

UREAPLASMA UREALYTICUM ÉS MYCOPLASMA HOMINIS ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIÁJÁNAK KÖVETÉSE MAGYARORSZÁGON

LEVELEZÉSI CÍM

Tóth Judit

6724 Szeged, Felső-Tisza Part 29.

X. emelet 43-as ajtó

e-mail: tothjudit1980@yahoo.com

MONITORING OF UREAPLASMA UREALYTICUM AND MYCOPLASMA HOMINIS ANTIBIOTIC RESISTANCE IN HUNGARY

TÓTH JUDIT, LATKÓCZY KRISZTINA DR. ÉS TISZA TÍMEA DR.
LabOrigo Molekuláris Diagnosztika*, Budapest

*A laboratórium az STD diagnosztikai vizsgálatokat 2007. januártól már nem végzi.

Jelenlegi Munkahelyek:

Dr. Latkóczy Krisztina ÁNTSZ Laboratórium Kft., Budapest; Tóth Judit Orvosi Biológiai Intézet, Szeged ÁOK;

Dr. Tisza Tímea Körúti Orvosi Centrum, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

CÉL: A *Mycoplasma hominis* és *Ureaplasma urealyticum* doxycyclin, minocyclin, tetracyclin, josamycin, erythromycin, clindamycin, pristinamycin és ofloxacin antibiotikumokkal szemben adott rezisztencia feltérképezése mind a nem, a kor és területi megoszlás tekintetében.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZER: 2004. január és 2005. július között 16716 (65,6% nő, 34,4% férfi) diagnosztikai mintán végeztünk gyorstenyészést (*Mycoplasma* DUO, BIO-RAD). Beküldői vizsgálatkérés alapján vizsgáltuk tovább az érzékenységet (S.I.R *Mycoplasma*, BIO-RAD) a fenti antibiotikumok irányában.

EREDMÉNYEK: 3979 esetben találtunk alacsony vagy magas csíraszámú pozitivitást. 1282 esetben (a pozitívak 32,2%-ánál) végeztük el a rezisztencia vizsgálatot. Az adatok elemzése alapján látható, hogy az 1282 mintában kitenyésző baktériumok 98%-a doxycyclinre, 99%-a minocyclinre, 96,5%-a tetracyclinre, 96%-a josamycinre, 35,5%-a erythromycinre, 61%-a clindamycinre, 97%-a pristinamycinre, 43,5%-a ofloxacinra érzékenyek bizonyult.

MEGBESZÉLÉS: Ezen STD kórokozók kezelésében fontos szerepet játszik a rezisztencia megállapítása, és ezen eredmények figyelembe vételével ajánlott a beteg kezelése. A szerzők az adatokat elemezve azt találták, hogy a fenti antibiotikumok érzékenységi eredménye nem különbözik a nem és a kor tekintetében, alacsony érzékenység mutatható ki az erythromycin, clindamycin és ofloxacin antibiotikumok esetén. A rezisztens törzsek száma az életkor előre haladtával növekszik, de nem szignifikáns mértékben. A *Mycoplasma hominis* erythromycin antibiotikum iránti érzékenysége nagyon alacsonynak mutatkozik országszerte, valamint Budapesten a tetracyclin rezisztencia volt kimagasló értékben.

KULCSSZAVAK: *Ureaplasma urealyticum*/*Mycoplasma hominis* antibiotikum rezisztencia, antibiotikum rezisztencia Magyarországon

SUMMARY

OBJECT: Our aim was to monitor *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* antibiotic resistance against doxycyclin, minocyclin, tetracyclin, josamycin, erythromycin, clindamycin, pristinamycin and ofloxacin considering age, gender and regional distribution.

METHODS: 16716 (65,6% female, 34,4% male) diagnostic samples were sent to our laboratory and were tested (*Mycoplasma* DUO, BIO-RAD) between 2004. January and 2005. July. At the suit of the sender we made the susceptibility test (S.I.R *Mycoplasma*, BIO-RAD) against the above listed antibiotics.

RESULTS: 3979 patient samples showed high or low titer positivity. In 1282 cases (32,2% of the positive samples) the susceptibility tests were carried out. After analysing the data *Mycoplasma* and *Ureaplasma* showed sensitivity to doxycyclin in 98%, to minocyclin in 99%, to tetracyclin in 96,5%, to josamycin in 96%, to erythromycin in 35,5%, to clindamycin in 61%, to pristinamycin in 97%, to ofloxacin in 43,5% of the 1282 cases.

