

Az anaerob baktériumok által okozott véráramfertőzések gyakorisága 2005–2009 és 2013–2017 között egy egyetemi központban

Retrospektív összehasonlító vizsgálat

Gajdács Mórió dr.¹ ■ Terhes Gabriella dr.² ■ Urbán Edit dr.³

¹Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Népegészségtani Intézet, Szeged

Bevezetés: Az anaerob baktériumok fontos etiológiai szerepet töltenek be invazív infekciókban, klinikailag szignifikáns kórokozók véráramfertőzésekben és szepsziségekben, valós prevalenciájukról azonban világszerte, így hazánkban is kevés adat áll rendelkezésre.

Célkitűzés: Az anaerob baktériumok által okozott, mikrobiológiai diagnózissal igazolt véráram-infekciók gyakoriságának összefoglaló értékelése a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) klinikáin a beküldött hemokultúraminták retrospektív elemzésével.

Módszer: A vizsgálat során 5 éves periódus (2013. 01. 01.–2017. 12. 31.) alatt az SZTE klinikáiról beküldött hemokultúraminták elemzése történt; az összehasonlítás alapját egy hasonló időtartamú (2005–2009), ugyanezen központban elvégzett vizsgálat képezte.

Eredmények: 2013 és 2017 között átlagosan $23\,274 \pm 2\,756$ hemokultúrapalack vizsgálata történt meg, melyek közül átlagosan 10,5% volt pozitív, és 0,4% volt pozitív anaerobokra (3,5–3,8/1000 palack). A klinikailag szignifikáns anaerob kórokozók közül a *Bacteroides/Parabacteroides* csoport (39,9%) és a *Clostridium* fajok (32,8%) fordultak elő a legnagyobb arányban.

Következtetések: Az anaerob baktériumok viszonylag alacsony számuk ellenére fontos etiológiai tényezőknek tekinthetők véráramfertőzésekben. Eredményeink felhívják a figyelmet a modern identifikálómódszerek jelentőségére az adekvát anaerobdiagnosztikában.

Orv Hetil. 2020; 161(19): 797–803.

Kulcsszavak: anaerobok, véráramfertőzések, epidemiológia, MALDI-TOF MS, *Bacteroides*

The incidence of bloodstream infections caused by anaerobic bacteria in a university hospital between 2005–2009 and 2013–2017

A retrospective, comparative study

Introduction: Anaerobes play an important etiological role in invasive infections, and may be clinically significant pathogens in bloodstream infections and septicemia, but little data are available on their true prevalence in Hungary.
Aim: The aim of this study was to determine the prevalence of anaerobic bacteria in the blood culture samples received at the Institute of Clinical Microbiology, University of Szeged, retrospectively.

Method: Blood culture samples received at the Institute were analyzed over a 5-year period (01. 01. 2013–31. 12. 2017); the comparison was based on a similar study (2005–2009) conducted in the same region.

Results: Between 2013 and 2017, our Institute received an average of $23,274 \pm 2,756$ blood culture bottles, of which an average of 10.5% were positive and 0.4% were positive for anaerobes (3.5–3.8/1000 bottles). Clinically significant anaerobic pathogens were predominantly *Bacteroides fragilis* group (39.9%) and *Clostridium* species (32.8%).

Conclusion: Despite their relatively low numbers, anaerobic bacteria are considered important etiologic factors in bloodstream infections. Our results highlight the importance of modern identification methods in adequate anaerobic diagnostics.

Keywords: anaerobes, bloodstream infections, epidemiology, MALDI-TOF MS, *Bacteroides*

Gajdács M, Terhes G, Urbán E. [The incidence of bloodstream infections caused by anaerobic bacteria in a university hospital between 2005–2009 and 2013–2017. A retrospective, comparative study]. *Orv Hetil.* 2020; 161(19): 797–803.

(Beérkezett: 2019. december 11.; elfogadva: 2020. február 7.)

Rövidítések

ITO = Intenzív Terápiás Osztály; MALDI-TOF MS = (matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry) mátrixasszisztált lézer deszorpciós-ionizációs, a repülési idő mérésén alapuló tömegspektrometria; SZTE = Szegei Tudományegyetem; TTP = (time to positivity) pozitívítási idő

