillin rezisztencia vizsgálatának végzésében. A változás mindenekelőtt az ÁNTSZ laboratóriumokra vonatkozik, de mint az ábrából látható, a kedvezőbb helyzetből induló kórházi- egyetemi laboratóriumok esetében is számottevő volt a javulás. Minderről azért éreztük fontosnak tájékoztatást adni, mert ez év márciusában olyan közlemény jelent meg a témáról hazai szerzőktől a „*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*”-ban /9/, és olyan előadás hangzott el szeptemberben egy szakmai továbbképző tanfolyamon /10/, amelyek egyes megállapításai félreértésre adhatnak okot az ÁNTSZ laboratóriumok *S. pneumoniae* penicillin rezisztencia vizsgálatainak megítélésében.

Dr. Füzi Miklós

Irodalom

1. Gacs, M. és mtsai: Fontosabb aerob kórokozó baktériumok antibiotikum érzékenységének vizsgálata. *Mikrobiológiai Körlevél* 2001, 1(3), 1-13.
2. Gacs, M.: Az OEK bakteriológiai surveillance vizsgálat kezdeti tapasztalatai. OEK Bakteriológiai Főosztály és a SZTE ÁOK Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet tudományos ülése. Budapest, 2001. november 20.
3. Gacs, M. és Füzi, M.: Megjegyzések az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok végzéséhez. *Mikrobiológiai Körlevél* 2002, 2(1), 1-2.
4. Végh, Zs. és mtsai: Tájékoztató a 2002. év január- március havi surveillance eredményeiről. *Mikrobiológiai Körlevél* 2002, 2(2) 1-7.
5. Tirczka, T. és mtsai: A hazai mikrobiológiai surveillance 2001. és 2002. évi adatainak összehasonlító elemzése. MMT 2002. évi Nagygyűlés, Balatonfüred, 2002. október 8.
6. Tirczka, T. és mtsai: Tájékoztató a 2002. év április- június havi surveillance eredményeiről. *Mikrobiológiai Körlevél* 2002, 2(4), 1-8.
7. Gacs, M. és mtsai: Monitor 2002. III. negyedév. *Mikrobiológiai Körlevél* 2003, 3(1), 1-8.
8. Tirczka, T. és mtsai: Bakteriológiai surveillance 2002. *Mikrobiológiai Körlevél* 2003, 3(2) 8-16.
9. Doday, O. és mtsai: Antibiotic suscetibility and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J.Antimicrob. Chemother.* 2003, 51, 887-893.
10. Nagy, E.: Antibiotikum rezisztencia terjedése, mint globalizációs probléma. SZTE ÁOK Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet továbbképző szimpoziuma. Szeged, 2003. szeptember 11.

A szerzett metallo- β -laktamáz (MBL) termelő Gram-negatív aerob kórokozók jelentősége és kimutatása

Az első szerzett, tehát nem természetes rezisztencia mechanizmusként jelenlévő MBL enzimet (IMP-1) 1991-ben írták le Japánban. Az első VIM típusút (VIM-1) először 1999-ben Olaszországból, az SPM-1 típust pedig 2002-ben Braziliából közölték. E három típusú szerzett MBL enzimből eddig összesen 29 variánst írtak le a világ minden tájáról (16 IMP variáns, 12 VIM variáns és egy SPM variáns). (1) A gének eredete egyenlőre ismeretlen, valószínűleg valamilyen a természetes környezetben élő baktériumból kerültek át a klinikai kórokozókba. Kelet-Európából eddig Horvátországban és Lengyelországban írtak le VIM típusú enzimet, mindkettőt 2003-ban. Jelenleg Európában a VIM típus a domináns szerzett MBL, tehát VIM termelő törzsek izolálása a legvalószínűbb hazánkban is.

Az OEK Bakteriológia I osztályán végzett vizsgálatokkal eddig három hazai *Pseudomonas aeruginosa* klinikai izolátumban azonosítottunk szerzett MBL enzimet. Két izolátum egy budapesti kórház intenzív osztályáról származik 2002 második feléből és VIM-4 enzimet hordoznak, egy izolátum pedig Pécsről származik 2003 októberéből. A pécsi izolátum karakterizálása illetve esetleges halmozódásának vizsgálata még folyamatban van.

A szerzett MBL enzimek jelentőségét az alábbiakban foglalhatjuk össze:

(a) A szerzett MBL gének integronon helyezkednek el az esetek túlnyomó többségében, ami elősegíti horizontális terjedésüket (plazmid vagy transzpozon transzfer illetve génkazetta-mobilizáció útján) más klinikai törzsekbe és fajokba. Az elsősorban Gram-negatív aerob kórokozókban előforduló szerzett MBL gének többségét *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* és az *Enterobacteriaceae* családba tartozó fajokból izolálták. (2)

(b) Az integronon való elhelyezkedés miatt az integronon velük együtt jelenlévő más rezisztencia génekkel, például aminoglikozid és fertőtlenítőszer rezisztencia génekkel együtt terjedhetnek és szelektálódnak, ami gyakran multirezisztens fenotípust okoz.

(c) Előzetes eredményeink és külföldi kutatók korábbi feltételezése alapján terjedésüket az egyes országok között emberi (valószínűleg intestinalis) hordozás is elősegítheti. (3)

(d) Mivel aktív centrumukban Zn^{2+} ionokat tartalmaznak, a legtöbb ESBL enzimtől eltérően nem gátolják őket a szerin típusú β -laktamázok inhibitorai, mint a clavulánsav és tazobactam.

(e) Az ESBL enzimektől eltérően a karbapenemeket is hidrolizálják. Ez azonban fenotípusosan (*in vitro*) gyakran csak csökkent karbapenem érzékenységet vagy intemedier karbapenem rezisztenciát okoz. Más rezisztencia mechanizmusokkal kombinálódva viszont magas szintű karbapenem rezisztenciát hozhatnak létre, például *Pseudomonas* fajokban.

(f) VIM termelő *Pseudomonas* törzsek súlyos nosocomialis járványt okoztak például Görögországban (Larissa) 2001/2002-ben, ahol egy kórház több osztályáról összesen 47 VIM termelő izolátumot írtak le. (4)

Az alábbi táblázatban az irodalomban található illetve általunk meghatározott MIC értékeket (mg/l) adjuk meg egyes MBL termelő klinikai izolátumokra:

	PIP	TZP	CAZ	FEP	CFP	CTX	CRO	IPM	MEM	Ref
VIM-1 <i>P. aeruginosa</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	5.
VIM-2 <i>P. aeruginosa</i>	64	16	256	64	n.a.	>512	n.a.	128	128	6.
VIM-4 <i>P. aeruginosa</i>	>256	>256	>256	>256	n.a.	>256	>256	32	>32	saját
VIM-1 <i>K. pneumoniae</i>	>256	128-256	128-256	n.a.	n.a.	32-256	n.a.	4-32	1-32	7.
VIM-1 <i>E. coli</i>	>256	>256	>128	64	n.a.	128	n.a.	8	2	8.
IMP-4 <i>Acinetobacter spp</i>	64-256	4-64	n.a.	n.a.	n.a.	32-256	n.a.	0.25-16	0.25-16	9.