CONCLUSION: Resistance plays a primary role in the therapy of these STD microorganisms, and it is recommended to take the resistance test's results into consideration while treating the patient. No significant gender and age differences were found for these pathogens, we found a low sensitivity rate to erythromycin, clindamycin and ofloxacin. *Mycoplasma hominis* shows a low sensitivity rate to erythromycin all over Hungary, and a high resistance rate was found against tetracyclin in Budapest.

KEY WORDS: *Ureaplasma urealyticum*/*Mycoplasma hominis* antibiotic resistance, antibiotic sensitivity data in Hungary



GN07/003

GYNOFLOR
hüvelytabletta

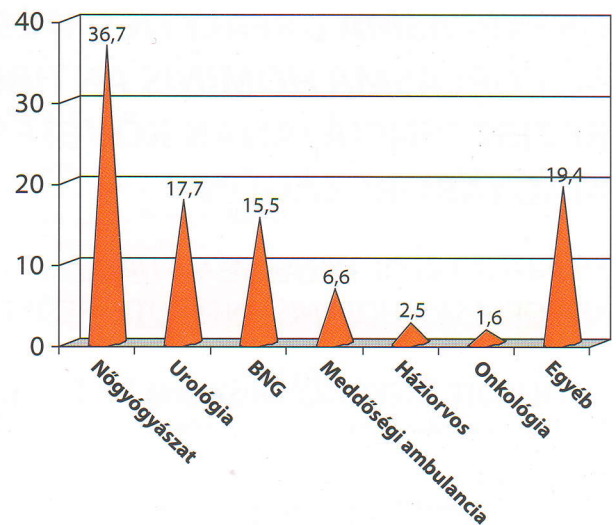
M
MEDICO UNO

BEVEZETÉS

A *Mycoplasma hominis* és az *Ureaplasma urealyticum* gyakran telepednek meg férfiak és nők urogenitális rendszerében, ezáltal sokféle kórképben elsődleges kórokozóként jelennek meg. Nocard és Roux nevéhez fűződik az első mycoplasma felfedezése 1898-ból. A mycoplasmák a legkisebb, sejtfal nélküli baktériumok osztályába, a Mollicutesbe tartoznak. Ezen osztályon belüli további besorolásuk a Mycoplasmatales rend és Mycoplasmataceae család. Utóbbi tagja a mycoplasma és az ureaplasma genus. Ma már több mint 13 humánpatogén species ismert a mycoplasma nemzetségen belül, többek között a *Mycoplasma hominis* és *Mycoplasma genitalium*. Az ureaplasma nemzetségen belül az *Ureaplasma urealyticum* és *Ureaplasma parvum* faj ismert (1). Klinikumát tekintve férfiakban ismert az *U. urealyticum* által okozott non-gonorrhoeás urethritis, az abakteriális prostatitis, valamint az infertilitásban betöltött etiológiai szerepük (2). Nőknél a bakteriális vaginózisban, az endometritisben, a salpingitisben, a pelveoperitonitisben, vetélés és gyermekágyi lázban töltenek be kóroki szerepet. Többnyire az *U. urealyticum* kolonizálja a női genitális traktust (3). Ezért ezen kórokozó néhány perinatális szövődemény okozója is, amely az amnion folyadékából a terhesség 16-ik hetétől kimutatható. Az újszülött a szülőcsatornán való áthaladáskor is fertőződhet, amelynek következménye az újszülött pneumóniája lehet (4). Kezelésükre penicillin és más β -laktám antibiotikum nem alkalmazható, mivel ezen kórokozónak nincs sejtfaluk, aminek szintézisét az előbbi antibiotikumok gátolják. A 2006-os CDC guideline ajánlása szerint elsőként választandó antibiotikum a doxycyclin vagy az azythromycin. Alternatív terápiára erythromycin vagy ofloxacin vagy levofloxacin alkalmas (5). Retrospektív tanulmányunk célja volt, hogy felderítsük ezen általában empirikusan kezelt kórokozók antibiotikum rezisztencia viszonyait Magyarországon.