Az anaerob baktériumok élettani körülmények között az emberi normál-baktériumflóra vagy mikrobiom fontos képviselőinek tekinthetők [1]. Egyes anatómiai régiókban, mint a szájüreg, a női genitális traktus és a vastagbél, számuk 10–1000-szer meghaladja az aerob és a fakultatív anaerob baktériumok számát, és protektív szereppel rendelkeznek a patogénnel szemben (ún. kolonizációs rezisztencia) [2]. Nemzetközi konszenzus alapján obligát anaerob baktériumoknak azokat a baktériumokat nevezzük, amelyek nem képesek szaporodni – azaz telepeket képezni – szilárd táptalajon légköri oxigén (18% O₂ és 10% CO₂) jelenlétében [3]. Az anaerob baktériumok kóroki szerepét már szinte minden anatómiai régióban leírták. Ezek az infekciók két nagy csoportra oszthatók: az ún. exogén infekciók monobakteriális, toxin mediálta kórképek, melyeket döntően toxintermelő, spóráképző, anaerob Gram-pozitív pálcák (a *Clostridium* spp. tagjai) okoznak, míg az ún. endogén infekciók döntően polimikrobiális (kevert aerob-anaerob) fertőzések, melyekben a leginkább a szervezet saját mikrobióta-alkotóit találjuk meg kórokozói szerepben [1–7]. Az anaerob infekciók esetén a terápia kiválasztása döntően empirikus, jellemzően a béta-laktám típusú antibiotikumokat, a metronidazolt vagy a klindamicint alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, amit a legtöbb törzs érzékenysége tesz lehetővé [7, 8]. A rezisztenciatrendek azonban ma már egyre kevésbé számíthatók ki, így a cefoxitint és a klindamicint napjainkban például már nem ajánlják empirikus terápiában, illetve első vonalbeli szerként, és a karbapenemrezisztens törzsek aránya is lassú, de folyamatos növekvő tendenciát mutat (földrajzi régiótól függően 0,05–5%) [7, 8]. A rutindiagnosztikában egyre inkább tért hódító modern eszközöknek köszönhetően számos új anaerob kórokozó patogén szerepére derült fény. Az anaerob infekciók diagnosztikájának és a kórokozók antibiotikumérzékenység-meghatározásának alapfeltétele az adekvát mintavétel az infekció helyéről

– lehetőleg az antibiotikumterápia megkezdése előtt – a minta minél előbbi laboratóriumba juttatása feldolgozásra és a megfelelő laboratóriumi infrastruktúra megléte [7, 9, 10]. A mátrixasszisztált lézer deszorpciós-ionizációs, a repülési idő mérésén alapuló tömegspektrometriás módszer (MALDI-TOF MS) bevezetése technikai forradalmat jelentett a mikrobiológiai diagnosztikában, és mára standard módszere lett, hiszen alacsony mintaköltségen gyors, precíz és megbízható eredményt biztosít, melyet a laboratórium így klinikailag releváns időintervallumon belül közölni tud a kezelőorvossal [7, 11–14].

A szepszis legfontosabb laboratóriumi diagnózisa még mindig az „arany standard”-nak tekintett *hemokultúra*-mintavétel, a vér tenyésztésén alapuló mikrobiológiai vizsgálatára [15, 16]. A szepszis és a septicus sokk a modern egészségügyi ellátás ellenére még mindig magas mortalitási rátával rendelkezik (10–15%, illetve 40–60% a szakirodalmi adatok alapján), s ebben az esetben bármilyen jellegű késedelem az adekvát terápia kiválasztásában szignifikánsan csökkenti a beteg túlélési esélyeit [15, 16]. A mikrobiológus konzultatív tevékenysége és a folyamatos szakmai kapcsolat klinikus-mikrobiológus között kiemelkedően fontos a véráramfertőzések kezelésében [15–17]. Az anaerob baktériumok fontos etiológiai szerepet töltenek be invazív infekciókban: az 1990-es évekig közölt tanulmányokban részarányuk a bacteriemiák etiológiai ágenseiként 10–20% körüli volt, a 90-es évek után azonban ez átlagosan 4%-ra (különböző szakirodalmi adatok alapján 0,5–12%) csökkent, ami kb. 1 epizódot jelent 1000 hospitalizált betegre vonatkozóan [18–20]. Ez a csökkenés feltehetőleg a sebészeti beavatkozások előtti profilaktikus antibiotikumterápia és a hasúri műtétek előtti bélpreparáció elterjedésének, a széles spektrumú, anaerobellenes hatással is rendelkező antibiotikumok megjelenésének, illetve az anaerob bacteriemia klinikai jellemzők alapján való feltételezhetőségének tudható be [18–20]. Az irodalmi adatok alapján az elmúlt évtizedben az anaerob véráramfertőzések aránya ismét emelkedni látszik: prevalenciájuk a modern egészségügyi beavatkozásokhoz kapcsolódóan növekvő tendenciát mutat [20]. Az anaerob véráramfertőzések fő rizikótényezőinek az előrehaladott kort, a betegek rossz általános állapotát, a kórelőzményben különböző sebészeti beavatkozásokat (például hasúri, nőgyógyászati műtét, szervtranszplantáció, lépeltávolítás), a rossz száj-