Rövidítések: CAZ: ceftazidim, PIP: piperacillin, TZP: PIP/TAZO, FEP: cefepim CFP: cefoperazon CTX: cefotaxim CRO: ceftriaxon, IPM: imipenem, MEM: meropenem, n.a.: nincs adat

Az OEK Bakteriológia I osztályán történő MBL vizsgálatokra kérjük beküldeni az összes alábbi kritériumoknak egyidejűleg megfelelő törzseket:

	CAZ / CTX	Cefepim	imipenem	meropenem	ESBL teszt	Beküldés OEK vizsgálatra	MBL teszt nem feltétel!
<i>Pseudomonas spp</i>	R vagy M	R vagy M	R vagy M	R vagy M		MBL	MBL Etest
<i>Acinetobacter spp</i>	R vagy M	R vagy M	R vagy M			MBL	MBL Etest
<i>Enterobacteriaceae</i>	R vagy M	R vagy M			Negatív	MBL	FEP-EDTA

A táblázat **MBL teszt** oszlopában jelzett tesztek elvégzése nem a beküldés feltétele, de ajánljuk azoknak a laboratóriumoknak, amelyekben lehetőség van elvégzésükre. A tesztek azon az elven alapulnak, hogy az EDTA komplexet képez az MBL aktív centrumában levő Zn^{2+} ionokkal, így gátolja az enzim működését. A **MBL Etest** kereskedelmi forgalomban kapható, és a táblázatban feltüntetett fenotípusú *Pseudomonas spp.* és *Acinetobacter spp.* törzseknél ajánlott elvégezni. A **FEP-EDTA** tesztet a táblázatban feltüntetett fenotípusú *Enterobacteriaceae* izolátumok esetében javasoljuk elvégezni. 30 µg-os FEP korongra cseppentsünk 5 µl 0,5 M EDTA (pH 8,0) oldatot. Ha a FEP+EDTA korong a gátlási zónája a FEP korong gátlási zónájánál több mint 6 mm –el nagyobb, a törzset kérjük beküldeni.

A táblázat **ESBL teszt** oszlopán a laboratóriumban aktuálisan alkalmazott ESBL teszt értendő, legyen ez akár ESBL korong-teszt vagy ESBL Etest.

A MBL vizsgálatra bekért *Pseudomonas spp.* törzseknél az egyidejűleg jelenlévő imipenem és meropenem rezisztencia jelentősége az, hogy csak az imipenem rezisztens izolátumoknál a valószínűsíthető rezisztencia mechanizmus, az imipenem felvételében szerepet játszó OprD porin elvesztése mutációval, a csak meropenem rezisztens törzseknél pedig a MexAB-OprM efflux pumpa túltermelése. (3, 10)

Laboratóriumunkban a MBL termelés fenotípusos azonosítására jelenleg az enzimek EDTA-gátlásán alapuló IPM-EDTA, FEP-EDTA korongtesztet, illetve az MBL Etest-et használjuk. A fenotípusos vizsgálatokat PCR reakcióval és szekvenálással erősítjük meg. *Mivel nemzetközileg elfogadott, standard MBL fenotípusos vizsgálat egyenlőre nem áll rendelkezésre, a felhalmozódó gyakorlati tapasztalataink alapján a későbbiekben fogunk végleges protokollt közzétenni.* A MBL termelő izolátumokról kiegészítő információk találhatóak az ECC-5 kongresszusról írt beszámolóban is.

Esetleges kérdéseiket, észrevételeiket a következő e-mail címre várjuk: libischb@oek.antsz.hu. Ugyanitt beküldőlap is kérhető MBL termelő törzsekhez.

Libisch Balázs

Irodalom:

- (1) *DM Livermore: Carbapenems take some steps forward* Előadás az ECC-5 kongresszuson, 2003, Rodosz
- (2) *Clin Microbiol Infect* 2002, 8: 321-331
- (3) *J Clin Microbiol.* 2000 Mar; 38 (3) : 1290-2.
- (4) *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jun; 51 (6):1409-14. Epub 2003 Apr 25.
- (5) *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Jul; 43 (7): 1584-90.
- (6) *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Apr; 44 (4): 891-897
- (7) *J Clin Microbiol.* 2003 Aug;41(8): 3893-6.
- (8) *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Jan;47 (1): 395-7.
- (9) *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Mar; 45 (3): 710-4.
- (10) *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:634-40

Fluorokinolon rezisztens Enterobacter cloacae törzsek molekuláris epidemiológiai vizsgálata

Az osztályunkon végzett molekuláris epidemiológiai vizsgálatok (AP-PCR, PFGE) során észleltük egy fluorokinolon rezisztens *Enterobacter cloacae* klón epidémiás terjedését Magyarország szerte: 1997 óta összesen hét intézményben, 19 beteg húgyúti-, sebfertőzéséből, illetve haemokultúrájából tenyészték ki ezek a multirezisztens törzsek, komoly terápiás gondot, valamint egy esetben esethalmozódást okoztak (12 beteg). Az esethalmozódást követő környezetvizsgálat eredménytelenül zárult. A fluorokinolon rezisztencia elsősorban az urogenitális valamint az enterális traktus fertőzéseinek terápiáját teszi nehezkessé. A törzsek cefalosporin, illetve 80-90 %-ban aminoglikozid, sumetrolim, tetraciklin, chloramphenicol rezisztenciát is mutatnak. További 23 törzs vizsgálata folyamatban van.

2004-ben megkezdénénk a fluorokinolon rezisztens *Enterobacter cloacae* törzsek országos szintű vizsgálatát, amely behatárolná a genetikailag szoros rokonságot mutató törzsek elterjedési területét az országon belül, esetleg újabb sporadikus, valamint epidémiás klónok jelenlétét derítené fel az országban, elősegítené a terjedés módjának megismerését. Az országos vizsgálatból nyert adatok remélhetőleg hozzájárulnak majd a multirezisztens klón(ok) további terjedésének megakadályozásához. Ezért szeretnénk a fluorokinolon rezisztens *E. cloacae* törzseket, valamint a hozzátartozó klinikai járványügyi adatokat egy éven keresztül (esetleg a későbbiekben is) bekérni. Az adatgyűjtés az MRSA kérelapon látható adatokkal megegyező, illetve hasonló típusú adatokra terjedne ki, ehhez 2004 januárjától beküldő lap áll majd rendelkezésre. A beküldött törzseken antibiotikum érzékenységi (ESBL vizsgálat is), fág érzékenységi, AP-PCR, illetve PFGE vizsgálatot végzünk. A PCR vizsgálatok eredményeit egy, a fág érzékenységi és PFGE eredményeket két héten belül tudatjuk a beküldővel. Az adatok tárolása 2004 januárjától adatbázisban fog történni, amelyből az adatvédelmi előírások figyelembevételével illetékesek számára az adatok hozzáférhetőek lesznek. A vizsgálat (kérésre) régebben izolált fluorokinolon rezisztens *E. cloacae* törzsekre is kiterjeszhető.

