

Neisseria gonorrhoeae törzsek rezisztenciaadatai Magyarországon

Nemes-Nikodém Éva ■ Brunner Alexandra ■ Tóth Béla dr.
Tóth Veronika dr. ■ Bánvölgyi András dr. ■ Ostorházi Eszter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

Bevetetés: A *Neisseria gonorrhoeae*-infekciók kezelésére kiadott európai ajánlás elsősorban a nyugat-európai adatok alapján készült, és nem egyértelműen használható a magyarországi helyzet ismeretében. **Célkitűzés:** A szerzők 2011. január és 2014. június közötti időszakban a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Országos Szexuális Úton Terjedő Fertőzések Centrumában izolált *Neisseria gonorrhoeae* törzsek rezisztenciaadatait összevetették az izolált törzsek molekuláris tipizálási eredményeivel, azzal a céllal, hogy pontos adatokat kapjanak a hazánkban előforduló *Neisseria gonorrhoeae* törzsek antimikrobiális rezisztenciájáról. **Módszer:** Az antibiotikumrezisztencia-meghatározás minimális inhibitor-koncentráció-méréssel, a szekvenciameghatározás a *Neisseria gonorrhoeae* Multi Antigen Sequence Typing módszerrel történt. **Eredmények:** A jelenleg terápiajának ajánlott széles spektrumú cefalosporinok elleni rezisztencia ritka, az utóbbi években az azithromycinrezisztencia előfordulása viszont rohamosan növekedett. **Következtetések:** Az új terápia irányelvek készítésekor figyelembe kell venni, hogy a gyakran fertőzést okozó molekuláris típusba sorolható törzsek között kiemelkedően magas az azithromycinrezisztensek aránya. Orv. Hetil., 2015, 156(1), 25–28.

Kulcsszavak: *Neisseria gonorrhoeae*, szekvenciatípus, antibiotikumrezisztencia

Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* strains in Hungary

Introduction: European guidelines on the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* are based mostly on Western European data, although these recommendations may not be optimised for the circumstances in Hungary. **Aim:** The aim of the authors was to assess current antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* strains in order to enhance gonococcal antimicrobial surveillance in Hungary. *Neisseria gonorrhoeae* strains were isolated at the National Center of Sexually Transmitted Infections at the Department of Dermatology, Venerology and Dermatocology of Semmelweis University in the period between January 2011 and June 2014. **Method:** Antimicrobial resistance was determined with minimum inhibitory concentration measurement. *Neisseria gonorrhoeae* Multiantigen Sequence typing was used as molecular typing method. **Results:** Resistance to the currently recommended extended spectrum cephalosporins is rare in Hungary, but there is an emerging azithromycin resistance among the *Neisseria gonorrhoeae* strains. **Conclusions:** Revision of the national treatment guideline must consider that the most frequent sequence types of *Neisseria gonorrhoeae* strains causing infections in Hungary are mainly resistant to azithromycin.

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*, sequence types, antibiotic resistance

Nemes-Nikodém, É., Brunner, A., Tóth, B., Tóth, V., Bánvölgyi, A., Ostorházi, E. [Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* strains in Hungary]. Orv. Hetil., 2015, 156(1), 25–28.

(Beérkezett: 2014. október 20.; elfogadva: 2014. november 13.)

Rövidítések

EUCAST = (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Európai Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgáló Bizottsága; EURO-GASP = (European Gonococcal Anti-

microbial Resistance Surveillance Programm) Európai Gonococcus Antimikrobiális Rezisztencia Felügyeleti Program; IUSTI = (International Union Against Sexually Transmitted Infections) Szexuális Úton Terjedő Betegségek Elleni