higiénét, a nem kezelt tályogokat, a malignus kórképeket (hematológiai vagy szolid tumorok), a iatrogén immunsuppressziót és más, immunkárosodással járó patológias állapotokat (például diabetes), illetve ezek sokszor halmozott, együttes előfordulását tekinthetjük [18–20]. Azokban a tercier szintű, specializált ellátást végző intézményekben, amelyek ezekkel a rizikótényezőkkel rendelkező betegekkel foglalkoznak, az anaerob véráramfertőzések előfordulása magasabb arányú a primer ellátást végző kórházakhoz képest [18, 19, 21, 22]. Anaerob baktériumot is tartalmazó tranziens bacteriaemia gyakran előfordul fogászati műtétekhez kapcsolódóan (a szájüregi mikrobiom gazdag anaerob baktériumokban), egészséges immunrendszer esetén azonban ezek a baktériumok gyorsan eliminálódnak a véráramból [23]. A leggyakoribb kórokozóknak a Gram-negatív anaerob pálcákat (döntően a *Bacteroides/Parabacteroides* csoport) tekinthetjük, melyeket gyakoriságban a *Clostridium* fajok követnek; ma már azonban az anaerob speciek gyakorlatilag teljes spektrumát leírták (legalább esetsimertetés szintjén) mint klinikailag szignifikáns bacteriaemiát okozó patogént [18–22]. A nemzetközi szakirodalom beszámol a nem megfelelően választott terápiának az anaerob szepszis mortalitási rátájára gyakorolt hatásáról is, különös tekintettel azokra az esetekre, ha a kórokozó rezisztens a kapott empirikus antibiotikumterápiára [18–22].

Célkitűzés

Hazánkban kevés publikált adat áll rendelkezésre az anaerob véráramfertőzések epidemiológiáját illetően. A jelen tanulmány célja az anaerob baktériumok által okozott, mikrobiológiai diagnózissal igazolt véráram-infekciók gyakoriságának összefoglaló értékelése a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Szent-Györgyi Albert Klinikai Központjának klinikái által beküldött hemokultúraminták retrospektív elemzésével. Célkitűzésünk volt továbbá, hogy eredményeinket összehasonlítsuk az ugyanebben a központban végzett, előzőleg publikált, 2005 és 2009 közötti adatokat feldolgozó hasonló vizsgálattal (így rávilágítva az eltelt időszakban esetlegesen bekövetkezett regionális epidemiológiai változásokra) és a nemzetközi szakirodalomban található adatokkal.

Módszer

A centrum jellemzői, adatgyűjtés

Az SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központja egy jelenleg 1820 ágygal (1465 aktív és 355 krónikus ágy) rendelkező primer ellátó és tercier specializált centrumként működő, egyetemi oktatási funkciókat is ellátó intézmény, amely az ország délkeleti részén mintegy 405 000 ember ellátását végzi. A vizsgálat során 5 éves periódus (2013. 01. 01.–2017. 12. 31.) alatt az SZTE Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetébe érke-

zett hemokultúraminták retrospektív elemzése történt. Az adatgyűjtést kizárólag a MedBakter laboratóriumi információs rendszer adatbázisából végeztük el: az adatok gyűjtése során csak az érintett betegek alap demográfiai adatai (életkor, nem), a hemokultúramintákhoz kapcsolódó beküldési diagnózis és a beküldő klinika/osztály mellett az anaerob bacteriaemia előfordulását, a hemokultúrapozitivitási időt (TTP) és a kórokozóspektrumot vizsgáltuk. Az elemzések során tisztított adatokkal dolgoztunk, tehát a szakirodalmi adatoknak megfelelően, az ugyanazon betegből származó két izolátumot akkor tekintettük különbözőnek, ha a két minta beérkezése között legalább 14 nap telt el [21, 24]. A hemokultúrapalackokban érkezett, egyéb természetű mintákat kizártuk az elemzésből. Az összehasonlítás alapját képező, ugyanezen régióban elvégzett vizsgálat időtartama megegyezik a jelen kutatásunkkal [25]. A két 5 éves periódus általános mennyiségi jellemzőit és az azonosítást során alkalmazott módszereket az 1. táblázat foglalja össze.

Az anaerob izolátumok azonosítása

A pozitív jelzésű hemokultúrákból végzett kioltások a jelenleg érvényben lévő hazai és nemzetközi szakmai ajánlásoknak megfelelően történtek [26]. 2005 és 2009 között klasszikus bakteriológiai azonosítómódszereket és gyári biokémiai kiteket használtunk fel az anaerobok azonosítására, míg 2013-ban az Intézetben bevezetésre került a microflex LT MALDI-TOF MS-készülék (Bruker Daltonics, Bréma, Németország) a rutindiagnosztikai munkába (1. táblázat) [27]. Az anaerob minták feldolgozása esetén a méréseket hangyasavas extrakciós lépés előzte meg, a megfelelő (log)score-értékek eléréséhez. A nemzetség (*genus*)-szintű azonosítást $\log(\text{score}) > 1,7$ esetén, míg a faj (*species*)-szintű azonosítást $\log(\text{score}) > 2,0$ esetén fogadtuk el [27].