A fluorokinolon rezisztenciáért felelős gének pontmutációi egyelőre csak DNS szekvenálás elvégzésével mutathatók ki. A magyarországi törzsek szekvencia adatairól azonban egyelőre nincs adat, így vizsgálatunk másodlagos célja ezen szekvenciák meghatározása lenne.

A szekvenálás elvégzésével lehetővé válna olyan molekuláris epidemiológiai módszer célzott kifejlesztése (PCR-RFLP), amellyel a további mintákban az észlelt mutációk már szekvenálás nélkül is kimutathatóak lennének (ez lenne vizsgálatunk harmadlagos célja).

Vizsgálataink eredményeiről egy éves gyűjtési periódus után előadás keretében számolunk be az ÁNTSZ hálózat munkatársainak.

Glacz Katalin
Dr.Pászti Judit

Tájékoztató a 2003. január- május hó bakteriológiai surveillance eredményeiről

A megelőző, 2003/3. sz. körlevélben a methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* eredményeket kiemelten tárgyalva, hangsúlyoztuk a surveillance programhoz újonnan csatlakozó laboratóriumok fontosságát, különösen az invazív anyagok tekintetében.

Haemokultúra

A haemokultúrából izolált kórokozókat vizsgálva az adott időszakban, az 1. táblázat jobb oldali oszlopaiban a 2002. év első felében már adatokat szolgáltatató laboratóriumok eredményei szerepelnek, míg a baloldalon a 2003-ban csatlakozott laboratóriumok adataival együtt mutatjuk be az eredményeket.

Az adatok feldolgozásánál betegenként az azonos eredményeket csak egyszer vettük figyelembe!

1. táblázat Haemokultúrából kitenyészett mikrobák száma és százalékos megoszlása 2003. január- május

n= 4402 (2003. januári beküldőkkel)	száma	%-a	n= 1628 (2002. januári beküldőkkel)	száma	%-a
<i>Staphylococcus coag.neg.</i>	1809	41,09	<i>Staphylococcus coag.neg.</i>	776	47,67
<i>Staphylococcus aureus</i>	383	8,70	<i>Staphylococcus aureus</i>	157	9,64
<i>Escherichia coli</i>	372	8,45	<i>Escherichia coli</i>	147	9,03
<i>Enterococcus spp.</i>	230	5,22	<i>Enterococcus spp.</i>	103	6,33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	151	3,43	<i>Streptococcus a-hemolizáló</i>	64	3,93
<i>Propionibacterium spp.</i>	141	3,20	<i>Acinetobacter baumannii</i>	53	3,26
<i>Streptococcus a-hemolizáló</i>	114	2,59	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43	2,64
<i>Acinetobacter baumannii</i>	96	2,18	<i>Propionibacterium spp.</i>	38	2,33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	90	2,04	<i>Enterobacter cloacae</i>	37	2,27
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	76	1,73	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	1,97
<i>Enterobacter cloacae</i>	62	1,41	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	1,72
<i>Enterobacter spp.</i>	61	1,39	<i>Enterococcus faecium</i>	23	1,41
<i>Corynebacterium sp.</i>	56	1,27	<i>Streptococcus agalactiae</i>	20	1,23
<i>Proteus mirabilis</i>	40	0,91	<i>Proteus mirabilis</i>	19	1,17
<i>Acinetobacter spp.</i>	36	0,82	<i>Candida spp.</i>	17	1,04
<i>Streptococcus agalactiae</i>	32	0,73	<i>Corynebacterium sp.</i>	15	0,92
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	32	0,73	<i>Klebsiella spp.</i>	15	0,92
<i>Candida spp.</i>	30	0,68	<i>Enterobacter spp.</i>	14	0,86
<i>Klebsiella spp.</i>	30	0,68	<i>Serratia marcescens</i>	13	0,80
<i>Candida albicans</i>	27	0,61	<i>Bacteroides fragilis</i>	11	0,68
<i>Enterococcus faecium</i>	27	0,61	<i>Salmonella Enteritidis</i>	9	0,55
<i>Streptococcus pyogenes</i>	24	0,55	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9	0,55
<i>Streptococcus spp.</i>	18	0,41	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	6	0,37
<i>Bacteroides fragilis</i>	16	0,36	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6	0,37
<i>Salmonella Enteritidis</i>	15	0,34	<i>Candida albicans</i>	5	0,31
<i>Serratia marcescens</i>	15	0,34	<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	0,25
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	12	0,27	<i>Streptococcus spp.</i>	4	0,25

Ahogy az 1. táblázatban látható, a pozitív haemokultúrák abszolút száma több mint kétszeresére növekedett. Sajnos, mivel a surveillance-ban a negatív adatok nem szerepelnek, a

százalékos pozitivitásra nem, csak a kitenyészett mikrobák előfordulási gyakoriságára vonatkozóan tudunk adatot szolgáltatni.

Az izolált mikrobák számát tekintve az abszolút számokban jelentős növekedés látható. A könnyebb áttekinthetőség kedvéért eltérő színekkel jelöltük a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokat. A speciestek illetve genusok megoszlását vizsgálva, bizonyos sorrendi változások történtek a százalékos előfordulási gyakoriságban, jelentősebb ez a *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans* speciestek esetében. Az első három helyen változatlan a sorrend, a kisebb százalékos gyakoriság a bal oldali oszlopokban azt jelzi, hogy az új csatlakozókkal szélesebb lett az izolált mikrobák skálája. Érdekes lehet a két oszlop eredményeinek az összevetése. Imponálóak a baloldali abszolút értékek-, azonban jelenleg nem adnak lehetőséget komolyabb összehasonlító elemzésekre. A változások értékeléséhez néhány év adatai, közel azonos beküldőkkel szükségesek.