MÓDSZER

Rutin diagnosztikai laboratóriumunkba az ország szinte minden részéről, különböző klinikai területekről összesen 24396 minta érkezett 2004. január 1. és 2005. július 1. között. Mintáink 36,7%-a nőgyógyászati szakrendelésekről, 17,7%-a urológia, 15,5%-a bőr és nemigondozó szakrendelésről, 6,6%-a meddőségi centrumból, 2,5%-a házi orvosoktól, 1,6%-a onkológiai rendelésről érkezett (1. ábra). A vizsgálatra alkalmas minták közé tartozott urethra-, hüvelyváladék, endocervicális váladék, ondó, vizelet és prosztata exprimátum. Adataink elemzésekor egy beteg egy mintája került feldolgozásra, így összesen 16716 minta adatainak elemzése történt meg. Az előbb említett mintából 10964 (65,6%) nő és 5748



1. ábra. Beküldők megoszlása (Distribution of senders)

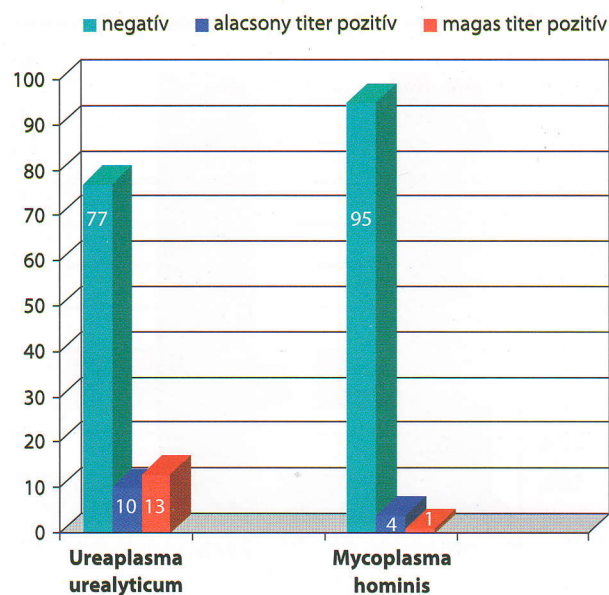
(34,4%) férfi anyagát dolgoztuk fel az említett idő alatt. A vizsgált betegek átlag életkora 34,5 év volt (2-93 év). A kórokozók kimutatására szolgáló tenyésztés (1), gyors tenyésztés, szerológiai (6) és PCR (7) módszerek közül, a Mycoplasma DUO (BIORAD, Kalifornia) gyors tenyésztést választottuk, időtakarékosága miatt, mivel e módszerrel 48 óra elteltével az eredmény kiadható. Ezt követően a SIR Mycoplasma (BIORAD, Kalifornia) teszttel vizsgáltuk a mintákban kitenyészett kórokozók doxycyclin, minocyclin, tetracyclin, josamycin, erythromycin, clindamycin, pristinamycin, ofloxacin elleni rezisztenciáját. A teszt alapjául egy pH változáson alapuló színreakció (oldat pirosra színeződése) szolgál, amely attól függően, hogy mely wellben játszódik le, magas és alacsony titer pozitívításról beszélhetünk. Ha nem történik színreakció, akkor a mintát negatívnak mondhatjuk, mindkét kórokozóra 24 vagy 48 óra múlva. Ha az *Ureaplasma urealyticum* vagy *Mycoplasma hominis* tömény mintát tartalmazó lyuk színeződik el, akkor alacsony csíraszám pozitívításként értelmezhető az eredmény, azonban ha a 10^4 hígítású wellben is pirosra színeződik az oldat, akkor magas csíraszám pozitívnek értékeljük a mintát. Ezt követően a magas csíraszám pozitív mintákat az SIR microplate-re oltjuk, ahol a nyolc antibiotikum a két különböző koncentrációban találhatóak meg, ez alól a clindamycin és pristinamycin kivételek, amelyek csak egy koncentrációban vannak jelen a tesztben. A minocyclin, a josamycin és a pristinamycin nem használt antibiotikumok Magyarországon. A minocyclin Nyugat-Európában és az USA-ban akne kezelésére használt antibiotikum. A pristinamycin többnyire Nyugat-Európában, Ausztráliában és az USA-ban elterjedt MRSA kezelésére.