Statisztikai elemzés

Az adatok statisztikai elemzése a Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok) szoftverekkel történt. Az adatok normalitásvizsgálata Shapiro–Wilk-tesztel történt, majd az adattípustól függően χ^2 -próbat vagy Mann–Whitney-féle U-tesztet végeztünk; a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak [24].

Eredmények és megbeszélés

Mintaelemszám, demográfiai jellemzők

A két vizsgálati periódus alatt a hospitalizált betegek száma nem változott szignifikánsan ($p > 0,05$), a beküldött hemokultúrapalackok száma azonban 2013 és 2017 között közel megháromszorozódott. A pozitív hemokultú-

1. táblázat | A két vizsgálati periódus összehasonlítása a mintaelemszám és a felhasznált módszerek tekintetében

Vizsgálati periódus	2005 és 2009 között	2013 és 2017 között
Ágyszám (SZTE)	1300 (aktív) + 200 (krónikus) ágy	1465 (aktív) + 355 (krónikus) ágy
Érintett lakosság (SZTE)	(~440 000 fő)	(~405 000 fő)
A hospitalizált betegek száma (átlag ± SD)	84 043 ± 570 fő	84 438 ± 1866 fő
A beérkezett hemokultúrapalackok száma	43 992 hemokultúrapalack	116 371 hemokultúrapalack
A pozitív hemokultúrák aránya	18,9 ± 2,2%	10,5 ± 0,3%
Az anaerob izolátumok száma	305 individuális anaerob izolátum	423 individuális anaerob izolátum
Identifikálási módszer	Klasszikus bakteriológiai identifikálómódszerek (Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual), Rapid ID 32A (bioMérieux)	MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics), hangyasavas extrakció
Hemokultúraautomata	BD Bactec (Beckton Dickinson)	BacT/Alert 3D (bioMérieux)
Inkubálási idő	5 nap (endocarditis-gyanú: 21 nap)	5 nap (endocarditis-gyanú: 21 nap)
Inkubálási körülmények	Anaerob kamra (Baker Ruskinn, York, Egyesült Királyság)	

MALDI-TOF MS = mátrixasszisztált lézer deszorpciós-ionizációs, a repülési idő mérésén alapuló tömegspektrometria

raminták arányának relatív csökkenése (18,9% vs. 10,5%) is feltehetőleg a nagyobb mintaszámnak tudható be. A tisztított adatok alapján a jelen vizsgálati periódusban szignifikánsan több anaerob baktériumtörzs került kitenyésztésre hemokultúrából (305 vs. 423; $p < 0,001$) (1. táblázat). Az érintett betegek demográfiai adataira jellemző, hogy a betegek átlagéletkora 70–73 év körül mozgott (tartomány: 18–102 év), és általános női dominancia (férfi/nő arány átlagosan 0,6) volt megfigyelhető; az előző vizsgálati periódushoz képest feltűnő, hogy a betegek átlagéletkora kitolódott, illetve szélesebb tartományban mozgott (2005 és 2009 között: átlagéletkor: 60 év; tartomány: 31–84 év), illetve a nemek szerinti eloszlás megváltozott (férfi/nő arány átlagosan 1,51) [25]. A beküldési diagnózisok összhangban vannak a szakirodalomban leírt rizikótényezőkkel: cardiovascularis kórképek/beavatkozás (19,9%), gastrointestinalis kórképek/beavatkozás (19,3%), hematológiai vagy szolid tumor (8,0%), pneumonia (6,4%), a vizeletkiválasztó rendszer betegségei (3,7%), diabetes szövődménye (1,1%), manifeszt szepszis, illetve lázas állapot az esetek 31,6%-ában állt fenn. Az előző 5 éves vizsgálati időszakban a dializált betegek és a pneumonia gyakorisága több

mint kétszer (7,5%, illetve 13,8%), a malignus eredetű alapbetegségek aránya közel háromszor (22,0%) nagyobb volt, mint a jelen vizsgálatban, míg szepszist csak feleannyiszor jeleztek a laboratórium felé (15,9%) [25].

A Klinikai Központból a minták döntő többsége az Intenzív Terápiás Osztályokról (ITO) származott (44,5%), ezeket gyakoriságban a Belgyógyászati Klinika különböző osztályai (24,6%), a Neurológiai Klinika (12,9%), a Pszichiátriai Klinika (9,9%), a Sebészeti Klinika (3,6%), a Traumatológiai Klinika és a Reumatológiai Klinika (mindkét esetben 1,3%), az Urológiai Klinika (1,0%) és az Onkoterápiás Klinika (0,8%) követte, a 2005 és 2009 közötti beküldési adatokhoz hasonlóan [25]. Az ITO-kon kezelt betegek nagy részaránya betudható a Klinikai Központ logisztikai berendezkedésének: több különböző profilú (kardiológia-hematológia, sebészet, trauma) intenzív osztály is működik, ahol a súlyos állapotú, szepszises betegeket kezelik.