Bár a %-os gyakoriságot tekintve a koaguláz- negatív staphylococcusok száma valamelyest csökkent, de még mindig olyan sok, hogy ezt az értéket figyelmen kívül lehet hagyni, tudva azt, hogy az esetek egy jóval kisebb részében valóban kórokozó szerepet tölt be. Az új Windows alapú programra épülő surveillance lehetőséget ad az eredményhez fűzött interpretációk megjelenítésére, s alkalmazásával mód nyílik arra, hogy valamelyest tisztább képet kapjunk a koaguláz-negatív staphylococcusok, mint kórokozók előfordulási gyakoriságáról.

Több következtetés levonására lesz lehetőségünk, ha az adatokat intézményekre vagy osztályokra lebontva elemezzük. Következő számunkban a 2003. év még feldolgozatlan adatait megpróbáljuk az előbb említett szempontok alapján kigyűjteni és elemezni a haemokultúra eredményeket. Jelen számunkban a liquor esetében próbáltuk meg ezt.

A haemokultúra tenyésztési eredményeket áttekintve azt láttuk, hogy a pozitív minták kb. 11 % -ából egynél több mikrobát izoláltak. (2. táblázat)

2. táblázat

n= 3931 haemokultúra tenyésztésének eredménye 2003. január - május között

Egy mintából kitenyészett mikrobák száma	Mintaszám
1 mikroba	3503
2 mikroba	389
3 mikroba	34
4 mikroba	5

Az alábbiakban néhány, a haemokultúra vizsgálattal kapcsolatos hibára szeretnénk felhívni a figyelmet. A 3. táblázatban egy beteg két, egymást követő iktatószámmal rendelkező, aznap levett mintájának az eredményét tüntettük fel.

Az adott időszakban **hasonló eredményt 92 beteg esetében** találtunk.

3. táblázat

Azonos napon, egymást követő iktatószámmal ellátott haemokultúra minták eredménye (2003. január 06.)

1. minta	2. minta
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter johnsonii</i>, • <i>Acinetobacter lwoffii</i>, • <i>Ralstonia pickettii</i> 	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

A 4. táblázat példájában a mintavétel többször, különböző időpontokban történt. Ismert és elfogadott a haemokultúrák bizonyos %-ában a polimikrobás eredmény, mégis elgondolkodtató az alábbi eredmény sorozat:

4. táblázat

Azonos napon, egymást követő iktatószámmal ellátott haemokultúra minták eredménye

Időpont	1. minta	2. minta
2003. február 12.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ,	<i>Enterobacter cloacae</i>
2003. február 14.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
2003. február 28.	<i>Staphylococcus coagulase- negatív</i>	<i>Staphylococcus coagulase-negatív</i>
2003. március 03.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
2003. március 06.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
2003. április 14.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella pneumoniae</i>, • <i>Enterobacter aerogenes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella pneumoniae</i>, • <i>Enterobacter aerogenes</i>
2003. április 15.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella pneumoniae</i>, • <i>Enterobacter aerogenes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella pneumoniae</i>, • <i>Enterobacter aerogenes</i>

LIQUOR

A liquor tenyésztési eredmények kb. 11% -ában, a haemokultúrához hasonlóan talákoztunk olyan esetekkel, amikor egy mintából több kórokozó tenyésztett ki.

5. táblázat

N=286 liquor minta tenyésztésének az eredménye 2003. január- május között

Egy mintából kitenyésztett mikrobák száma	Mintaszám
1 mikroba	254
2 mikroba	26
3 mikroba	4
4. mikroba	1
5 mikroba	1

Mivel nem minden esetben találtunk utalást arra, hogy honnan történt a mintavétel, ezért feltételezzük, hogy több kórokozó a shunt, kanül vagy drain beültetésekből vett mintákból volt kitenyésztendő.

6. táblázat

Liquorban leggyakrabban előforduló kórokozók 2003. január- május közötti időszakban

%-a	mikroba	száma
100	összesen	327
38,22	<i>Staphylococcus coag.neg.</i>	125
9,17	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30
4,59	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	15
4,28	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
3,98	<i>Neisseria meningitidis</i>	13
3,67	<i>Staphylococcus aureus</i>	12
3,36	<i>Enterococcus spp.</i>	11
2,75	<i>Escherichia coli</i>	9
1,83	<i>Streptococcus alfa-hem.</i>	6
1,53	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	5
1,22	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4

A 6. táblázat adatai szerint az adott időszak leggyakoribb kórokozója a *Streptococcus pneumoniae*, (részletesebben lásd a *Streptococcus pneumoniae* címszó alatt) amennyiben a koaguláz- negatív *Staphylococcus* eredményeket figyelmen kívül hagyjuk, az esetek jelentős részében feltételezhető kontamináns szerepe miatt. Itt jegyeznénk meg, hogy fontosnak tartjuk a liquorból kitenyészett kórokozók species szintig történő meghatározását.

Néhány tenyésztési eredményt szeretnénk külön kiemelni:

- Összesen 22 esetben izoláltak *Acinetobacter baumannii*-t a laboratóriumok. Ebből 12 ugyanannak az intézménynek ugyanarról az osztályáról (idegsebészet) származott.
 - egy-egy beteg esetében többször is (3-4 alkalommal) kitenyészítették az *Acinetobacter baumannii*-t:
 - Első beteg: 4 minta, mindegyik törzs esetében az antibiotikum érzékenység azonos volt: cefotaxim, ceftriaxon és ciprofloxacinnal rezisztencia.
 - Második beteg: 3 minta, az antibiotikum érzékenység megegyezik, rezisztencia: cefotaximra, ceftriaxonra, ceftazidimre, ciprofloxacinnal, amikacinra és a gentamicinre.
 - Harmadik beteg: 4 minta, az érzékenység eltérő, rezisztens mindegyik izolátum esetében a cefotaxim és ceftriaxon, 2 esetben még a ceftazidim és egyiknél a ciprofloxacinnal is.
 - Az izolátumok között egy imipenem + ceftazidim rezisztens is volt. (Sajnos nem küldték be az OEK Bakteriológiai osztályára, pedig ezek a törzsek gyanúsak metallo- β -laktamáz termelésre.)
 - Ezekben az esetekben nosocomiális infekció feltételezhető; ezért indokolt, hogy a tenyésztési eredményeket a laboratórium összevesse a klinikai képpel, elemezze, s feldolgozza mindannyiunk tanulságára. A törzsek tipizálása az OEK tipizáló osztályán ugyancsak kívánatos.

2. Megvizsgáltuk a koaguláz-negatív staphylococcus eredményeket, 104 beteg mintáiból csak **koaguláz-negatív Staphylococcus** tenyésztett ki, a többi esetben más baktériumokkal vegyes flórában szerepelt. 13 olyan beteg volt, akinek három vagy több mintájából izolálták.