GVN07/003

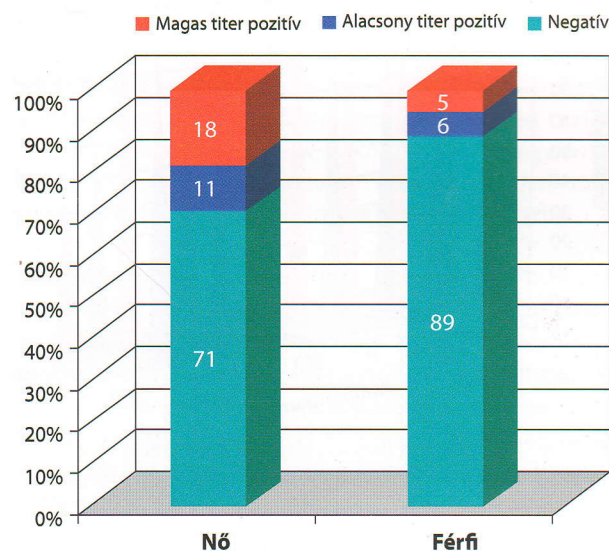
GYNOFLOR
hüvelytabletta

EREDMÉNYEK

1686 (10%) esetben alacsony titer pozitivitást (csíraszám $<10^4$), 2304 (13,7%) esetben magas titer pozitivitást (csíraszám $>10^4$) találtunk. Rezisztencia vizsgálatot 1282 (7,6%) esetben végeztünk, a beküldő orvosok kérésének megfelelően. *U. urealyticum* pozitivitást 2235 esetben (13 %-ban) találtunk, míg *M. hominis* magas titer pozitív esetek a vizsgált mintákban mindössze 195 páciensnél (1%-ban) volt kimutatható. (2. ábra) Nem szerinti megoszlás vizsgálatokor a nők 18%-a (1951 esetben) magas csíraszám pozitivitást és 11%-a (1257 esetben) alacsony csíraszám pozitivitást mutatott *U. urealyticumra*, míg a férfiak esetén ugyanez 5% (284 esetben) illetve 6% (353 esetben) volt. (3. ábra) *M. hominis* esetén nem találtunk szignifikáns változást a nem szerinti megoszlás elemzésekor, e kórokozónál a magas csíraszám pozitívitás 1% volt mindkét nemnél (176 nő és 19 férfi esetében), az alacsony titer pozitívitás 6% (611 páciens) volt a nőknél, míg a férfiaknál ugyanez mindössze 2%-nak (131 páciens) mutatkozott. (4. ábra) Antibiotikum érzékenységet vizsgálva, mindkét mikroorganizmus mind a férfiaknál, mind a nőknél kiemelkedően alacsony érzékenységet mutatott ERY (41%), CLI (58,5) és OFL (46%) antibiotikumok iránt, sőt a *M. hominis* érzékenysége az erythromycin iránt kimagaslóan alacsony, mindössze 0-7% közötti volt. (5. ábra) *Ureaplasma urealyticum* erythromycin érzékenysége kis mértékben eltér a két nem között, a vizsgált nőkben a kórokozó 32%-a, míg a vizsgált férfiakban 50%-a mutatkozott érzékenynek a fent említett antibiotikumra. Mintáink legnagyobb része 71,8% a 21-30 (6730 minta) és a 31-40 (5273 minta) év közötti korcsoportból érkezett. 0-10 éves korcsoportból mindössze 76 (0,4%) minta, míg a 71 év feletti korcsoportból 143 (0,8%) minta érkezett be, ami mennyiségét tekintve nem reprezentatív. (6. ábra) *Ureaplasma urealyticum* magas titer pozitívitás a 11-20 év közötti korcsoportban mutatott legnagyobb (25%) prevalenciát, a beérkezett 1167 minta közül 287 esetben igazolódott be a pozitívitás. Ennek magyarázata lehet, hogy a betegek nagy része 17-20 életkorú volt, ahol a szexuális aktivitás és promiszkuitás leginkább jellemző. A 0-11 és a 71 feletti korcsoportban talált 11-11%-os alacsony titer pozitívítást e kórokozó kolonizációja magyarázhatja. A szexuális aktivitás csökkenésével a magas titer pozitívitás is csökkent. Az alacsony csíraszám pozitívitás a különböző korcsoportokban viszonylag állandónak mutatkozott (6-12%). (7. ábra) *Mycoplasma hominis* pozitívítás nem tért el a korcsoportok között, magas titer pozitívítás 0-2%, valamint az alacsony csíraszám pozitívítás 3-12% között mozgott. (8. ábra) Az antibiotikum rezisztencia megoszlását tekintve ugyan csak az ERY, CLI és OFL antibiotikumok érzékenysége