2013 és 2017 között éves szinten átlagosan 23 274 ± 2756 hemokultúrapalack (tartomány: 19 214–27 142) került tenyésztésre, melyek közül átlagosan 10,5% (10,1–10,7%) volt pozitív, és 0,4% (0,3–0,4%) volt pozitív anaerob kórokozóra (vagyis 3,3–3,6% az összes pozitív hemokultúrára vonatkozóan); ez évente 3,5–3,8 anaerob izolátumot jelent/1000 hemokultúrapalack. Összehasonlítva az előző 5 éves vizsgálati időszakokkal, ez arányaiban úgy tűnhet, hogy előzőleg több anaerob izolátum került detektálásra (a prevalencia 0,7% volt anaerob kórokozókra, vagyis 4,0–6,3% a pozitív hemokultúrákra vonatkozóan; 5,4–8,7 izolátum/1000 palack) [25], azonban az individuális anaerob izolátumok száma ($n = 305$ vs. $n = 423$), illetve a hospitalizált betegek számára standardizált értékek (0,7 vs. 1,0/1000 hospitalizált beteg) ennek az ellenkezőjét igazolják. A jelen vizsgálati periódusban megfigyelt átlagos gyakoriság (1 epizód/1000 hospitalizált beteg, 0,5–12%-os gyakoriság a pozitív mintákra vonatkoztatva) teljes összhangban van a szakirodalomban található adatokkal, tehát az SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központjának helyi epidemiológiája megfelel más európai tercier, specializált egészségügyi centrumokban végzett hasonló vizsgálati eredményeknek [18–22].

Az anaerob baktériumok epidemiológiája, hemokultúrapozitivitási időik

Az izolált fajok legnagyobb hányadát a *Cutibacterium* (régen *Propionibacterium*) specíesek, ezen belül is a *C. acnes* tette ki (54,0 ± 8,5%), a 2005 és 2009 közötti időszakhoz hasonlóan (56,0 ± 8,4%; $p > 0,05$) (2. táblázat). A *C. acnes* a bőrmikrobiom tagja, kóroki szerepe az acne vulgaris kialakulásában már jól ismert; anatómiai elhelyezkedésénél fogva nagyon gyakori kontamináns hemokultúrákban (a koaguláznegatív *Staphylococcus* fajokkal együtt) [28]. Klinikai jelentőségére azonban egyre több tanulmány utal, kóroki szerepe lehet műbillentyű-endocarditisben, idegsebészeti (shunt) infekciókban, húgyúti

2. táblázat | A hemokultúramintákból izolált anaerob fajok részletes jellemzése (2013–2017)

Anaerob izolátumok száma	423
Speciesszinten identifikált fajok száma	38
Gram-pozitív anaerob baktériumok	
<i>Actinotignum schaalii</i>	1
Actinomyces spp.	7
<i>A. odontolyticus</i>	4
<i>A. neuii</i>	3
Anaerococcus spp.	1
Clostridium spp.	59
<i>C. clostridioforme</i>	1
<i>C. perfringens</i>	36
<i>C. septicum</i>	3
<i>C. sordellii</i>	3
<i>C. tertium</i>	1
<i>C. paraputrificum</i>	3
<i>C. ramosum</i>	4
<i>C. innocuum</i>	3
<i>C. sporogenes</i>	1
<i>C. symbiosum</i>	2
<i>C. hathewayi</i>	1
Bifidobacterium spp.	2
<i>B. pseudocatenulatum</i>	1
<i>B. dentium</i>	1
<i>Eggerthella lenta</i>	7
<i>Eubacterium limosum</i>	2
<i>Fingoldia magna</i>	2
<i>Flavonifractor plautii</i>	1
<i>Collinsella aerofaciens</i>	1
Lactobacillus spp.	9
<i>Parvimonas micra</i>	11
<i>Peptoniphilus harei</i>	6
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1
Cutibacterium (Propionibacterium) spp.	242
<i>C. acnes</i>	225
<i>C. avidum</i>	2
<i>C. granulosum</i>	1
<i>Solobacterium moorei</i>	2
Gram-negatív anaerob baktériumok	
Bacteroides spp.	55
<i>B. fragilis</i>	47
<i>B. vulgatus</i>	2
<i>B. thetaiotaomicron</i>	3
<i>B. ovatus</i>	1
<i>B. pyogenes</i>	1
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2
Prevotella spp.	2
<i>P. denticola</i>	1
<i>P. melaninogenica</i>	1
<i>Tissierella praeacuta</i>	1
Veillonella spp.	4
<i>V. atypica</i>	2
<i>V. dispar</i>	1

fertőzésekben, szemészeti, illetve ortopédiai (térd-, csípő-) műtéteket követően. A *Cutibacterium* spp. izolátumok ennek megfelelően egy újabb körben szűrésre kerültek, a szakirodalomban található kritériumoknak megfelelően: kórokozónak tekintettük őket, ha: **a.** endocarditisgyanú jelzésre került, vagy **b.** ortopédiai műtétet vagy protézisbeültetést jeleztek az anamnesztikus adatokban, vagy **c.** legalább 2 palackból kitenyészett párhuzamosan, vagy **d.** másik anaerob kórokozóval együttesen tenyésztett ki hemokultúrapalackból [28]. Az ezen szigorú kritériumok általi értékelésnek azonban egy esetben sem felelt meg *Cutibacterium* spp. izolátum ($n = 0$), ezért a jelen tanulmányban nem tekintettük klinikailag szignifikáns patogénnek.