Nemzetközi Szervezet; MIC = (minimum inhibitory concentration) minimális gátlókoncentráció; NAATs = (nucleic acid amplification tests) nukleinsav-amplifikációs teszt; Ng-MAST = (*Neisseria gonorrhoeae* Multi Antigen Sequence Typing) *Neisseria gonorrhoeae* multiantigénszekvencia-tipizálás; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz láncreakció; PID = (pelvic inflammatory disease) kismedencei gyulladásos megbetegedés; ST = (sequence type) szekvenciatípus; STD = (sexually transmitted disease) szexuális úton terjedő megbetegedés; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 498 millióra becsüli a gyógyítható, szexuális úton terjedő új fertőzések megjelenését világszerte évente, és ezeknek a fertőzéseknek több mint egyötöd részénél, 106 millió esetben a *Neisseria gonorrhoeae* baktérium jelentkezik kórokozóként [1]. Tekintettel a gonorrhoeafertőzés súlyos lehetséges következményeire (például: epididymitis, kismedencei gyulladásos betegség [PID], méhen kívüli terhesség stb.) nagyon fontos, hogy hatékony kezelési módszert tudjon a kezelőorvos választani. Biztosan célzott terápia csak abban az esetben indítható, ha az adott kórokozótörzs antibiotikumérzékenysége ismert, az antibiogram elkészítéséhez viszont elengedhetetlen a kórokozó tenyésztése. A *N. gonorrhoeae* baktérium rendkívül tápigényes, és a tenyésztés egyéb körülményeit (hőmérséklet, 5% CO₂) tekintve is fokozottan érzékeny, a vizsgálati minta laboratóriumba szállítása gyakran nehézkes. Világszerte azt a tendenciát lehet látni, hogy a diagnózisok felállításakor, az eseteknek csak töredék részében történik meg a kórokozó tenyésztése és antibi-

otikumérzékenységének meghatározása. Férfiak urethritise esetén a váladékból készített Gram-kenet is egyértelműen igazolhatja a baktérium jelenlétét, de bármely anatómiai helyen megjelenő fertőzés kimutatásának legérzékenyebb módszere a nukleinsav-amplifikációs tesztek (NAATs) használata. A NAATs közül legelterjedtebben használt polimeráz láncreakció (PCR) multiplex formában is elérhető, egyidejűleg egy vizsgálati mintából több kórokozó kimutatására is alkalmas. Hazánkban is elterjedt a multiplex PCR-vizsgálatok használata a diagnosztikában, amelyek kiemelkedő előnye, hogy gyors eredményt adnak, és a kezelőorvost a koinfekciók meglétéről is tájékoztatják, de, sajnos, a kórokozó baktériumok antibiotikumérzékenységét nem tudják megadni. A helyes empirikusterápia-ajánlások készítésekor figyelembe kell venni az adott földrajzi területen leggyakrabban megjelenő baktériumtörzsek rezisztenciaviszonyait. Molekuláris tipizáló módszerek alkalmazásával a baktériumtörzsek szekvenciatípusok (ST) szerint csoportosíthatóak, így az adott földrajzi területen meg lehet állapítani, hogy melyik ST a legsikeresebb, leggyakrabban fertőzést okozó törzs. A különböző ST-kbe tartozó törzsek antibiotikus érzékenységének ismeretében kimondható, hogy az adott régióban melyik antibiotikumoktól várható leginkább a sikeres kezelés.

Módszer

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Országos STD Centrumában az elmúlt három és fél év során (2011. január–2013. június) megjelent betegekből kitenyészett *N. gonorrhoeae* törzsek érzékenységét vizsgáltuk cefixim, ceftriaxon, tetracyclin, ciprofloxacinnal, azithromycin és spectinomycin antibiotikumokra, minimális inhibitorkoncentráció (MIC-) meghatározással. A MIC-értékek interpretációja az Európai Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Bizottság (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [2] ajánlás alapján történt. A 2013. év során izolált törzseken *Neisseria gonorrhoeae* Multi Antigen Sequence Typing (Ng-MAST) [3] tipizálást végeztünk, megvizsgáltuk a különböző gyakran előforduló törzsek antibiogramját.