- 4 betegből koaguláz- negatív *Staphylococcus-t*,
- 6 betegből *Staphylococcus epidermidis-t*,
- 3 betegből *Staphylococcus haemolyticus-t*.

Elsősorban ezekben az esetekben volna fontos a klinikai kép ismerete, hogy eldönthessük, kórokozóként szerepel-e a kitenyésztett baktérium. 13 esetben a *koaguláz-negatív Staphylococcus-t*, *Acinetobacter spp.* és *Pseudomonas aeruginosa* mellett tenyésztették ki. Ezek az eredmények felvetik a kontamináció lehetőségét. Talán segít a megítélésben, ha megvizsgáljuk vannak-e és milyen más eredményei az egyes betegeknek.

Enterococcus speciést 21 betegtől izoláltak.

- **18** esetben egyedüli kórokozóként: 4 *Enterococcus spp.*, 2 *Enterococcus faecium* és 12 *Enterococcus faecalis*.

A 7. táblázatban egy beteg több mintájának tenyésztési eredményeit mutatjuk be. A surveillance tenyésztési eredményeinek kielégítő értékelésére nem vállalkozhatunk, mivel azok interpretációjára vonatkozó adataink nincsenek. Az alábbi példával szeretnénk felhívni a figyelmet azokra az esetekre, amikor igen fontos a klinikai adatok ismerete és a konzultáció az eredmények megfelelő interpretálásához.

7. táblázat Egy beteg több mintájának tenyésztési eredményei			
Vizsgálat sorszama	időpontja	eredmény	megjegyzés
1	2003-04-23	<i>Acinetobacter lwoffii</i> , <i>Enterobacter spp.</i> <i>Staphylococcus coag.neg.</i>	
2	2003-05-06	<i>Staphylococcus coag.neg.</i> <i>Streptococcus α-hem.</i>	
3	2003-05-16	<i>Staphylococcus coag.neg.</i>	Methicillin rezisztens
4	2003-05-17	<i>Staphylococcus coag.neg.</i>	Methicillin rezisztens
5	2003-05-17	<i>Staphylococcus coag.neg.</i>	Methicillin rezisztens

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Tenyésztési eredmények és a penicillin rezisztencia vizsgálatok eredményei 2003-ban.

A vizsgált időszakban a penicillin rezisztencia 8, 98% volt.

A **8. táblázat** megyei bontásban tünteti fel a *Streptococcus pneumoniae* törzsek (n=3061) penicillin érzékenysége alakulását.

A táblázatban *-gal jelöltük azokat a megyéket, ahol egyáltalán nem vagy csak néhány laboratórium esetében találtunk MIC értékeket.

Az adatok alapján 12 megye laboratóriumaiban vizsgált MIC érték alapján adták ki a penicillin nem-érzékeny (MÉ és R) eredményeket. A számok alapján 1207 esetben lett volna indokolt MIC vizsgálat, ezzel szemben eredményt csak 643 penicillin nem-érzékeny esetben

találtunk. Az adathiánynak az oka feltételezhetően az, hogy nem mindenhol rögzítik az eredményeket számítógépben, vagy más adatállományban tárolják azokat, pl. automata használata esetén. Így az adatok a surveillance számára elvesznek. Ezekben a megyékben ezért nem tudjuk megítélni a penicillin rezisztencia tényleges alakulását.

(Megjegyezzük, hogy a MIC adatokat a „veszprémi program” kiegészítések rovatába is be lehet írni. Nem a legjobb megoldás, de ahol nem áll rendelkezésre a MIC rögzítésre alkalmas program, ez is egy lehetőség).

Egy megye van már csak, ahonnan E-teszt eredményt nem közöltek, s minden penicillinre nem-érzékeny érték a rezisztens kategóriába került. (Feltehetőleg itt nem történt MIC meghatározás). Összehasonlításként a táblázat jobb oldalán csak azoknak a laboratóriumoknak az adatait összesítettük (n= 1880), ahol a surveillance- ban MIC értékeket találtunk.

8. táblázat

Streptococcus pneumoniae törzsek (n=3061) penicillin érzékenységének alakulása megyénkénti bontásban

<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n= 3061) penicillin érzékenység; antibiogramm-beteg 1:1 ; (* =MIC adat nincs minden labornál)				MIC adattal is rendelkező laborok (<i>S.pneumoniae</i> n= 1880)	
megye	É	MÉ	R	R %	nem É %
Bács	15	17	2	6,06	54,55
Baranya	31	5	7	16,28	25,58
BAZ	59	54	11	9,32	52,54
Békés	39	12	19	27,54	44,93
Budapest*	245	114	9	2,11	30,28
Csongrád*	218	165	35	3,33	49,52
Fejér	135	30	9	5,49	23,17
Győr*	227	94	18	6,42	38,07
Heves*	42	39	10	0	0
Komárom	96	68	6	3,18	42,68
Nógrád	58	28	8	8,60	38,71
Pest*	71	25	15	15,31	35,71
Somogy*	69	1	80	0	0
Szabolcs*	235	126	10	0	19,23
Szolnok	93	56	12	7,55	42,14
Tolna*	71	32	11	9,43	38,68
Vas	46	4	0	0	5,88
Veszprém	55	25	8	9,20	37,93
Zala	37	37	5	6,25	53,75
Hajdú	6	0	0	0	0
Összesen (db):	1854	932	275		
Összesen (%):	60,57	30,45	8,98	7,18	38,56

Külön színnel jelöltük azokat az értékeket, amelyek az átlagnál magasabb értéket mutatnak.

Az adatok alapján 875 MIC meghatározás történt, ebből azonban 15 csak '3-tól' értéket ad meg, így ezek nem szerepelnek a 9. táblázatban, amely a MIC megoszlását mutatja be.

9. táblázat
Streptococcus pneumoniae penicillin MIC (n= 860) megoszlás 2003.01-05.