A klinikailag szignifikáns anaerob kórokozók abszolút számát a 2. táblázat, részarányukat pedig a 3. táblázat szemlélteti. A táblázat első oszlopában összehasonlítás céljából a nemzetközi szakirodalomból összegyűjtött megoszlási adatok találhatóak [18–22], míg a második oszlopban az Intézetből előzőleg publikált vizsgálati periódus kórokozó-eloszlása látható [25]. A kapott eredmények alapján elmondható, hogy nem történt jelentős eltolódás a Gram-pozitív vagy Gram-negatív kórokozók irányába (45,8% vs. 45,1%, illetve 54,2% vs. 54,9%; $p > 0,05$), amiből arra lehet következtetni, hogy a hemokultúraautomata cseréje a két vizsgálati periódus alatt nem befolyásolta az izolált anaerobok fajösszetételét [29]. A Gram-negatív anaerob baktériumok csoportján belül történtek változások a nemzetközi irodalomban közöltékéhez hasonlóan, a *Bacteroides/Parabacteroides* csoport részaránya növekedett az egyéb nemzetségekhez képest. Lokális epidemiológiai adataink döntően összhangban vannak a nemzetközi szakirodalmi adatokkal [18–22]: a *Bacteroides/Parabacteroides* csoport tagjai voltak jelen a legnagyobb arányban (39,9%), melyeket a *Clostridium* fajok (32,8%) követtek.

3. táblázat | A klinikailag szignifikáns anaerob kórokozók részaránya a két vizsgálati periódusban (a *Cutibacterium* spp. nélkül), a szakirodalomban elérhető adatokkal összehasonlítva

	Szakirodalmi adatok [18–22]	2005–2009 [25]	2013–2017
Gram-negatív anaerobok		45,8%	45,1%
<i>Bacteroides fragilis</i> csoport	26–75%	30,6%	39,9%
<i>Fusobacterium</i> spp.	4–15%	5,9%	1,2%
<i>Prevotella, Porphyromonas</i> spp.	0,5–8%	5,5%	1,2%
<i>Veillonella</i> spp.	0,5–2%	3,7%	2,9%
Gram-pozitív anaerobok		54,2%	54,9%
<i>Clostridium</i> spp.	13–38%	30,6%	32,8%
Gram-pozitív anaerob coccusok (GPAC)	8–20%	17,9%	16,6%
Gram-pozitív nem spóra-képző pálcák (kivéve: <i>Cutibacterium</i> spp.)	0,5–4%	5,7%	8,6%

A klinikailag szignifikáns anaerob véráramfertőzések esetén a polimikrobiális infekciók nagyon ritkák, ez meggyezik saját megfigyeléseinkkel: a jelen 5 éves periódus alatt 5 beteg esetében fordult elő, hogy két anaerob kórokozót izoláltunk hemokultúrából (*Bacteroides* spp. vagy *Clostridium* spp., Gram-pozitív anaerob coccus párosításban), illetve 14 esetben került izolálásra egy anaerob (*Bacteroides* spp. vagy *Clostridium* spp.) és egy fakultatív anaerob baktérium (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*). Érdekességként kiemelendő a korábban nem vagy csak ritkábban izolált anaerob fajok megjelenése 2013 és 2017 között: az *Actinotignum schaalii*, *Collinsella aerofaciens*, *Flavonifractor plautii*, *Solobacterium moorei* nem mozgó, míg a *Tissierella praeacuta* motilis Gram-pozitív anaerob pálcák, melyek klinikai jelentőségéről jelenleg egyre több esetismertetést és összefoglaló közleményt publikálnak [10, 13, 14, 16]. Ezen törzsek izolálása, illetve pontosabb identifikálása valószínűleg annak is betudható, hogy napjainkban már több laboratórium rendelkezik olyan technológiával (polimeráz-lánreakció, MALDI-TOF MS, 16S rRNS szekvenálása), amely lehetővé teszi jóval pontosabb, speciesszintű identifikálásukat [10, 13, 14, 16]. A jelen vizsgálati periódusban 38 különböző anaerobfaj került identifikálásra, szemben az előző 5 éves időszakkal, amelyben 26 fajt írtak le ($p < 0,05$) – ez 46,2%-os növekedést jelent. Ha összehasonlítjuk az identifikálás szintjét a két vizsgálati időszakban, 2013 és 2017 között az izolátumok 92,2%-a került fajszinten (species) identifikálásra, míg ez az érték 2005 és 2009 között szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult (77,6%, $p < 0,05$). A jelen adatok tovább igazolják a MALDI-TOF MS-módszer értékét az anaerobok rutin klinikai mikrobiológiai diagnosztikájában [10–14].

A kutatás során a hemokultúraizolátumokhoz kapcsolódó hemokultúra-TTP-eket is vizsgáltuk: a TTP értéke számos esetben jelentős információkat hordozhat a klinikusnak az izolált kórokozó patogén/kontamináns státusáról [30]. Az előzőekben követett felosztás alapján (*Cutibacterium* spp. vs. „klinikailag szignifikáns” kórokozók) összehasonlítottuk a TTP-értékeket, az adatsor normalitásvizsgálatát követően pedig megtörtént a statisztikai elemzésük. A klinikailag szignifikáns kórokozók esetén a TTP-érték $31,4 \pm 23,4$ óra volt, míg ez az érték a cutibacteriumok esetén $112,9 \pm 37,2$ óra volt ($p < 0,0001$). Saját megfigyeléseink alapján, illetve a szakirodalmi adatokkal összhangban meghatározható egy „lélektani határ” (ún. threshold time) a kb. 60 órás TTP-érték környékén: itt az izolált anaerob baktérium már feltehetőleg nem lesz klinikailag szignifikáns patogén (természetesen a jelen értékeléskor a nemzetközi irányelvek alapján a beteg alapbetegségeit is szigorúan figyelembe véve), így előzetes információt biztosítva a klinikusnak. Fontos azonban azt is megjegyezni, hogy egyes *Prevotella* és *Porphyromonas* fajok hosszabb generációs

idejüknel fogva (különösen, ha a mintába alacsony csíraszámokban kerülnek) akár 80–100 órás TTP-értékeket is adhatnak, amelyek már átfedést mutatnak a cutibacteriumoknál megfigyelt értékekkel [29].

Következtetések

Az anaerob baktériumok viszonylag alacsony előfordulási arányuk ellenére fontos etiológiai tényezőknek tekintendők véráramfertőzésekben és egyéb invazív infekciókban, különösen, ha figyelembe vesszük Magyarország demográfiai és általános egészségi státusát (az idősek, a súlyos alapbetegséggel rendelkezők részarányának növekedésével prevalenciájuk is arányosan nő). A rizikótényezők ismerete a klinikusok szempontjából fontos lehet a „degree of suspicion” fenntartásában és a megfelelő empirikus terápia kiválasztásában. Az SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központjában megfigyelt lokális prevalencia- és kórokozó-megoszlási adatok általában megfelelnek a szakirodalomban közölt adatoknak, a további hazai adatok hiányában azonban nem volt lehetőségünk Magyarország más régióival összehasonlítani a 2013 és 2017 között kapott eredményeinket. Az előző 5 éves vizsgálati periódushoz (2005–2009) képest növekedett az izolált anaerob törzsek száma, mind az individuális izolátumok, mind a hospitalizált betegek standardizált értékek viszonyában, habár az adatok elemzésekor arányaiban ez az érték kevesebbnek tűnhet a hemokultúrapalackok számának jelentős növekedése miatt. A jelen vizsgálatban értékelésünk alapján az összes *Cutibacterium* spp. kontaminánsként szerepelt, klinikai szerepük azonban mégsem vetendő el, hiszen saját tapasztalataink is azt mutatják, illetve egyre több irodalmi adat számol be potenciális patogén szerepükről egyes kórképekben. Értékelésünk eredményei felhívják a figyelmet a modern identifikálómódszerek (döntően a hazánkban egyre több helyen elérhető MALDI-TOF MS) jelentőségére az adekvát anaerobdiagnosztikában, melyeknek köszönhetően a diagnosztikus laboratóriumok klinikailag releváns időintervallumban tudnak információval szolgálni a klinikus kollégák számára.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek. A kézirat anyagával a levelező szerző I. díjat ért el a Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság (MIFKMT) által 2019-ben kiírt pályamunka pályázatán.