Eredmények

A vizsgált időszakban a különböző antibiotikumokkal szemben rezisztens törzsek száma és százalékos eloszlása az 1. táblázatban látható. A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Országos STD Centrumában évről évre növekedett az izolált *N. gonorrhoeae* törzsek száma. A béta-laktám antibiotikumok közül a penicillinrezisztencia évek óta 70% fölötti értéket mutatott, 2014-ben már nem vizsgáltuk ennek a szernek az érzékenységét. 2013-ban már megjelent a saját vizsgálati anyagunkban is egy cefiximrezisztens törzs, és 2014 első fél évében már két ilyen izolátumot találtunk,

1. táblázat | 2011. január 1. és 2014. június 30. közötti időszakban a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Országos STD Centrumában izolált *N. gonorrhoeae* törzsek antibiotikumrezisztenciája (összes izolátum, előforduló rezisztens törzs száma, százalékos arány)

Antibiotikummal szembeni rezisztens törzsek (száma), %	Év/izolált <i>N. gonorrhoeae</i> törzs száma	2011	2012	2013	2014. 1. fél év
Azithromycin		(1) 0,8%	(13) 6,9%	(35) 15,9%	(47) 40,5%
Cefixim		(0) 0%	(0) 0%	(1) 0,5%	(2) 1,7%
Ceftriaxon		(0) 0%	(0) 0%	(0) 0%	(0) 0%
Ciprofloxacinnal		(88) 61,7%	(115) 64,6%	(149) 67,2%	(45) 38,8%
Penicillin		76,2%	77,3%	79,5%	nem vizsgált adat
Spectinomycin		(0) 0%	(0) 0%	(0) 0%	(0) 0%
Tetracyclin		(126) 87,5%	(148) 82,9%	(190) 85,5%	(100) 86,2%

ugyanakkor ceftriaxonrezisztens törzs még nem került azonosításra. Érdekes adat, hogy a kinolonrezisztencia 2014 első fél évében izolált törzsekben jelentősen alacsonyabb előfordulása, mint az eddigi években volt. Nagyon gyakori továbbra is (közel 90%) a tetraciklinekkel szembeni rezisztencia. Az elmúlt három és fél év alatt rohamosan növekedett (0,8%-ról 40,5%-ra) az azithromycinrezisztens törzsek száma. Az izolátumok között nem találtunk spectinomycinrezisztens törzset.

A 2013. év *N. gonorrhoeae*-izolátumainak Ng-Mast tipizálási eredményeit a 2. táblázat foglalja össze. Közel azonos mennyiségben fordult elő három szekvenciatípus (ST), 20%-ban ST 2992, 18%-ban ST 1407 és ST 4995 típusba voltak besorolhatóak a törzseink. Az ST 225 típus 8%-ban, az ST 8517 típus és az ST 359 típus 4-4%-ban fordultak elő. További 16 ST típus került még vizsgálati anyagunkban kimutatásra, de ezek csak 1% körüli előfordulási gyakorisággal.

2. táblázat | Leggyakrabban előforduló (%) Ng-Mast szekvenciatípusok (ST) Európában [4] és Magyarországon a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika vizsgálati anyagában

Előfordulás sorrendje	Európai ST (%)	Semmelweis Egyetem ST
1.	1407 (23%)	2992 (20%)
2.	2992 (7%)	1407 (18%)
3.	225 (5%)	4995 (18%)
4.	25 (2%)	225 (8%)
5.	387 (1%)	8517 (4%)
6.	359 (1%)	359 (4%)

A leggyakrabban izolált 3 ST résztvevőiről elmondható, hogy az azithromycinrezisztencia meglete ezekben a törzsekben gyakori, ST 2992-ben 70%-ban, ST 1407-ben 78%-ban, ST 4995-ben pedig 22%-ban láthatjuk a makrolidrezisztencia előfordulását. A cefiximrezisztens törzs az ST 1407 típusba tartozott, ebben a csoportban gyakori volt a még érzékeny tartományba eső, de az átlagosnál magasabb ceftriaxon-MIC megjelenése is.