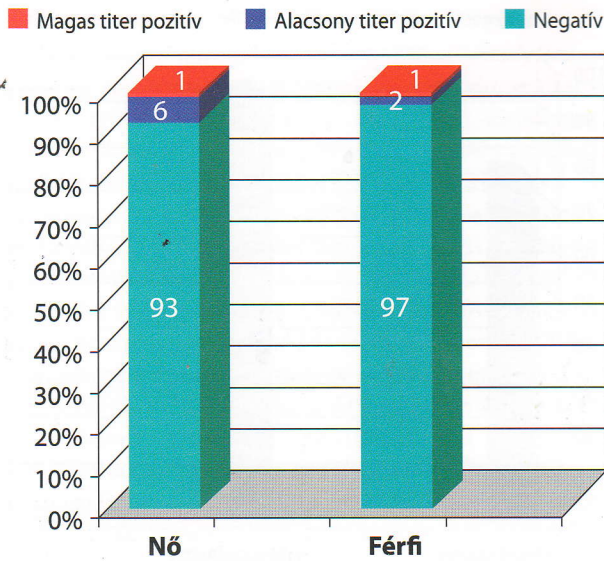
2. ábra. Pozitívítási adatok 2004.01.01-2005.06.31. (Positivity data between 2004.01.01 and 2005.06.31)



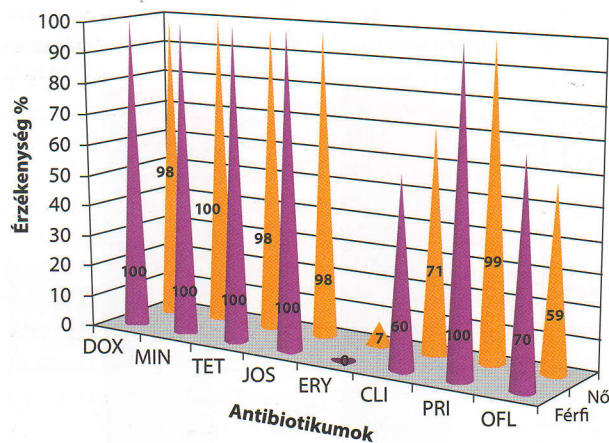
3. ábra. *Ureaplasma urealyticum* pozitívítás megoszlása nem szerint (Distribution of positiveness by gender *Ureaplasma urealyticum*)

maradt el a többi, általunk vizsgált antibiotikumétól. A 61-70 év közötti korcsoportban az *U. ureaplasma* esetén OFL és CLI antibiotikum ellen mindössze 20%-os érzékenységet találtunk. *Mycoplasma hominis* minden életkorban nagyon alacsony (0-17%) szenitivitást mutatott az ERY antibiotikummal szemben.

Beküldőink területi megoszlását tekintve többnyire Budapest és környékéről (9221 esetben 55,1%-ban) érkeztek minták laborunkba. Az országot 9 régióra osztottuk

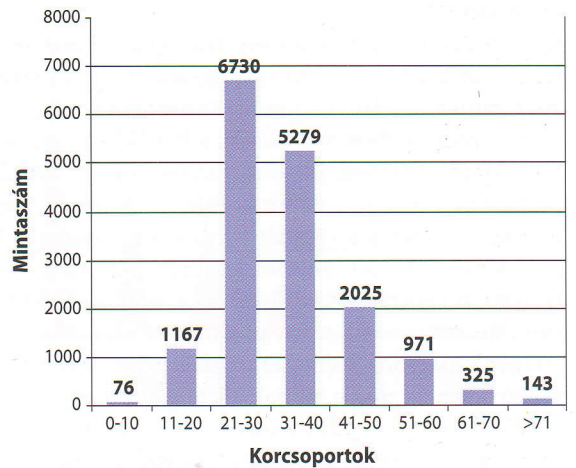


4. ábra. *Mycoplasma hominis* pozitívitas megoszlása nem szerint (Distribution of positiveness by gender *Mycoplasma hominis*)