Szerzői munkamegosztás: G. M.: A vizsgálat tervezése, lefolytatása, az adatok kiértékelése, a kézirat megszövegezése. T. G., U. E.: A kézirat megszövegezése, kritikus átolvasása. A közlemény végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Finegold SM. Anaerobic infections: general concepts. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, London, 2000; pp. 2156–2173.
- [2] Evaldson G, Heimdahl A, Kager L, et al. The normal human anaerobic microflora. *Scand J Infect Dis.* 1982; 35: 9–15.
- [3] Finegold SM. Anaerobic bacteria in human disease. Academic Press, New York, NY, 1977.
- [4] Shinagawa N, Yura J, Takeyama H, et al. *Clostridium* spp. isolated from surgical specimens. *Jpn J Antibiot.* 2007; 60: 171–180.
- [5] Fekete Sz, Szabó D, Tamás L, et al. The role of the microbiome in otorhinolaryngology. [A mikrobiom szerepe a fül-orr-gégészetszben.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1533–1541. [Hungarian]
- [6] Barna I, Nyúl D, Szentés T, et al. Review of the relation between gut microbiome, metabolic disease and hypertension. [A bélmikrobiom, a metabolikus betegségek és a hypertonia kapcsolatának irodalmi áttekintése.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 346–351. [Hungarian]
- [7] Gajdács M, Spengler, Urbán E. Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: Rubik's cube of clinical microbiology? *Antibiotics* 2017; 6: 25.
- [8] Boyanova L, Kolarov R, Mitov I. Recent evolution of antibiotic resistance in the anaerobes as compared to previous decades. *Anaerobe* 2015; 31: 4–10.
- [9] Nagy E, Boyanova L, Justesen US. How to isolate, identify and determine antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in routine laboratories. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 1139–1148.
- [10] Citron DM. Specimen collection and transport, anaerobic culture techniques, and identification of anaerobes. *Rev Infect Dis.* 1984; 6(Suppl): S51–S58.
- [11] Nagy E, Ábrók M, Bartha N, et al. Special application of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry in clinical microbiological diagnostics. [Mátrix-asszisztált lézer deszorpció, ionizáció, repülési idő mérésén alapuló tömegspektrometria speciális alkalmazása a klinikai mikrobiológiai diagnosztika területén.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 1495–1503. [Hungarian]
- [12] Jamal WY, Shahin M, Rotimi VO. Comparison of two matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry methods and API 20AN for identification of clinically relevant anaerobic bacteria. *J Med Microbiol.* 2013; 62: 540–544.
- [13] Nagy E, Becker S, Kostrzewa M, et al. The value of MALDI-TOF MS for the identification of clinically relevant anaerobic bacteria in routine laboratories. *J Med Microbiol.* 2012; 61: 1393–1400.
- [14] Shannon S, Kronemann D, Patel R, et al. Routine use of MALDI-TOF MS for anaerobic bacterial identification in clinical microbiology. *Anaerobe* 2018; 54: 191–196.
- [15] Opoa O, Croxatto A, Prod'homme G, et al. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 313–322.
- [16] Peker N, Couto N, Sinha B, et al. Diagnosis of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: recent developments in molecular approaches. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 944–955.
- [17] Gajdács M, Szabó A. Physicians' opinions towards antibiotic use and resistance in the southeastern region of Hungary. [Orvosok antibiotikumfelhasználással és -rezisztenciával kapcsolatos véleményének vizsgálata Magyarország délkeleti részén.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 330–339. [Hungarian]
- [18] Brook I. Clinical review: bacteremia caused by anaerobic bacteria in children. *Crit Care* 2002; 6: 205.
- [19] Brook I. The role of anaerobic bacteria in bacteremia. *Anaerobe* 2010; 16: 183–189.
- [20] Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, et al. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 895–900.
- [21] De Keukeleire S, Wybo I, Naessens A, et al. Anaerobic bacteraemia: a 10-year retrospective epidemiological survey. *Anaerobe* 2016; 39: 54–59.
- [22] Raja NS. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of anaerobic bloodstream infections: a 10 years study. *J Microbiol Infect Dis.* 2018; 8: 135–139.
- [23] Mougeot FK, Saunders SE, Brennan MT, et al. Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections: tooth brushing *versus* single tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119: 430–435.
- [24] Gajdács M, Urbán E. Epidemiological trends and resistance associated with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: a 10-year retrospective cohort study in a tertiary-care hospital in Hungary. *Diseases* 2019; 7: 41.
- [25] Urbán E. Five-year retrospective epidemiological survey of anaerobic bacteraemia in a university hospital and review of the literature. *Eur J Microbiol Immunol.* 2012; 2: 140–147.
- [26] Hungarian Professional Committee of Medical Microbiology: Guidelines for the microbiological diagnosis of bloodstream infections. [Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium. Módszertani ajánlás: A véráram infekciók mikrobiológiai diagnosztikájára.] Available from: http://infektologia.hu/upload/infektologia/document/hemokultura_modszertani_ajanlas_2018_december.pdf?web_id= [accessed: December 10, 2019]. [Hungarian]
- [27] Gajdács M, Urbán E. The relevance of anaerobic bacteria in brain abscesses: a ten-year retrospective analysis (2008–2017). *Infect Dis (Lond).* 2019; 51: 779–781.
- [28] Dréno B, Pécastaing S, Corvec S, et al. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 5–14.
- [29] Mueller-Premru M, Jeverica S, Papst L, et al. Performance of two blood culture systems to detect anaerobic bacteria. Is there any difference? *Anaerobe* 2017; 45: 59–64.
- [30] Lamy B. Blood culture time-to-positivity: making use of the hidden information. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25: 268–271.

(Gajdács Mária dr.,
Szeged, Eötvös u. 6., 6720
e-mail: mariopharma92@gmail.com)