Megbeszélés

Az empirikus terápiás javaslatok útmutatójának kialakításakor feltétlenül szükséges ismerni az adott földrajzi területen előforduló kórokozók rezisztenciaviszonyait. 2009–2010-ben az Európai Gonococcus Antimikrobiális Rezisztencia Felügyeleti Program (European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme – EURO-GASP) Európa számos országából *N. gonorrhoeae* törzseket gyűjtött össze, elvégezte a törzsek antibiogrammeghatározását és Ng-Mast tipizálását. Az EURO-GASP felmérése keresett először összefüggést a

sikeres, gyakran előforduló klónok ST-típusa és rezisztenciaadottságai között [4]. A 2. táblázatban látható, hogy saját adataink és az Európában előforduló ST-típusok között van ugyan átfedés, de Magyarországon a sikeresnek mondható törzsek magasabb arányban fordulnak elő, valamint a Magyarországon 18%-ban megjelenő ST 4995 az európai felmérésben nem jelent meg. Ennek lehet a különböző földrajzi elhelyezkedés az oka, vagy az időbeni eltolódás, hiszen az általunk vizsgált törzsek 3 évvel később kerültek izolálásra. Az EURO-GASP adatai alapján az International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI, Szexuális Úton Terjedő Betegségek Elleni Nemzetközi Szervezet) elkészítette az új európai kezelési útmutatót [5]. Az IUSTI-ajánlás szerint az Európában is egyre gyakrabban előforduló cefiximrezisztencia és terápiás sikertelenségek miatt az orálisan adott cephalosporinterápia már nem ajánlott, a leggyakrabban előforduló ST-típusok emelkedett ceftriaxon-MIC-értéke miatt pedig a ceftriaxon egyszeri im. dózist is felemelték 500 mg-ra. Ugyanakkor az európai törzsek esetében 2009–2010-ben az azithromycinrezisztencia ritkán fordult elő, így kiegészítő terápiának még 2000 mg per os egyszeri dózis azithromycin ajánlást is tartalmaz az IUSTI-útmutató. Az azithromycin kiegészítő terápiát a koinfekcióként gyakran jelentkező *Chlamydia trachomatis* miatt is indokoltnak tartja az IUSTI. A jelenleg készülő új magyarországi irányelv megalkotásában viszont figyelembe kell venni, hogy a közelmúltban izolált *N. gonorrhoeae* törzseink azithromycinrezisztencia-előfordulása ugrásszerűen megnövekedett. A 2014-ben izolált törzsek Ng-Mast tipizálása után megállapítható lesz, hogy a már korábban is sikeres azithromycinrezisztens ST-klónok szaporodtak el még inkább az azithromycinhasználat pozitív szelekciós nyomására, vagy új sikeres azithromycinrezisztens ST-csoportok jelentek meg idén Magyarországon.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. B., T. V., B. A.: A betegek vizsgálata. O. E., N. N. É.: Izolálták és identifikálták a törzseket, elvégezték az antibiogrammeghatározást. B. A.: A retrospektív adatok összegyűjtése. B. A., N. N. É.: Elvégezték a molekuláris szekvencia típusmeghatározását. N. N. É.: Az adatok feldolgozása és rendszerezése. O. E.: A kézirat megírása.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research: Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria Gonorrhoeae*. Geneva: WHO, 2012, 1–36. <http://www.who>

- int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501/en/
- [2] www.eucast.org
- [3] *Martin, I. M., Ison, C. A., Aanensen, D. M., et al.*: Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J. Infect. Dis.*, 2004, *189*(8), 1497–1505.
- [4] *Chisholm, S. A., Unemo, M., Quaye, N., et al.*: Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro Surveill.*, 2013, *18*(3), 20358.
- [5] *Bignell, C., Unemo, M., European STI Guidelines Editorial Board*: 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. *Int. J. STD AIDS*, 2013, *24*(2), 85–92.

(Ostorházi Eszter dr.,
Budapest, Mária u. 41., 1085
e-mail: droeszter@gmail.com)