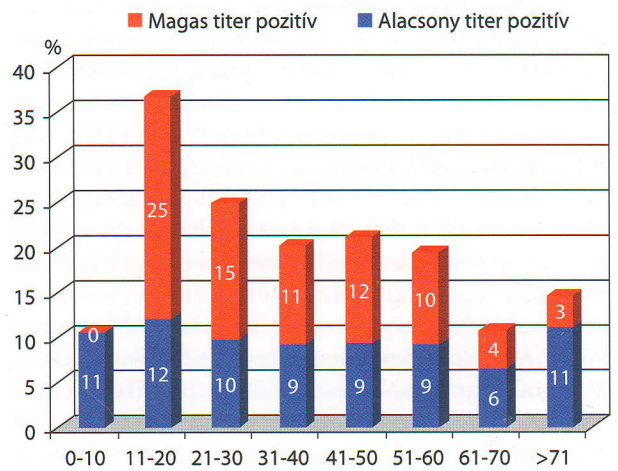


5. ábra. *Mycoplasma hominis* antibiotikum érzékenység megoszlása nem szerint (Antibiotic sensitivity data by gender *Mycoplasma hominis*)

az irányítószámok kezdőszáma alapján. *U. urealyticum* alacsony csíraszám pozitívitas országsszerte egyenletesen alacsony értéket mutatott (8-13%), azonban a 4. (Debrecen és környéke) és a 7. régióban (Pécs és környéke) a magas titer pozitívitas kiemelkedő 19%-os ráta-t mutatott. (9. ábra) *M. hominis* esetén a 7. régióban (Pécs és környéke) meglepően magas 17%-os alacsony titer pozitívitas-t találtunk, amelynek magyarázata további elemzéseket igényel. (10. ábra) Budapesten és országsszerte alacsony volt az ERY (37%), CLI (59%) és OFL (45%) szenzitivitas. Érdekes, hogy Budapesten a *M. hominis* TET antibiotikum érzékenysége alacsonyabb (56%) volt, mint az ország más területein (~90%). Ennek magyarázata lehet a főváros kis mértékben eltérő



6. ábra. Minták korcsoportokon belüli megoszlása (Distribution of samples by age)

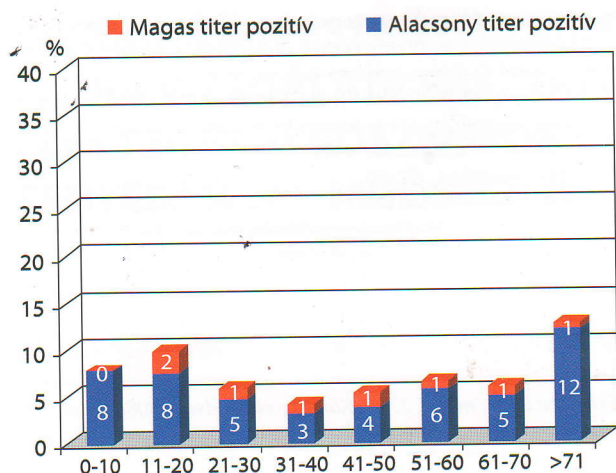


7. ábra. *Ureaplasma urealyticum* pozitívitas megoszlása korcsoportok szerint (Distribution of positiveness by age *Ureaplasma urealyticum*)

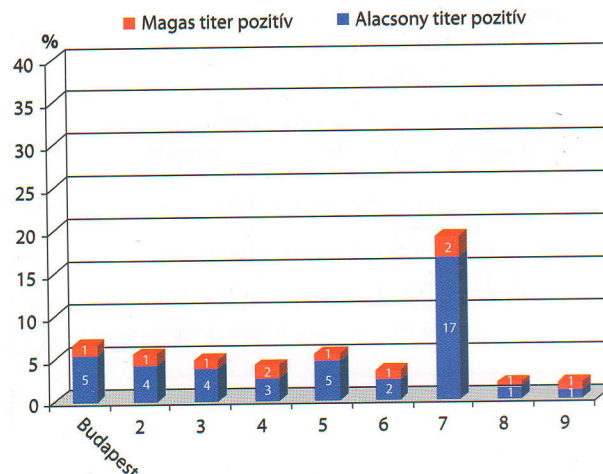
rő antibiotikum használata. Az országban mindenhol nagyon magas a *M. hominis* ERY (37%) rezisztencia, bár a CLI (74%) és OFL (52%) erre a kórokozóra hatásosabbnak mutatkozik, mint az *U. urealyticumra*.