MIC érték	db	MIC érték	db	MIC érték	db
0.002	13	0,094	31	1,5	19
0.004	20	0.125	88	2	9
0.006	1	0.19	50	3	13
0.008	42	0.25	95	4	14
0.012	1	0.32	1	6	11
0.016	51	0.38	71	8	17
0.023	14	0.50	112	12	5
0.032	18	0.75	49	16	6
0.047	24	1.0	45	32	7
0.064	33				
érzékeny	217 / 25,23%	mérsékelt	542 / 63,02%	rezisztens	101 / 11,75%

A táblázatban látható, hogy nagyon sok esetben, a MIC érték meghatározás érzékeny eredményt adott, feltehetőleg fontos anyagok esetében még az oxacillin screen előtti vizsgálatokról van szó. Az esetek egy részében az oxacillin screen gyanút kelthet akkor is, ha a törzs pontos meghatározással az érzékeny kategóriába sorolható eredményt ad. Ha az érzékenyeket levonjuk az összes vizsgálatokból és csak a 'nem-érzékeny' kategóriába tartozó törzseket vizsgáljuk, akkor kiderül, hogy ezeknek csak 15,8 %-a tartozik a rezisztensek közé, s ezen belül is, ahogy a MIC érték nő, úgy csökken az izolátumok száma. Tehát a magasan rezisztens törzsek száma alacsony. Ha azt vizsgáljuk, hogy a magas MIC értéket adó törzsek milyen vizsgálati anyagokban fordulnak elő, azt találjuk, hogy 32 µg/ml MIC értéket adó törzs 1 tubusból, 1 drainből, s 1 fülvadákból tenyésztett ki, a többi felső légúti anyagból származott. Az ennél kisebb MIC értékek közül, kiemelhető még egy 8 µg/ml-es tubus és egy trachea, a 2 µg/ml-esek közül egy ovariumcysta és egy magzatmáz, a többi rezisztens törzs a viszonylag sok fülvadász (24), a 2 trachea és 2 arcüreg váladék mellett, felső légúti mintából tenyésztett ki.

Vizsgáljuk meg, ami igazán jelentős, hogy hány invazív törzset izoláltak a laboratóriumok ebben az 5 hónapban, s milyen ezek antibiotikum érzékenysége. Az adatok alapján 76 beteg haemokultúrájából tenyésztettek ki *Streptococcus pneumoniae*-t, amely az összes izolált baktérium 1,73%-a. Az 50 MIC érték alapján mindössze 6 bizonyult penicillinre mérsékelt érzékenynek és nem volt rezisztens izolátum, 3. gen. cefalosorinokra és meropenemre mindegyik érzékeny volt. A rezisztencia adatok alapján, azonban a laborok **9 penicillin rezisztens** törzset izoláltak, amelyek MIC értékét sajnos nem ismerjük. Ez a **9 törzs négy betegből** származott, közülük 2 ceftriaxon érzékeny, 2 rezisztens volt, 2 beteg esetében az ampicillint érzékenynek adták meg.

A haemokultúrából izolált *Streptococcus pneumoniae* törzsek között MIC értékeinek a megoszlását a 10. táblázatban foglaltuk össze.

10. táblázat

Haemokultúrából származó *Streptococcus pneumoniae* törzsek penicillin MIC értékeinek megoszlása 2003. január- május között

MIC	0.004	0.008	0.016	0.047	0.25	0.38	0.50	0.75	1.0	összes
db	11	17	12	4	2	1	1	1	1	50

Ez alatt az 5 hónap alatt 30 betegből származó 32 liquorból tenyésztették ki a kórokozót. A kitenyésztett törzsek közül 5 volt penicillinre mérsékelt érzékeny. Ezek közül,

meropenemmel és 3. gen. cefalosporinnal szemben egyik sem, erythromycinnel szemben 3 izolátum volt rezisztens.

11. táblázat

Liquorból kitenyészett *Streptococcus pneumoniae* penicillin MIC értékeinek megoszlása
2003. január- május

	0.004	0.008	0.012	0.016	0.047	0.064	0.19	0.25	0.50	0.75	1.0	össz.
db	3	7	1	2	1	1	1	1	1	1	1	20

Szélesspektrumu β -laktamáz (ESBL)

Klebsiella spp. amoxicillin/ klavulánsav (AMC) és ceftazidim (CAZ) rezisztenciájának megoszlása.

12. táblázat

Klebsiella spp. törzsek AMC és CAZ rezisztenciája 2003. január- május (tisztított adatok)

megye	Összes izolált törzs	AMC: É és CAZ: NÉ		AMC: R és CAZ: É		AMC: R és CAZ: NE	
		ESBL ?		β -laktám túltermelés ?		Identifikálás ?	
Bács	81	0	0	12	14,81 %	3	3,70 %
Baranya	140	1	0,71 %	23	16,43 %	6	4,29 %
BAZ	190	0	0	26	13,68 %	11	5,79 %
Békés	99	0	0	13	13,13 %	1	1,01 %
Budapest	557	0	0	63	11,31 %	31	5,57 %
Csongrád	293	1	0,34 %	41	13,99 %	10	3,41 %
Fejér	133	1	0,75 %	4	3,01 %	2	1,50 %
Győr	71	0	0	3	4,23 %	0	0
Hajdú	8	0	0	0	0	0	0
Heves	52	2	3,85 %	1	1,92 %	4	7,69 %
Komárom	67	1	1,49 %	3	4,48 %	0	0
Nógrád	103	1	0,97 %	16	15,53 %	5	4,85 %
Pest	149	0	0	23	15,43 %	7	4,70 %
Somogy	215	1	0,47 %	6	2,79 %	0	0
Szabolcs	46	0	0	6	13,04 %	2	4,35 %
JNSZ	76	0	0	11	14,47 %	2	2,63 %
Tolna	67	0	0	1	1,49 %	11	16,41 %
Vas	49	0	0	5	10,20 %	0	0
Veszprém	67	0	0	2	2,99 %	1	1,49 %
Zala	28	0	0	1	3,57 %	2	7,14 %
Összes:	2491	8	0,32 %	260	10,43 %	98	3,93 %

Kiemeltük a meglepően magas értékeket.

Az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) Bakteriológiai osztályára a vizsgált időszakban izolált, ESBL termelés gyanújával beküldött 43 CAZ nem-érzékeny *Klebsiella spp.* törzs közül 14 a MONITOR adatai között is szerepelt. (12. táblázat). A 14 törzs mindegyike ESBL termelőnek bizonyult! A 14 CAZ nem-érzékeny törzsből a surveillance adatai szerint:

- 10 AMC rezisztens,
- 1 AMC érzékeny volt.
- 3 törzs esetében az AMC érzékenységi vizsgálat eredményét nem ismerjük.

Figyelemre méltó, hogy az említett törzsek többsége az AMC rezisztens és CAZ nem érzékeny csoportból került ki. A 10 AMC rezisztens izolátum megismételt rezisztencia vizsgálatára azonban csak 1 esetben igazolta az AMC rezisztenciát!

Az irodalmi adatok **jelenleg kb. 4% AMC rezisztencia** értéket tartanak elfogadhatónak. AMC rezisztencia megerősítő vizsgálatot 8 törzs esetében MIC méréssel mindössze egyetlen laboratórium végzett, viszont további vizsgálatra ezek a törzsek sem érkeztek be az OEK-be. Az átlagnál magasabb értékeket mutató esetekben felmerül a téves identifikálás lehetősége is (a törzsek egy része vajon nem *Enterobacter spp.*?). Fontos, hogy az identifikálást ezekben az esetekben nagy körültekintéssel végezzük.

A táblázat „AMC rezisztens és CAZ nem-érzékeny” kategóriájában szereplő többi (88) *Klebsiella spp.* egyike sem érkezett az OEK-be megerősítő vizsgálatra.

A surveillance adatai alapján öt beteg haemokultúrájából és egy beteg liquorából izoláltak ceftazidim rezisztens *Klebsiella pneumoniae*-t.

Pseudomonas aeruginosa

Imipenem rezisztencia

Az adott időszakban összesen $n = 2824$ *Pseudomonas aeruginosa* törzsnek végezték el az imipenem (IPM) rezisztencia vizsgálatát. Ebből 340 bizonyult IPM rezisztensnek, amely az összes imipenemre vizsgált *Pseudomonas aeruginosa* 12,04 % -a.

Az imipenem és ceftazidim rezisztencia monitorozása az esetleges metallo- β -laktamáz termelés miatt fontos. Irodalmi adatok szerint az imipenem rendkívül jó indukálószer a β -laktamáz enzim termelésének. Túlzott vagy indokolatlan használata azért is veszélyes, mert a vele szemben kialakult rezisztencia más antibiotikumokkal szembeni rezisztenciát is maga után von(hat). A 13. táblázatban ezért választottuk szét az imipenem rezisztens és ceftazidim érzékeny, valamint az imipenem rezisztens és ceftazidim rezisztens törzsek adatait.

13. táblázat

Pseudomonas aeruginosa imipenem és ceftazidim rezisztenciájának alakulása

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IPM összes	IPM R és CAZ E		IPM R és CAZ R	
	db	db	%	db	%
Bács-Kiskun	88	3	3,41	4	4,55
Baranya	299	29	9,7	27	9,03
BAZ	287	45	15,68	25	8,71
Békés	42	1	2,38	1	2,38
Budapest	644	55	8,54	19	2,95
Csongrád	173	12	6,94	5	2,89
Fejér	210	17	8,1	5	2,38
Győr-Moson-Sopron	89	3	3,37	0	0
Hajdú-Bihar	3	0	0	0	0
Heves	65	5	7,69	1	1,54
Komárom-Esztergom	76	6	7,89	5	6,58
Nógrád	84	1	1,19	2	2,38
Pest	135	5	3,7	2	1,48
Somogy	82	4	4,88	0	0
Szabolcs-Sz-B	211	19	9	16	7,58
Jász-N-Sz	93	2	2,15	0	0
Tolna	67	7	10,45	6	8,96
Vas	41	2	4,88	2	4,88
Veszprém	100	4	4	0	0
Zala	35	0	0	0	0
Összesen	2824	220	7,79 %	120	4,25 %



Szintén irodalmi adatok alapján tapasztalati tény, hogy a metallo- β -laktamáz termelő törzsek mindegyike ceftazidim rezisztens is. Emiatt, azok a *Pseudomonas aeruginosa* törzsek, amelyek mind az **IPM-re** mind a **CAZ-ra rezisztensek**, gyanúsak a metallo- β -laktamáz termelés szempontjából. **Ezeket a törzseket az OEK Bakteriológiai osztályára kérjük további vizsgálatra beküldeni.**

A *Streptococcus pneumoniae* penicillin rezisztenciájával, az ESBL, valamint a metallo- β -laktamázzal kapcsolatban részletesebben a surveillance további részében foglalkozunk.

dr. Gacs Mária
Tirczka Tamás
dr. Végh Zsolt

Beszámoló az 5. Európai Kemoterápiai és Infekció kongresszusról 2003. október 17- 20, Rodosz, Görögország

Az OEK Bakteriológiai Főosztályáról pályázati többen részt tudtunk venni ezen a kongresszuson, amelyen számunkra rendkívül fontos és hasznos előadások és poszterek kerültek bemutatásra, mindazokról a területekről, amelyek ma az érdeklődés előterében állnak.

Részvételünket elősegítette, hogy két témában is aktív szereplői voltunk a kongresszusnak.

Libisch Balázs a Gram-negatív aerob baktériumok metallo- β -laktamáz termelése témájában nemzetközi szinten is érdeklődést kiváltó eredményeiről tartott előadást. Tóth Ákos pedig, a széles spektrumú β -laktamázok témában végzett vizsgálatainak eredményeit foglalta össze poszterében, amelyet ugyancsak érdeklődés kísért. Mindkét téma gyakorlati vonatkozásait jelen körlevelünkben találják meg.

A kongresszuson több szekcióban folytak az előadások nemzetközi szaktekintélyek elnökletével, s a témát átfogó előadásaikkal, s naponta új poszterek kerültek bemutatásra.

Gondolatébresztőek és aktiválóak voltak az „A” csoportú *Streptococcus*-szal foglalkozó szekció előadásai. Megalakult és elkezdte működését a **STREP- EURO** munkacsoport, aminek tagjai az invazív *Streptococcus pyogenes* infekciók európai surveillance-t végzik. Sajnos Magyarország ezen a területen fehér folt, miután az invazív törzsek hagyományos M tipizálása sem történt meg az utóbbi évtizedben, jelenleg csak T szerotipizálást végzünk kereskedelmi savókkal.

A *Streptococcus pyogenes* TSS vizsgálata, s a *Streptococcus pyogenes* referens laboratórium újraindítása terveink közt szerepel, így felvettük a kapcsolatot a munkacsoporttal, s 2004-től tervezzük elindítani a hazai surveillance tevékenységet ezzel együtt a genotipizálást és áttekintjük az ehhez szorosan kapcsolódó virulencia vizsgálatok lehetőségeit.

A szekción kívül is több előadás hangzott el a *S. pyogenes* M tipizálásáról elsősorban az egyre szélesebb körben végzett M genotipizálásról.

Igen érdekes volt még a tenyésztéssel negatív haemokulturák molekuláris vizsgálatával foglalkozó előadás sorozat, amely az előadások alapján nem is látszott olyan távol jövőnek.

A kongresszuson több, egymást részben átfedő előadás foglalkozott a **multirezisztens nosocomialis kórokozók** problémájával, a kérdés különböző vetületeivel. **Prof L. Petersen** (USA) a nosocomialis kórokozók rezisztenciájáról tartott előadásában kiemelte, hogy a szerzett metallo- β -laktamázokat (MBL) termelő törzsekkel fertőzött betegeket el kell különíteni, valamint szigorú higiénés intézkedésekre és a kórházi környezet átfogó fertőtlenítésére van szükség. Az ceftazidim (3. generációs cefalosporin) és imipenem (karbapenem) antibiotikumok új rezisztencia mechanizmusokat (ESBL, MBL termelés, mutációk) indukáló hatásának megelőzésére helyettük a piperacillin/tazobactam alkalmazását javasolta az empirikus terápiában, ahol ez lehetséges. **Dr D. M. Livermore** (Nagy-Britannia) a karbapenemekről tartott előadásában felhívta a figyelmet arra, hogy a MBL karbapenemázokkal szemben jelenleg nem áll rendelkezésünkre a klinikumban alkalmazható enzimgátló vegyület. A multirezisztens Gram-negatív nem-fermentáló izolátumok kialakulásának és elterjedésének megelőzését azért is fontosnak tartotta, mert jelenleg nem áll kifejlesztés alatt egyetlen új antibiotikum sem e kórokozók ellen. **Prof Jean-Claude Pechère** (Svájc), a Nemzetközi Kemoterápiai Társaság elnöke a Quorum sensing (QS) témájáról tartott, és nagy érdeklődéssel fogadott előadásában részben ezt a problémát célozta meg.

A QS rendszer egy ígéretes terápiás célpont olyan antibiotikumok kutatására, melyek a QS rendszer működését gátolják.

A *Pseudomonas aeruginosa* baktériumban részletesen vizsgált QS rendszer az a mechanizmus, melynek során egy baktériumsejt kisméretű molekulákat hoz létre, amelyek diffúzió útján az őt körülvevő baktériumsejtekbe jutnak. Ha a molekulák koncentrációja (a baktériumsejtek számának növekedése miatt) egy küszöbértéket elér különböző bakteriális gének expressziójának indukciója következik be. Ez a kommunikációs mechanizmus lehetővé teszi, hogy a baktérium populáció egy „közösségként” viselkedjen a virulencia gének koordinált expressziója által. A QS rendszer tehát fontos szerepet játszik ezen opportunistá patogén által okozott fertőzések kialakulásában.

Az ESBL témával foglalkozó előadások közül kettőt emelnék ki. Az egyik, melyet **David M. Livermore** (Nagy Britannia) tartott, inkább a kórokozók felől (hatásmechanizmusok, antibiotikum érzékenység), míg a másik, melyet **Helen Giamarellou** (Görögország) –a kongresszus elnöke- tartott, inkább az humán oldalról (kórházi statisztikák, járványtan) közelítette meg a témát. Mindkét előadásban szó volt az ESBL termelés fenotípusos vizsgálatáról. Felhívták a figyelmünket arra, hogy a CTX-M típusú β -laktamázok világszerte terjednek, sőt Argentínában a vezető ESBL típusúvá váltak. A legnagyobb problémát az jelenti, hogy míg a jelenleg legelterjedtebb TEM és SHV-típusok főleg kórházi elterjedtséget mutatnak, addig a CTX-M úgy tűnik közösségi probléma lesz. Sajnos sok európai országban az ESBL termelő törzsek terjedése aggasztó méreteket öltött. Görögországban az intenzív osztályon izolált *Klebsiella* spp. törzsek 95%-a ceftazidim rezisztens, míg a sebészetben ez 37%. Törökországban sem sokkal jobb a helyzet, és Belgiumban is magas a rezisztencia aránya. A bevezetett szigorú antibiotikum kontrolloknak köszönhetően egyes országokban csökkenő tendencia figyelhető meg. Magyarországon már most oda kellene figyelni ezekre a problémákra, míg nem ölt olyan súlyos méreteket, mint az említett országokban. *E. coli* tekintetében sokkal pozitívabb a helyzet egész Európában, mindenhol 10% alatt van az ESBL termelők aránya.

Gacs Mária, Libisch Balázs, Tóth Ákos

Felhívás!

1. Az OEK Bakteriológia I. és a Fágtypizálási és Molekuláris Epidemiológiai Osztálya bevezetni ill. folytatni kívánja az *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* komplexbe tartozó izolátumok species szintű meghatározását, a multirezisztens törzsek molekuláris vizsgálatát, és forrás ill. góckutatás céljából, járványügyi érdekből a törzsek tipizálását. Kérjük a laboratóriumokat, hogy minden invazív anyagból kitenyésztett és két vagy több egymással összefüggő esetből származó, vagy multirezisztenciát mutató törzseket az általunk kiadott kísérőlappal és a laboratórium által kiadott lelet másolatával küldjenek be az OEK Bakteriológia I. osztályra, a tipizálandó törzseket species meghatározás és antibiotikum érzékenység vizsgálat elindításával egyidejűleg átadjuk a Fágtypizálási és Molekuláris Epidemiológiai Osztálynak.
2. Az eddig végzett antibiotikum rezisztencia vizsgálatok mellett feltétlenül foglalkoznunk kell országos szinten az enterococcusok és staphylococcusok glikopeptid rezisztenciájával. Ehhez kérnénk a laboratóriumok segítségét, az általuk **glikopeptid rezisztensnek talált enterococcusok és *Staphylococcus aureus*-ok, s a mérsékelten érzékeny *Staphylococcus aureus*-ok** beküldésével ugyancsak a Bakteriológia I. osztályra. Kérjük, ezeket az eredményeket megerősítés nélkül ne adják ki. Amennyiben nem tudjuk a rezisztencia eredményeket megerősíteni, az EARSS felé nem közöljük, s a surveillance statisztikában is figyelmen kívül hagyjuk ezeket az adatokat.
3. Ezekén kívül kérjük a súlyos infekciókból származó *Streptococcus pyogenes* törzsek beküldését, hogy a törzsek tipizálásával beindíthassuk a hazai surveillance-t és csatlakozhassunk az EURO-STREP Group munkájában résztvevő országokhoz.
4. Továbbra is kérjük az alábbi törzsek beküldését:
 - **MRSA**, különös tekintettel az alacsony MIC értékű, vagy bizonytalan rezisztenciájú törzsekre.
 - Kórházi halmozódásból származó és/vagy invazív mintából izolált **ESBL** termelő vagy erre gyanús törzseket. (Bővebben Tóth Ákos által a 'Mikrobiológiai Körlevél' 2002. év 2. számában írtakban).
Javasoljuk az 5 korong diffúziós módszernél a 30 µg-os ceftriaxon korong helyett a 10 µg-os cefpodoxim korong használatát. Erről részletesebben a következő körlevélben írunk.
 - **Metallo-β-laktamáz** termelésre gyanús aerob, Gram-negatív baktériumokat, Libisch Balázs jelen körlevélben megjelenő összeállítása szerint.
 - Minden izolált *Neisseria meningitidis*-t.
 - Minden invazív infekcióból származó penicillinre nem érzékeny *Streptococcus pneumoniae* törzset.
 - Minden jelentősebb anyagból származó közelebbről nem identifikált baktérium törzset.

Kísérőlap mintákat a mikrobiológiai körlevél következő számával együtt fogjuk kiküldeni a laboratóriumoknak.