MEGBESZÉLÉS

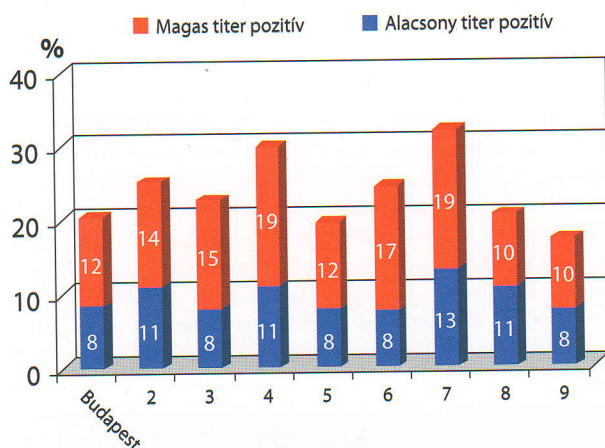
Mintáinkból az irodalmi adatoknak megfelelően nagyobb prevalenciával volt *U. urealyticum* kimutatható, mint *M. hominis*. A nőknél nagyobb előfordulással kaptunk pozitív eredményt az *Ureaplasma urealyticumra*, mint a férfiaknál. A 0-10 év közötti és 71 év feletti betegek ilyen irányú vizsgálata ajánlott, mivel a 11%-os alacsony csíraszám pozitívitas a kórokozó kolonizációját és túlélését jelentheti, így akár krónikus betegségek kialakításában is szerepet játszhat. A 7. és 4. régióban ta-



8. ábra. *Mycoplasma hominis* pozitívitas megoszlása korcsoportok szerint (Distribution of positiveness by age *Mycoplasma hominis*)



10. ábra. *Mycoplasma hominis* pozitívitas területi megoszlása (Regional distribution of positiveness *Mycoplasma hominis*)



9. ábra. *Ureaplasma urealyticum* pozitívitas területi megoszlása (Regional distribution of positiveness *Ureaplasma urealyticum*)

lált kiemelkedő *U. urealyticum* pozitívitasra az ukrán és a horvát határ közelsége is magyarázatot adhat. Adataink alapján is elmondhatjuk, hogy a doxycyclin és tetracyclin hatásos ezen kórokozók kezelésére, azonban az erythromycin és az ofloxacin alkalmazása nem ajánlott. A clindamycin hatásossága kétséges. Érdekes képet mutat az *U. urealyticum* és a *M. hominis* antibiotikum érzékenységének területi megoszlása is. Budapest emelkedett tetracyclin rezisztenciája *M. hominis* esetén az empirikus antibiotikum használat következménye lehet. Erythromycin kimondottan nagy mértékű rezisztencia miatt sem ajánlott. **Dirik és mtsai** a török populációban végzett kutatása is a mi eredményeinket támasztja alá, bár a pristinamycin (streptogramin) náluk sem használt antibiotikum,

azonban az általuk vizsgált betegekben ezen antibiotikum ellen közel 40%-os rezisztencia mutatkozott, ami más rezisztens ágensekkel történő cross-border interakció következménye lehet (8). Ezen adatok alapján kimondhatjuk, hogy az empirikus terápia helyett ajánlott e kórokozók rezisztencia viszonyait felmérni, és célzott antibiotikum terápiát alkalmazni, amennyiben rezisztenciavizsgálat nem történt, akkor tetracyclin vagy doxycyclin az elsődleges választandó szer, ha a páciens más okból nem kontraindikált (allergia, terhesség, stb).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnénk mondani az intézet vezetőinek akik lehetővé tették számunkra e cikk elkészülését, hasznos ötleteikkel megkönnyítették számunkra az adatok összegyűjtését, és segítették azok elemzését, feldolgozását. Köszönettel tartozunk munkatársainknak, akik áldozatos munkája nélkül nem jöhetett volna létre e cikk.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

U. urealyticum: *Ureaplasma urealyticum*

M. hominis: *Mycoplasma hominis*

DOX: Doxycyclin

MIN: Minocyclin

TET: Tetracyclin

JOS: Josamycin

ERY: Erythromycin

CLI: Clindamycin

PRI: Pristinamycin

OFL: Ofloxacin

PCR: Polimerase chain reaction

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay