

2008. VIII. évfolyam 4. szám

Tartalom:

HSV-2 szeroepidemiológiai szűrés Magyarországon, valamint terhes és meddő nők HSV-2 prevalenciájának összehasonlítása

Hettmann Andrea, Gerle Borbála, Barcsay Erzsébet, Csiszár Csenge, Takács Mária

A HIV fertőzés diagnosztikája

Győri Zoltán Dr. és Minárovits János Dr.

Állásfoglalás a kullancsok által terjesztett, agyhártya- és agyvelőgyulladást okozó vírusfertőzés elleni oltásokkal kapcsolatban

Ferenczi Emőke, OEK, Általános vírusdiagnosztikai osztály

A magyarországi Influenza surveillance rendszer felépítése, működtetése kapcsolódása a nemzetközi szisztémához

Rózsa Mónika, Dr. Jankovics István, Kis Zoltán

Influenza gyorsteszték használata, tapasztalatok a 2006-2007 és 2007-2008 influenza surveillance időszakában.

Rózsa Mónika, Dr. Jankovics István, Kis Zoltán

Rubeola - problémák a hazai labor diagnosztikai gyakorlatban

Dr. Rigó Zita, N. Szomor Katalin

A körlevél ezen számának megjelenését
a **Syrinx Diagnostic Systems Kft.** támogatta.



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

Szerkesztő: Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő: Dr. Visontai Ildikó

Operatív szerkesztő: Tirczka Tamás
Takács Mária

A Mikrobiológiai Körlevél internetes elérhetősége:
www.oek.hu

HSV-2 szeroepidemiológiai szűrés Magyarországon, valamint terhes és meddő nők HSV-2 prevalenciájának összehasonlítása

Hettmann Andrea, Gerle Borbála, Barcsay Erzsébet, Csiszár Csenge, Takács Mária

A genitális herpesz fertőzés világszerte az egyik leggyakoribb nemi úton terjedő betegség. Ezt a fertőzést leggyakrabban a Herpes simplex vírus 2-es típusa okozza, míg a HSV-1-et inkább orofaciális fertőzésekkel hozzák kapcsolatba, azonban mindkét vírus képes bárhol a bőrön fertőzést okozni [1, 2]. A HSV-2 kétszálú burkos DNS vírus, a Herpesviridae család Alphaherpesvirinae alcsaládjába tartozik.

Az első fertőzés után a vírus a szervezetben látens állapotban perzisztálhat, és időnként reaktiválódhat. Az első fertőzés gyakran tünetmentes (20%). Az összesített adatok azt mutatják, hogy a fertőzöttek kb. 20%-ánál alakul ki típusos lézió, kb. 60%-ánál a lézió atípusos. Bár a fertőzés után kialakul az ellenanyagválasz, ez nem véd meg a reaktivációtól. A tapasztalatok azonban azt mutatják, hogy HSV-2 esetében a reaktiváció ritka. A genitális herpesz legkomolyabb – bár igen ritka – következménye a neonatális herpesz. A hüvelyi szülés folyamán a gyermek megfertőződhet. Ha az édesanya első HSV-2 fertőződése közvetlenül a szülés előtt történt, akkor a magzat fertőződésének megelőzésére vírusellenes szer adása és császármetszés kívánatos, egyéb esetben a fertőzés veszélye nem nagy [3].

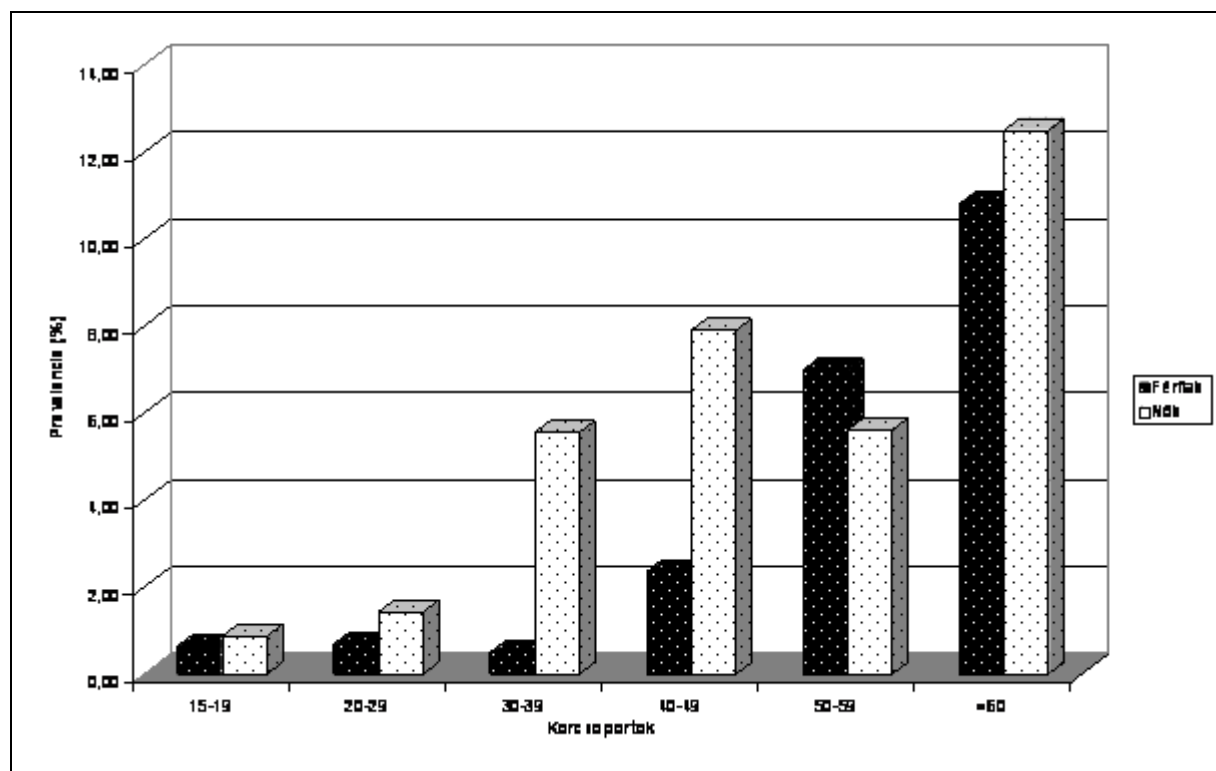
Munkánk egyik célja a magyarországi HSV-2 átfertőzöttség felmérése volt. A 2000-2001. évben Magyarországon zajlott szeroepidemiológiai szűréshez 1999-2000-ben, az ország egész területéről, akut megbetegedésben nem szenvedő, háziorvoshoz forduló paciensektől gyűjtött savókban mértük a HSV-2 IgG ellenanyagokat. Összesen 2500 egyéntől (1301 férfi, 1199 nő) származó savót vizsgáltunk meg. A vizsgálatba a 14 évnél idősebb személyeket vontuk be. Másik célunk a 20-45 év közötti terhes és meddő nők HSV-2 fertőzöttségének összehasonlítása volt. 512 terhes nő HSV-2 szerostátuszát határoztuk meg. Ezeket a véreket a közép-magyarországi régióból küldték be intézetünkbe a terhességi HBsAg szűrés elvégzésére. Teszteltük 539 meddő nő savóját, akiknek a mintáit a meddőségi központokból kaptuk a mesterséges megtermékenyítés előtti HIV szűrésre. A mintákat anonim módon kezeltük. A savómintákat –20 °C-on tároltuk.

A vizsgálathoz a HSV-2 specifikus IgG ellenanyagok mérésére alkalmas ELISA kitet (Adaltis, Olaszország) használtuk, a kit gyártójának előírása szerint. A savókat hígítatlanul mértük a lemezekre. Az előírás szerint minden mérésnél

meghatároztuk a cut off értéket. Az ennél magasabb értékeket pozitívnak, az ennél alacsonyabb értékeket negatívnak tekintettük. A cut off értéktől $\pm 10\%$ -ban eltérő értékek esetén a vizsgálatot megismételtük. Ezek közül a minták közül azt tekintettük pozitívnak, amelyik mindkét esetben pozitívnak bizonyult. A vizsgált csoportok szeroprevalenciájában szignifikáns különbségnek a $p < 0.05$ értéket tekintettük (χ^2 próba)

A szeroepidemiológiai szűrés során 106 (4,24%) mintában mutattunk ki anti-HSV-2 ellenanyagot. Nők esetében a szeroprevalencia (5,38%) magasabb, mint férfiak között (3,41%). A szeropozitivitás aránya alapján Magyarország a világ legalacsonyabb fertőzöttségű országai közé tartozik (Hollandia, Csehország, Anglia) (3).

Az 1. ábrán az eredményeket korcsoport szerinti bontásban ábrázoltuk.

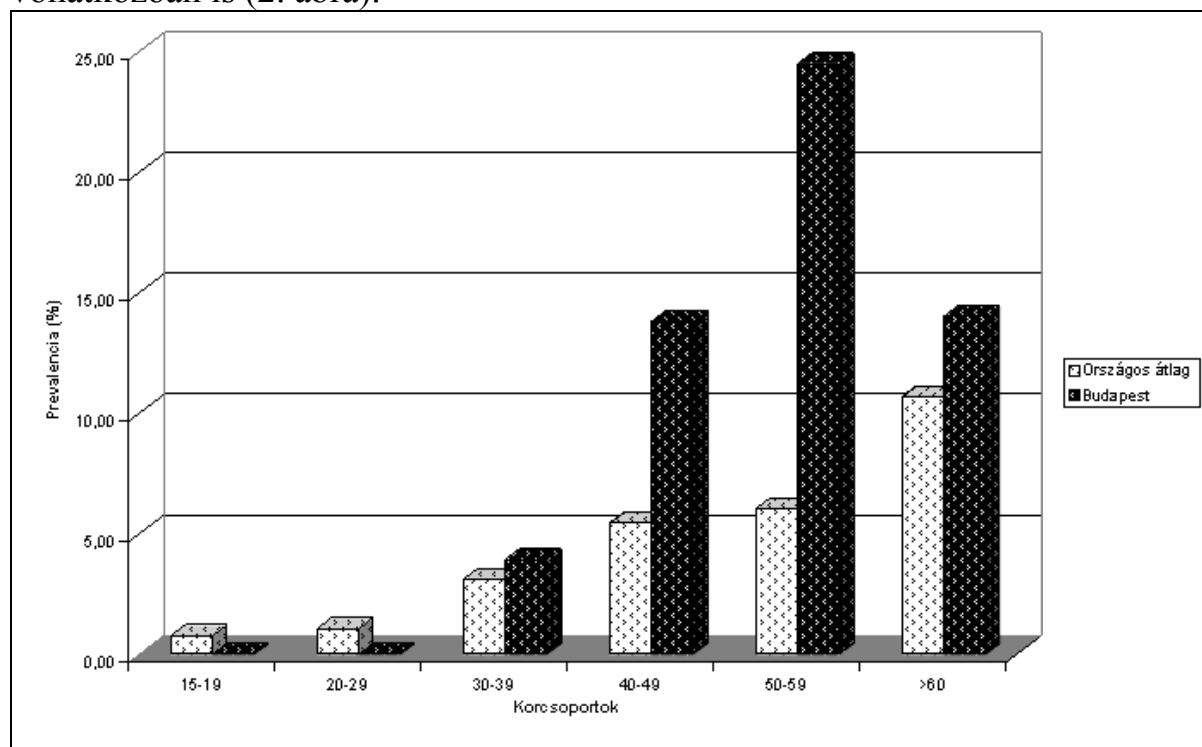


1. ábra: Kor- és nemspecifikus szeroprevalencia Magyarországon

A szeropozitivitás aránya az életkorral nő. A 20-29 évesek között a szeropozitivitás alacsonyabb, mint más országokban, amely a magyarországi szexuális viselkedés konzervatívabb jellegére utalhat, vagy a genitális HSV-1 fertőzöttség jelenlétére. A HSV-2 szeropozitivitás aránya a 30 évesnél idősebb korosztályokban emelkedik. Az átvészeltség a 30-50 éves korban a nők között magasabb, 50 év után nagyjából egyforma a két nemben. A 30-50 éves nők magasabb arányú szeropozitivitásának oka nem világos, esetleg az anatómiai

viszonyok kedvezőbb feltételeket jelentenek a vírus szaporodásához, gyakoribb és hosszabb reaktivációkat eredményezve, amely magasabb és könnyebben mérhető ellenanyag-szintben is megnyilvánulhat. Dél- Magyarországon 1500, 14-79 éves egyéntől gyűjtött savó vizsgálatokor 6,0-22,6%-os HSV-2 prevalenciát mértek, a vizsgált személyek életkorától függően, azonban nem vizsgálták az esetleges különbséget a férfiak és a nők között [4].

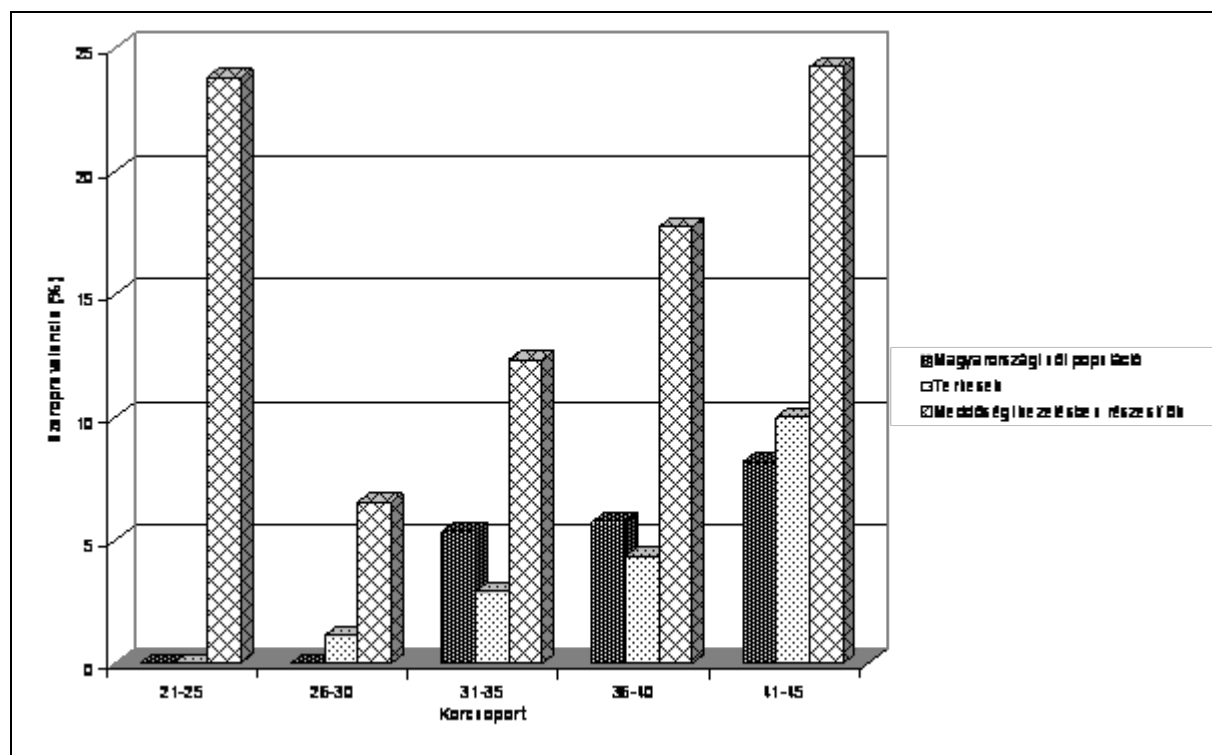
Meghatároztuk a HSV-2 szeroprevalenciát régióként és Budapestre vonatkozóan is (2. ábra).



2. ábra: A budapesti és az országos szeroprevalencia adatok összehasonlítása

A régiók között nem találtunk szignifikáns eltérést, míg Budapesten az átfertőzöttség lényegesen magasabb, mint a vidéki átlag.

A terhes nők szeropozitivitása hasonló a nem terhes, hasonló életkorú nőkhöz. A 3. ábrán bemutatott adatok azt mutatják, hogy a meddőségi panaszokkal orvoshoz forduló nők között a HSV-2 szeroprevalencia szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb (12,6%), mint a terhes nők esetében (2,6%).



3. ábra: Korspecifikus szeroprevalencia a magyarországi női populáció, a vizsgált terhes nők és a meddőségi kezelésben részesülők körében

Sajnos nem állnak rendelkezésünkre a meddőség okának vizsgálati eredményei, pl. nem tudjuk, hogy a meddőség oka a férfi vagy női partnerben volt-e. Nem volt lehetőségünk továbbá a rendelkezésünkre álló savók más, meddőséggel esetleg összefüggésbe hozható kórokozók, pl. *Chlamydia trachomatis* specifikus ellenanyag szintjének vizsgálatára [5-7]. A HSV-2 és *Chlamydia trachomatis* fertőzések együttesen fordulhatnak elő poligám kapcsolatban élőknel. A férfiak ondójából PCR-el kimutatható HSV DNS infertilitással, alacsony spermium számmal és a spermiumok csökkent motilitásával volt összefüggésben [8, 9].

Összefoglalva: A HSV-2 szeropozitivitás a magyarországi lakosság körében, életkortól és nemtől függően 0,5 és 13,8% között van. A nők és férfiak közötti szeroprevalencia különbség a szignifikanciaszint határán van ($p=0,05$). A Budapesten élők átfertőzöttsége lényegesen magasabb, mint a vidéki lakosok szeroprevalenciája. A HSV-2 specifikus ellenanyagok szignifikánsan ($p<0,001$) magasabb százalékban mutathatók ki a 20-45 éves meddő nőkben (13,1%), mint az ugyanilyen életkorú terhesekben (2,76 %) és az ugyanilyen életkorú, ilyen szempontból nem szelektált nők között (5,6%), amely arra hívja fel a figyelmet, hogy a szexuális úton átvihető betegségek rizikó-faktort jelenthetnek a reprodukció szempontjából is.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Prof. Gönczöl Évának értékes tanácsaiért.

Irodalom

1. Whitley, R.J.: Herpes simplex viruses In: Knipe, D., M., Howley, P.M (eds): Fields' Virology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2461-2510 (2001)
2. John, G. B.: Genital Herpes: A Review. Am. Fam. Physician, **72**, 1527 (2005)
3. Kriebs, J., M.: Understanding Herpes Simplex Virus: Transmission and Consideration in Pregnancy Management. J. Midwifery Women's Health **53**, 202 (2008)
4. Deák J, Kozinszky Z, Pál A. et al. Determination of HSV seroprevalence in different South-Hungarian population groups. Abstract. Acta Microbiol. Immunol. 2005, **52**: 27-28
5. Kaul R, Nagelkerke NJ, Kimani J. et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. J. Infect. Dis. 2007, **196**:1692-7
6. Deka S, Vanover J, Sun J. et al. An early event in the herpes simplex virus type-2 replication cycle is sufficient to induce Chlamydia trachomatis persistence. Cell Microbiol. 2007, **9**: 725-37
7. Hvid M, Baczynska A, Deleurant B. et al. Interleukin-1 is the initiator of Fallopian tube destruction during Chlamydia trachomatis infection, Cell Microbiol. 2007, **9**: 2795-803
8. El Borai N, LeFevre C. Inoue M. Presence of HSV-1 DNA in semen and menstrual blood. J. Reproductive Immunol. 1998, **41**: 137- 148
9. Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in the semen of men attending an infertile clinic. Fertility, 2003, **79**: 1566-1570

A HIV fertőzés diagnosztikája

Győri Zoltán Dr. és Minárovits János Dr.

Bevezetés

A világon évente több mint 2 millió ember válik HIV pozitívvá. 2007 decemberében a világon élő, humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzöttek becsült száma 33,2 millió volt.

A szub-szaharai Afrika és Délkelet-Ázsia területén található a legnagyobb fertőzött populáció, de a 90-es évektől napjainkig a legnagyobb mértékben Közép-Ázsia és Kelet-Európa területén nő az új HIV pozitívak száma.

Míg Nyugat-Európában, Latin-Amerikában és Észak-Amerikában az évente felismert új fertőzések száma stabil, addig Ukrajnában és Moldáviában 2003 óta évente duplájára nő ez a szám.

Magyarország ez ideig az alacsony HIV gyakoriságú országok közé tartozik (Epinfo, 2008). A terhes nők és intravénás kábítószer használók körében végzett vizsgálatok sem igazolták a járvány terjedését. Az utóbbi években azonban emelkedik az új HIV pozitívak száma és nő a heteroszexuális kontaktus során fertőzöttek aránya.

A kedvező hazai helyzet megőrzése érdekében fontos a szűrés és diagnosztika hatékonyságának megőrzése illetve javítása, hogy minél korábbi stádiumban kerüljenek felismerésre a HIV pozitív személyek.

A HIV fertőzés, szerzett immunhiányos tünetcsoport (AIDS) rövid ismertetése

A Retrovírusok családjába tartozó HIV két típusa ismert: a HIV-1 és a HIV-2. A HIV-2 kevésbé patogén. A két típus szerológiai tulajdonságai és földrajzi elterjedtsége különböző. A pandémia fő kórokozója a HIV-1 (Levy, 2005).

Fertőző forrás a beteg ember és a tünetmentes vírushordozó.

A fertőzés a fertőzött személy testnedveiben, illetve váladékaiban (vér, ondó, hüvelyváladék, anyatej) lévő vírustartalmú sejteknek és szabad virionoknak a közvetítésével vihető át másik személyre. A HIV elsősorban szexuális (hetero-, bi- és homoszexuális) érintkezés útján terjed. Létrejöhethet azonban a fertőzés vér, vércszítmények, vérrel, váladékokkal szennyezett orvosi eszközök, műszerek használata, sérült bőr, nyálkahártya kontaminációja, intravénás kábítószer-élvezők közös tű, fecskendő használata, szerv-, szövetátültetés révén, valamint

vertikálisan, a fertőzött anyáról gyermekre. A HIV-pozitív terhes nők újszülöttjei 30%-os valószínűséggel fertőződhetnek transzplacentárisan vagy perinatálisan, valamint az anyatejes táplálás során is.

A HIV fertőzést követően a fertőzöttek véréből általában 1-3 hónap múlva (leghamarabb a 4. héten) válnak kimutathatóvá az ellenanyagok (szerokonverzió). A HIV fertőzés és az AIDS diagnózisának felállítása között eltelt idő néhány hónaptól több mint 10 évig terjedhet. Az újszülött-, illetve csecsemőkori fertőzöttek esetében az átlagos inkubációs idő lényegesen rövidebb (Bánhegyi és mtsai, 2002).

A fertőzést követően az esetek többségében néhány hét múlva (a szerokonverzió időszakában) primer tünet együttes alakul ki: magas láz, fáradékonyság, arthralgia, a törzsön, esetleg a végtagokon maculo-papulosus kiütések, nyirokcsomó-duzzanat, leukopénia, lymphopenia, relatív monocytosis. A tünetek egy-két hét után spontán megszűnnek, és a tünetmentes HIV fertőzés állapota jön létre. A fertőzés progressziója során alakul ki a tünetes HIV fertőzés. Ezt kétféle tünet együttes uralja: a *Perzisztáló Generalizált Lymphadenopathia* (PGL) és az *AIDS Related Complex* (ARC). Az előbbire jellemzők a 3 hónapnál tovább fennálló, több régióra kiterjedő, fájdalomtalan, egy cm vagy annál nagyobb, jól tapintható nyirokcsomó megnagyobbodások. Az ARC diagnózisa akkor állítható fel, ha a pozitív vizsgálati lelet mellett legalább két klinikai és két laboratóriumi jel egyidejűleg tartósan (kb. 3 hónap) észlelhető. A klinikai tünetek lehetnek lymphadenopathia, éjszakai izzadás, láz, testsúlycsökkenés (kb. 10%), kifejezett fáradékonyság, orális hajas leukoplakia. A laboratóriumi leletek a következők lehetnek: csökkent T-helper lymphocyták száma, emelkedett szérumban immunglobulin szint, anaemia, leukopenia. Az immunrendszer további károsodása során, az indikátor betegségek (opportunisták fertőzések, tumorok, AIDS dementia complex stb.) megjelenésekor a beteg az AIDS stádiumba kerül. A letalitás magas, a betegek döntő többsége az AIDS diagnózisának felállítása után 3 éven belül meghal (Ebbesen et al., 1984; Horváth, 1987; Schüpbach, 2005).

A fertőzött személy már a fertőzés korai szakában (az ellenanyagok kimutathatósága előtti ún. ablak periódusban is) fertőzőképes, és egész élete folyamán az marad. Az epidemiológiai adatok azt valószínűsítik, hogy a fertőzőképesség az immundeficiencia előrehaladásával, a klinikai tünetek megjelenésével, más STD betegségek egyidejű jelenlétével fokozódik.

A HIV szűrővizsgálatok jogi szabályozása

A jelenleg hatályos, az egészségügyről szóló, 2002-ben módosított 1997. évi CLIV. Törvény 56. és 59-70.§-aiban található a fertőző betegségek terjedésének megelőzésével valamint a járványügyi érdekből végzett szűrővizsgálatokkal kapcsolatos jogszabályok.

A 63/1997. NM rendelet a HIV fertőzést valamint az AIDS megbetegedést a bejelentésre kötelezett fertőző betegségek közé sorolja.

A 18/1998 NM rendelet meghatározza a HIV fertőzött személlyel kapcsolatos teendőket.

A 18/2002 ESzCsM rendelet foglalkozik a szerzett immunhiányos tünetcsoport kialakulását okozó fertőzés terjedésének megelőzése érdekében szükséges intézkedésekkel és szűrővizsgálatokkal.

HIV szűrővizsgálat végezhető járványügyi érdekből kötelező módon vagy önkéntes alapon. Önkéntes szűrővizsgálat során a vizsgált személy anonimitást kérhet, ilyen esetben a vérvételt megelőzően azonosítási jelet és azonosítási számot kap a rendeletben meghatározott módon.

A rendelet melléklete felsorolja a HIV szűrő és megerősítő vizsgálatok végzésére jogosult laboratóriumokat (Molnár, 2007).

A HIV szűrővizsgálatok eljárásrendje

- Mintavétel

A vérvételi csövet minden esetben el kell látni a vizsgált személyt egyértelműen azonosító címkével.

Önkéntes szűrővizsgálat során az első vérvételt megelőzően az egészségügyi szolgáltató a vizsgálatra jelentkezőt azonosítási jellel és azonosítási számmal látja el.

Amennyiben a szűrővizsgálat nem a vérvétel helyén történik a mintát a legrövidebb időn belül juttassák el a laboratóriumba. A minta nagyobb távolságról is érkezzon meg 3 napon belül. Egy napon túli szállítás esetén elválasztott szérumot kell küldeni.

-A szűrővizsgálat elvégzése

Az egyes laboratóriumok különböző módszereket használnak, ez lehet enzim immuno-esszé (EIA), fluoreszcens immuno-esszé (FIA) vagy különféle

gyorstesztek. Leginkább ajánlott a 4. generációs kombinált szendvics ELISA tesztek használata, mivel ezek antigén kimutatására is alkalmasak.

- Eredmény kiadása

Negatív esetben az eredmény kiadható. Határzónába eső vagy reaktív eredmény esetén a vizsgálatot két párhuzamossal megismételjük ugyanabból a mintából. Ha a megismételt vizsgálat során legalább az egyik párhuzamosban reaktív vagy határzónába eső eredményt kapunk, a vizsgált személytől második mintát veszünk és mindkét mintát beküldjük a verifikáló laboratóriumba. A vizsgált személyt a még nem verifikált reaktivitásról nem tájékoztatjuk.

A HIV megerősítő vizsgálatok eljárásrendje

- Mintaszállítás, mintaátvétel, tárolás

A minta lehetőleg 3 napon belül érkezen meg a verifikáló laboratóriumba. Teljes vér, szérum vagy plazma egyaránt küldhető, de 1 napon túli szállítás esetén tiszta szérumot vagy plazmát kell beküldeni.

A mintát egyértelműen azonosítható módon kell nyilvántartásba venni és a vizsgálatok elvégzéséig $+4 -8\text{ C}^\circ$ -on, ezt követően $-20-25\text{ C}^\circ$ -on tárolandó.

- Vizsgálat

A beküldött mintát két különböző, a szűrővizsgálati tesztől eltérő ELISA tesztel vizsgáljuk, közülük legalább az egyik legyen antigén kimutatására is alkalmas. Ha mindkét ELISA eredménye negatív a verifikálásról negatív eredmény adható ki.

Amennyiben a megismételt szűrőtesztek közül egyik vagy mindkettő reaktív eredményt ad a mintát immunoblot technikával (Western Blot vagy Line Immunoassay) illetve indirekt immunofluoreszcens módszerrel is meg kell vizsgálni, valamint egy harmadik ELISA teszt is végezhető. Ezek negatív eredménye esetén a verifikálás végeredménye negatív.

Indeterminate eredményt adó blot teszt esetén a verifikálás végeredménye kétes, a vizsgálatokat megismételjük 1-3 hónap múlva, vagy vírus nukleinsav amplifikációs vizsgálatot végzünk.

A vírus RNS kimutatására alkalmas nukleinsav amplifikációs módszer végzése indokolt friss vérből kétes verifikálási végeredmény esetén, továbbá minden olyan esetben, amikor korai HIV fertőzés gyanúja merül fel; valamennyi kombinált ELISA teszt reaktív eredményt ad; 18 hónaposnál fiatalabb újszülött

HIV státuszát kell megállapítani vagy bármilyen ellentmondás tapasztalható a megerősítő vizsgálatok eredményei között.

HIV gyors tesztek használata

A napjainkban elterjedt, vérből történő HIV ellenanyagok kimutatására alkalmas gyors tesztek szenzitivitása és specificitása csaknem azonos az ELISA tesztekével.

Előnyük, hogy 15 percen belül eredményt adnak, speciális labor háttér nélkül is kivitelezhetők és többségük ujjbegy vérrrel is használható.

Hátrányuk, hogy az ELISA tesztekénél később válnak reaktívvá friss HIV fertőzésnél.

Hazánkban a CE tanúsítvánnyal rendelkező gyors tesztek használata az egészségügyi ellátás során bizonyos esetekben indokolt lehet (sürgősségi osztályokon, orvosi rendelőkben, elsősegélynyújtásnál illetve minden olyan esetben, amikor azonnali információ szükséges a HIV státuszról).

A nyálból és vizeletből működő gyors tesztek szenzitivitása alacsonyabb, ezek használata nem ajánlott.

Minden reaktív HIV gyors teszt eredmény esetén további megerősítő vizsgálatok elvégzése szükséges. Ebben az esetben vénás vért kell küldeni a kijelölt szűrő laboratóriumon keresztül a verifikáló laboratóriumba.

Irodalom

- Bánhegyi Dénes dr., D. Tóth Ferenc dr., Füst György dr.: HIV–fertőzés AIDS. Melánia Kft., Budapest, 2002
- Epiinfo (Főszerkesztő: Dr. Melles Márta): HIV/AIDS Magyarország, 2008. szeptember 30. 15. évf., 45. sz., 533-536, 2008.
- Horváth Attila (Szerk.): AIDS Szerzett immunhiány szindróma. Medicina Könyvkiadó 1987
- Levy, J A: HIV and the pathogenesis of AIDS. ASM Press, Washington, 2005
- Dr. Molnár Zsuzsanna: HIV/AIDS szűrővizsgálatok jogi szabályozása
- OEK Járványügyi osztály 2007 (előadás)
- Ebbesen P, Biggar R J, Melbye M (Eds.) : AIDS A basic guide for clinicians. Munksgaard, Copenhagen, 1984
- Schüpbach, J: Human Immunodeficiency Viruses. *In: Manual of Clinical Microbiology. Editor in Chief: Murray, P.R. Eds.: E J Baron, M A Pfaller, F C Tenover, R H Yolken : 7th edition ASM Press 2005, pp. 847-870.*

Állásfoglalás a kullancsok által terjesztett, agyhártya- és agyvelőgyulladás okozó vírusfertőzés elleni oltásokkal kapcsolatban

Ferenczi Emőke, OEK, Általános vírusdiagnosztikai osztály

Mikor ajánlatos elkezdni a kullancsencephalitis (KE) elleni oltás-sorozatot?

Az Országos Epidemiológiai Központ kiadványa a „Módszertani levél a 2008. évi védőoltásokról⁽¹⁾” részletes útmutatót ad a kullancsencephalitis (KE) elleni oltóanyagok használatára: „Az oltásokat a várható expozíció előtt kell elvégezni vagy megkezdeni.” A várható expozíció endémiás területen élő, vagy azt rendszeresen látogató személyeknél azonos a kullancsok aktivitásának időszakával, mely hazánkban március és október között jellemző, bár az évenkénti időjárás ezt nyilvánvalóan és észlelhetően befolyásolja. Az oltások megkezdésének ajánlható időpontja Magyarországon a téli időszakra (november és február közé) esik.

Mire ügyeljünk, ha az immunizálás mellett döntünk?

Az FSME-Immun[®] 0,5 ml felnőtteknek szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben egyetlen dózisa nem védi ki a kullancsencephalitis esetleges kialakulását.” (A vakcinához mellékelt tájékoztató alapján.)

Kiegészítésként elmondható, hogy nem csak nem védi ki, hanem esetleges fertőzés esetén a betegség lefolyását súlyosbíthatja és a maradványtünetek kialakulásának valószínűségét növeli. Ennek a jelenségnek a magyarázata, hogy a Flavivírus nemzetségbe tartozó vírusokra (Kullancsencephalitis-, Nyugat-nílusi-, Japán encephalitis-, Dengue-, Sárgaláz-, stb. vírusok) jellemző az ellenanyagfüggő fertőzés-fokozódás. Ez olyan esetekben léphet fel, amikor az egyén előzetesen más típusú flavivirussal fertőződött, vagy a homológ vírussal szemben alulimmunizált, azaz nem alakult ki benne védettség. Legismertebb, természetben előforduló példa erre a dengue-vírus-fertőzés, amelynek 4 szerotípusa ismert. Az első találkozás (fertőződés) a vírus bármelyik típusával gyakran tünetmentes, vagy legfeljebb közepesen súlyos, nem életveszélyes lázas betegséget okoz (dengue-láz). Ezt követő fertőzés egy másik típusal vérzések, sokk-szindrómát okozhat. A jelenségre *in vitro* kísérleti eredmények bizonyítékot szolgáltatottak a KE vírus esetében is.⁽²⁾

Hazánkban 2003. óta a nyugat-nílusi láz vírusa (WNV) is okoz idegrendszeri gyulladással járó emberi megbetegedéseket és 2008-ban a vírus elterjedt a kullancsencephalitis endémiás területekre is. A WNV fertőzés átvészélése nem

ad védettséget a KE vírusfertőzéssel szemben, sőt alkalomadtán a betegség lefolyását súlyosbíthatja.⁽³⁾

Nagyon fontos, hogy KE vírussal történő fertőződés esetén az alulimmunizáltság (amely adódhat az oltási séma be nem tartásából, emlékeztető oltások beadásának elmulasztásából, vagy akár az immunizálás elkezdéséből, a fertőzésveszély időszakában) következménye a szokásosnál súlyosabb lefolyású encephalitis lehet.⁽⁴⁾

Amennyiben tehát az immunizálás mellett döntünk, fontos, hogy

1. az oltási sémát szigorúan tartsuk be
2. ne oltunk a kullancsok aktivitásának időszakában
3. rendszeres időközönként beadott emlékeztető oltásokkal egyenletesen magas (védettséget adó) ellenanyagszintet érünk el az oltottak szervezetében.
4. korábban WNV fertőzést átvészelt személy oltását kizárólag ellenanyag vizsgálattal kiegészítve végezzük, mert nincs rá tapasztalat, hogy az inaktivált vakcina képes-e ilyen esetben védettséget kialakítani a KEV fertőzéssel szemben.

Mikor alakul ki védettség az oltást követően?

Az FSME Immun[®] 0,5 ml és FSME Immun[®] 0,25 ml Junior leírása szerint a szabályszerű vakcinálás – 1-3 hónap az első két adag és 9-12 hónap a harmadik adag beadása között – esetében az első két adag beadását követő 14 nap után (az első oltáshoz képest 42 nap) az oltottak 90-95%-a védetté válik. A gyorsított eljárással végzett oltások -14 nap az első két adag és 9-12 hónap a harmadik adag beadása között - esetében az első két adag beadását követő 14 nap után (az első oltáshoz képest 28 nap) az oltottak 90-95%-a védetté válik. Az egyetlen oltásban részesült személyek 50-75%-a válik védetté 4 héttel az oltás után, ami elégtelen. Ugyanakkor az ezzel a vakcinával oltott személyeknek egy évvel a vakcináció (3 adag beadása) befejezése után szerológiai vizsgálatok alapján 85%-a bizonyult védettnek.⁽⁵⁾

Veszettség, hepatitis B, Japán encephalitis és KE vírusfertőzések megelőzése nem lehetséges „last-minute” vakcinációval, mert nincs elegendő idő a védettség kialakulására.⁽⁶⁾

Befejezhető-e az egyik fajta oltóanyaggal elkezdett oltási sorozat a másik féle oltóanyaggal?

Az Encepur[®] és FSME[®] oltóanyagok teljes keresztimmunitást adnak, így szakmai szempontból nem kifogásolható az oltási sémában egymás helyettesítése. Bár hatékonyságára nincsenek bizonyítékok, de a feltételezett

expozíciót (kullancs-csípés, vagy nyers tej fogyasztása stb.) követő oltás egyetlen esetben indokolható, amennyiben az 1. oltást 14 napnál régebben kapta a személy.

Mi a teendő, ha már nem oltható az egyén, és endémiás területre megy?

Zárt ruházat (sapka, hosszú nadrág) viselése és repellensek használata ajánlott a kullancs-csípés elkerülésére. Ezek a szerek egyúttal általában a szúnyogokat is távol tartják.

Adható-e poszt-expozíciósan az oltás (kullancs csípését követően a betegség kialakulásának megelőzésére)?

Poszt-expozíciósan védőoltási sorozat beadását elkezdni tilos, a már említett ellenanyagfüggő fertőzés-fokozódás jelensége miatt.

Honnan lehet tudni, hogy az oltásokat követően kialakult-e védettség?

Oltott személyek védettségének eldöntésére az ellenanyagszint mérés vizsgálat alkalmas, melyet az Országos Epidemiológiai Központ Általános vírusdiagnosztikai osztályának „Virális zoonózisok nemzeti referencia laboratóriuma” végez.

Irodalomjegyzék:

1. Epinfo 1. Különszám 15. évfolyam 2008. február 25.
2. Phillpotts RJ, Stephenson JR, Porterfield JS: Antibody-dependent enhancement of tick-borne encephalitis virus infectivity. J Gen Virol. 1985 Aug;66 (Pt 8):1831-7.
3. Ferenczi E, Ban E, Abraham A, Kaposi T, Petranyi G, Berencsi G, Vaheri A.: Severe tick-borne encephalitis in a patient previously infected by West Nile virus. Scand J Infect Dis. 2008 Apr 7:1-3.
4. Ferenczi Emőke dr., Bán Enikő dr., Petrányi Gábor dr., Berencsi György dr.: Újjonnan megjelenő vírusfertőzések. Háziorvos Továbbképző Szemle 2006; 11: 24–26.
5. Panasiuk B, Prokopowicz D, Panasiuk A.: Immunological response in HIV-positive patients vaccinated against tick-borne encephalitis. Infection. 2003 Jan;31(1):45-6.
6. Birkenfeld G.: [Last minute vaccinations][Article in German]. MMW Fortschr Med. 2006 Jun 29;148(26):24-6

A magyarországi Influenza surveillance rendszer felépítése, működtetése kapcsolódása a nemzetközi szisztémához

Rózsa Mónika, Dr. Jankovics István, Kis Zoltán

Az Influenza Surveillance bemutatása

Mai, modern információs hálózattal működő világunkban is komoly fejtörést okoz az influenzajárványok kezdetének detektálása, a járványok népegészségügyi hatásának mérése. Hazánkban évtizedek óta működik influenza surveillance, mint adatgyűjtő és feldolgozó, az influenza aktivitást minősítő és a cirkuláló vírustörzsek azonosítását biztosító komplex rendszer. Az influenza surveillance szoros együttműködést feltételez a virológiai laboratórium szakember gárdája és az epidemiológusok között, mely a mikrobiológiai és epidemiológiai adatbázis kölcsönös átjárhatóságát előfeltételezi.

Minden év 20. hetétől a következő év 40. hetéig, vagyis az influenza Európa-szerte szezonális időszakában a sentinel hálózatban részt vevő, kijelölt orvosok, figyelik és jelentik az influenza-szerű megbetegedések számát. Az ország népesség eloszlásának megfelelően felkért családorvosok, rendszeresen küldenek be garatmintákat az OEK, Légúti vírus osztályán működő Nemzeti Influenza Laboratóriumba, ahol ezek feldolgozásra kerülnek. A laboratórium a vizsgálat eredményeiről nem csak a beküldő orvost tájékoztatja, hanem a régió epidemiológusát, az OEK, Járványügyi osztályt és az EISS-t (European Influenza Surveillance Scheme) is.

Nagy kihívást jelent számunkra ennek a rendszernek a hatékony működtetése, különös tekintettel arra, hogy 2008-tól az interszezonális időszakban is folyamatos kapcsolatot tartunk az IESS központtal.

Ahhoz, hogy európai színvonalú surveillance hálózatot működtessünk, és kellőképpen felkészüljünk az influenzajárványokra a surveillance résztvevői között jól összehangolt információáramlást, kell biztosítani.

A Légúti vírus osztályon kidolgozott oktatási anyag segítséget nyújt a sentinel orvosok számára, hogy helyesen vegyék le a mintát a betegektől, és jól feldolgozható, kiértékelhető minták kerüljenek a laboratóriumokba. A CD-re írt oktatási anyag nem csak a helyes mintavételt tartalmazza, hanem eljárás leírást is az influenza rapid tesztek kivitelezéséről és az eredmények interpretálásáról.

A Nemzeti Influenza Referencia Laboratórium (NIRL) törekszik az Influenza surveillance működtetésének továbbfejlesztésére, az alábbi szempontok figyelembevételével:

1. Hatékonyabb és gyorsabb beteganyag beküldés kialakítása
2. Gyorsabb információ áramlás megszervezése a laboratórium és a beküldő, sentinel orvosok között

3. A szorosabb kapcsolattartás hatékonyabb és jobb mintabeküldő rendszert tesz lehetővé
4. A labor által készített oktatási anyag, amely CD formájában tavaly lett először eljuttatva a sentinel orvosok és régiós epidemiológusok felé
5. Az idei 2008-2009. évi monitoros minták gyorsabb és hatékonyabb beszállítása egy a biológiai minták szállítására akkreditált futárszolgálat segítségével.

A Nemzeti Központi Influenza Laboratórium szerepe a hazai influenzajárványok monitorozásában a mikrobiológiai surveillance lebonyolításában

Gyakorlatilag 40 éve működik Magyarországon influenza surveillance, amely eddig csak szezonális jellegű volt, azonban a nemzetközi felkérések hatására az interszezonális időszakokra is kiterjed a figyelőszolgálat munkája. Az utóbbi években szorosan összekapcsolódott az epidmiológiai surveillance a mikrobiológiai surveillance-val. A járványügyi szakemberek számára elengedhetetlenül fontos a laboratóriumi háttérvizsgálatokból származó pontos információ, hiszen influenzaszerű tüneteket sok egyéb kórokozó is előidézhet.

A járványügyi biztonság érdekében végzett folyamatos feladatok közé tartozik országos szinten az Influenza surveillance rendszer koordinálása, ezen belül:

1. Laboratóriumi vizsgálati háttér biztosítása:
 - Teljes légúti panel (Direkt Immunfluoreszcenciás vizsgálat): Influenza A, Influenza B, RSV, Adeno vírus, Parainfluenza vírus, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae vizsgálatok a VTM-ben (Virus Transport Medium) beküldött beteganyagokból
 - PCR vizsgálatok Influenza A (H3, H1) és B vírus RNS kimutatására.
 - Influenza vírusizolálás szöveten (MDCK, primer majomvese, csirke fibroblaszt)
 - Influenza vírusizolálás embrionált tyúktojásban, az izolátumok azonosítása HA, HAG vizsgálatokban
 - Az izolált vírusok, tipizálása, az izolátumok elküldése, liofilizátum vagy allantois formájában a WHO Influenza központjába
 - Az izolátumokból tisztított-koncentrált vírus szuszpenzió készítése, állat oltás hiperimmun-savó előállítása
 - A Nemzeti Influenza Törzsközpont fenntartása, rendszeres ellenőrzése, folyamatos frissítése az új izolátumok elhelyezése.
2. A kóroki monitor mintavételi csomagjához tartozó mintavételi szerelék, műanyag termékek, postai szállíthatóságnak megfelelő csomagolás valamint a tanúsítványok beszerzése

3. A VTM teljes kiszerelése és szétosztása az OEK Járványügyi osztály által listázott sentinel orvosok felé
4. Kapcsolattartás az OEK, Járványügyi osztály, a megyei epidemiológusok, és a sentinel orvosok felé
5. Jelentés kötelezettség az OEK Járványügyi osztály és az EISS irányába, heti rendszerességgel
6. Logisztikai háttér biztosítása, minta beszállítás, VTM, gyorsesztek kiosztása a sentinel orvosok számára
7. Oktatási anyagok folyamatos frissítése és eljuttatása a házi orvosok részére
8. Állandó kapcsolattartás a beküldő orvosainkkal

A hatékony és eredményes laboratóriumi feldolgozás alapköve:

- a minta helyes levétele (Oktatás)
- a gyors és megfelelő körülmények között történő szállítás (Futárszolgálat)
- a beteganyag érkeztetése (a dokumentáció és a minta ellenőrzése)
- a minta feldolgozásig a megfelelő tárolás biztosítása (VTM esetén 4°C, betegminta tároló hűtőszekrényben)

A laboratóriumok és a mintabeküldők közötti kommunikáció igen csak hézagos volta miatt gyakran feldolgozásra alkalmatlan minták kerültek a laboratóriumokba. Ezt a problémát hivatott orvosolni a Nemzeti Influenza Referencia Laboratórium CD-re írott oktatási anyaga.

A sentinel orvosok számára eljuttatott mintavételi szerelék egyik legfontosabb összetevője a VTM, amely a szövetek fenntartására alkalmas tápfolyadék, a száj bakteriális mikroflórájának a visszaszorítását célzó antibiotikum keverékből és mikosztatinból áll.

Mintavételi csomag tartalma:



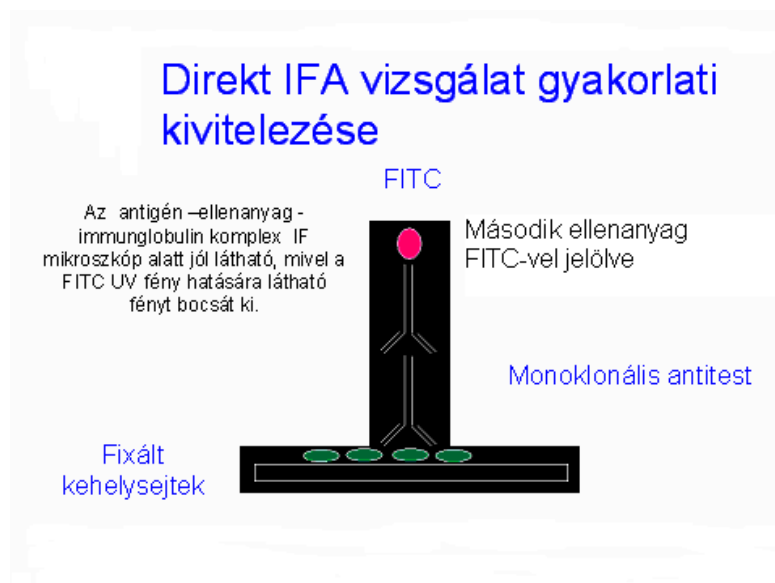
- 1 db Vírus Transzport Médium (VTM)
- 1 db mintavételi pálca
- 1 db tároló tégely
- 1 db postai doboz

A mintavétel menete:

- ⇒ A steril mintavevő pálca segítségével garatmintát veszünk a felső garat ívekről (*Arcus palatoglossus*), úgy, hogy minél több sejtes elem kerüljön a mintavevő pálcára.
- ⇒ A mintavevő pálcát kb 10 másodpercig tartó forgó mozdulattal belemossuk a steril VTM-be.
- ⇒ A tápfolyadékot tartalmazó csövet lezárjuk, az etikett címét olvashatóan kitöltjük és behelyezzük a tároló tégelybe. A tégelyt a postai szállító dobozzal együtt 4 °C-on tároljuk a szállításig.

A surveillance rendszer mikrobiológiai vizsgálatai

A sentinel orvosoktól beérkező mintákból az első és leggyorsabban elkészülő vizsgálatunk a Direkt Immunfluoreszcenciás Antigén (DIFA) kimutatás, amely technikai kivitelezését tekintve tulajdonképpen indirekt vizsgálatnak tekinthető, de mivel közvetlenül a kórokozót és nem az ellene termelt ellenanyagot mutatja ki, ezért nevezzük DIFA vizsgálatnak. Ennek a metodikának előfeltétele a jól levett, sok kehelysejtet tartalmazó minta.



A DIFA rutinszerű alkalmazása során 7 kórokozó kimutatására ad lehetőséget a légúti panelünk:

1. Influenza A
2. Influenza B
3. Respiratórikus szincícium képző vírus (RSV)
4. Adenovírus
5. Parainfluenza vírus 1. 2. 3.
6. Chlamydia pneumoniae
7. Mycoplasma pneumoniae

A PCR (Polimerase Chain Reaction) vizsgálat a DIFA vizsgálatnál sokkal költségesebb és időigényesebb vizsgálat. Előnye, hogy tipizálásra is alkalmas (Influenza A szubtypusát is; H1 vagy H3 azonosítja); kevésbé jól levett, vagy nem megfelelő körülmények között tárolt mintából is kimutathatja az Influenza vírus nukleinsav jelenlétét. Ehhez a vírus RNS-ét kivonás után át kell írni cDNS-é, majd egy részletét polimeráz láncreakció segítségével fel kell szaporítani. Ez a szakasz specifikusan a vírusra jellemző. A felszaporított termék további járványügyi vizsgálat kiindulási anyaga is lehet (pl. szekvenálás).

Az influenza vírusizolálás élő szövet kultúrában és embrionált tyúktojásban történik. A minták azon csoportja kerül leoltásra, amelyek előzetesen valamely egyéb vizsgálatban Influenza pozitívnak bizonyultak.

A szövetkultúrán történő izolálásnál több féle szövettípust is alkalmazunk. Leggyakrabban egy kutyavese karcinoma sejtvonalat alkalmazunk, de használunk még csirkefibroblasztot ill. primer majomvese sejt kultúrát is. A vírus izolálás a legérzékenyebb vizsgálat, mivel ennek sikerességéhez épp, infektív víruspartikulákra van szükség.

A vírusfertőzések korai indukciójára jellemző lehet a cytopatogén effektusok megjelenése /CPE/, amelyek karakterizációja mikroszkópos vizsgálattal lehetséges. A detektálása többek között direkt IFA vizsgálattal történik.

Az embrionált tyúktojason történő izolálás nemzetközileg a legpreferáltabb izolálási módszer. A beteganyag oltása mind az amnion üregbe (amnionzsák: az embrió testét közvetlenül határoló hártya. Az amnion üreget az amnion folyadék tölti ki)), mind pedig az allantois üregbe (allantois zsák: ürege az ősvese által termelt vizelet raktározására szolgál. gazdagon erezett külső fala lehetővé teszi az embrió légzését a tojás héjon keresztül) injektálható.

Az elmúlt évek influenza surveillance gyakorlati tapasztalatai

Az elmúlt évek szezonálisan jelentkező influenza járványait összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy a hazánkban cirkuláló vírusok felszíni antigénjeit tekintve nem mutattak jelentős különbséget az Európában megbetegedéseket okozó Influenza vírusokhoz képest.

Általánosságban jellemző hazánkra, hogy a járvány csúcsa a kemény fagy enyhülésével január végétől március elejéig időjárástól függően alakul.

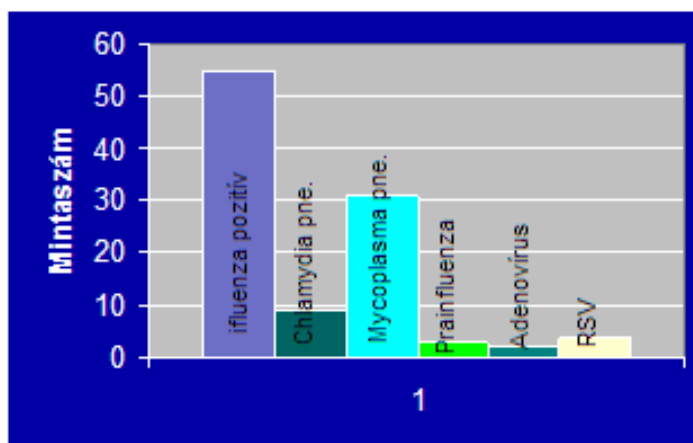
2005/2006 influenza járványát az enyhébb lefolyású megbetegedéseket okozó, influenza B típusú vírusok okozták. A járvány csúcsa, amint az influenzajárványok szezonálisára jellemző, február vége és március elejére tetőzött.

2006/2007. évben az előző évinél is alacsonyabb influenza víruscirkuláció volt tapasztalható. Ez több okra vezethető vissza. Elsősorban arra, hogy hosszú évekre visszamenőleg ugyanazon vírustörzsek voltak jelen Európában és kialakult egy természetes védettség a populációban, kumulálódva a vakcináció előnyös hatásaival, mivel legadekvátabb vírustörzsek voltak benne az oltóanyagban. A beküldött mintákból legtöbbször egyéb nem influenza vírus kórokozója volt kimutatható.

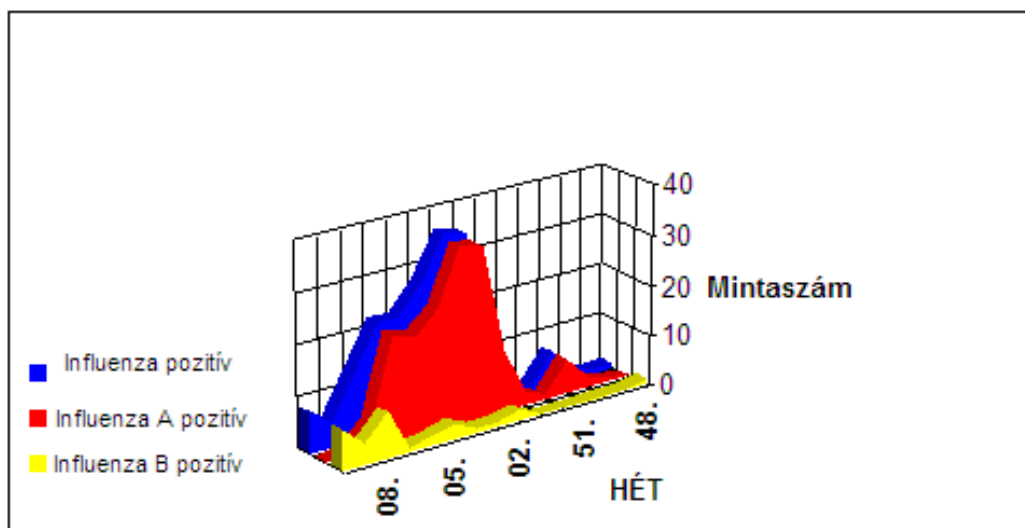
A 2006/2007. évben beérkezett minták 2/3-a a sentinel orvosoktól jött be. A többi beteganyag családorvosoktól, kórházaktól, járványosnak tűnő gócból a kistérségi vagy regioális ANTSZ-ek utasítására érkezett a laboratóriumba.



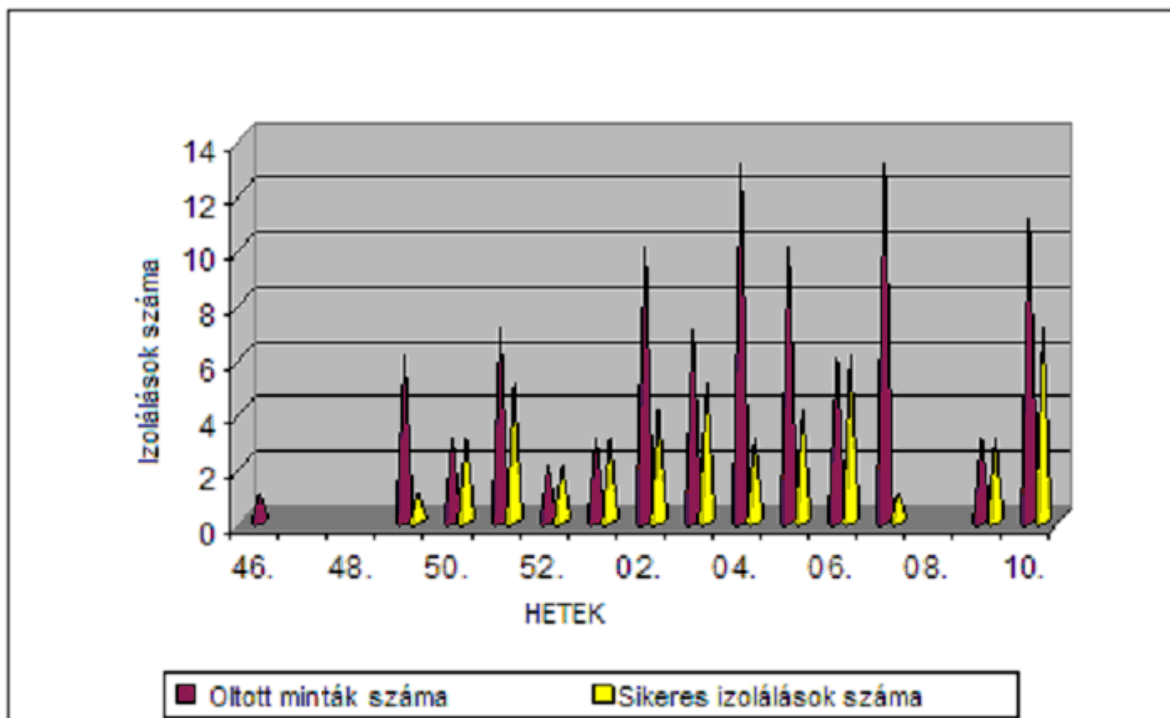
2006/2007. évben az előző évinél is alacsonyabb influenza víruscirkuláció volt tapasztalható. Ez több okra vezethető vissza. Elsősorban arra, hogy hosszú évekre visszamenőleg ugyanazon vírustörzsek voltak jelen Európában és kialakult egy természetes védettség a populációban, kumulálódva a vakcináció előnyös hatásaival, mivel legadekvátabb vírustörzsek voltak benne az oltóanyagban. A beküldött mintákból legtöbbször egyéb nem influenza vírus kórokozója volt kimutatható.



2006/2007. évben az előző évinél is alacsonyabb influenza víruscirkuláció volt tapasztalható. Ez több okra vezethető vissza. Elsősorban arra, hogy hosszú évekre visszamenőleg ugyanaz on vírustörzsek voltak jelen Európában és kialakult egy természetes védettség a populációban, kumulálódva a vakcináció előnyös hatásaival, mivel legadekvátabb vírustörzsek voltak benne az oltóanyagban. A beküldött mintákból legtöbbször egyéb nem influenza vírus kórokozója volt kimutatható.



2007/2008 influenza surveillance-a már egy klasszikus influenza járvány görbét mutatott. A járvány közepes erősségűnek volt mondható országos szinten. Elsősorban Influenza A (H1N2) altípusú vírus okozott megbetegedéseket a hazai populációban. A legtöbb pozitív minta 2008. év 4. 5. hetében volt tapasztalható, ekkor sikerült a legtöbb influenza pozitív mintát kimutatni a Nemzeti Influenza Laboratóriumban. A 6. héttől kezdve egyre kevesebb volt a pozitív minták száma. Érdekes tény volt, hogy az influenza A pozitív minták számának csökkenésével fordított arányba növekedni kezdett az influenza B pozitív minták száma egészen a 8. 10. hétig, majd zuhanásszerűen csökkent.



Nemzetközileg is elismerést kapott a sikeres vírus izolálásunk, különös tekintettel arra, hogy ez a módszer embrionált tyúktőjéson történik, a surveillance teljes szezonja alatt hétről-hétre.

Az izolálási kísérleteink közel 50%-os sikerességet mutatnak, ami szintén nagyon jónak számít.

Ehhez a sikerhez nagymértékben járult hozzá az évről-évre egyre jobban működő surveillance rendszer, a szorosabbra fűzött kapcsolattartás a sentinel orvosok és a laboratórium között, az oktatási anyag, amely segítséget nyújt a mintabeküldő orvosok számára valamint a biológiai minták szállítását végző futárszolgálat bekapcsolása a minta szállításba. Mindezek együtt eredményezték, hogy az előző éveknél sokkal jobban feldolgozható minták kerültek a laboratóriumba.

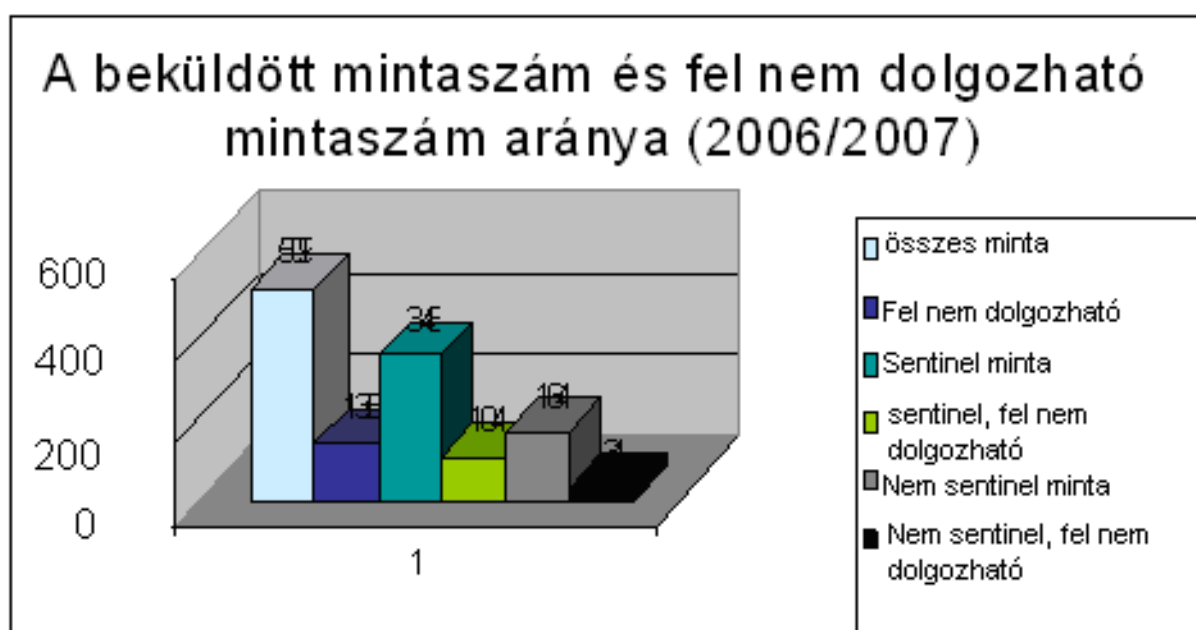
Köszönet illeti:

1. mindazokat a sentinel orvosokat, akik a Nemzeti Influenza Surveillance rendszer résztvevői és rendszeresen beküldött mintáikkal valamint az elvégzett rapid tesztekkel lehetővé tették, hogy a különböző gyorstesztek eredményeit összehasonlítva, értékelhessük és validálhassuk a hazánkban alkalmazásra került Influenza gyorstesztek specificitását és szenzitivitását.
2. a surveillance szervezésében részvevő régiós és kistérségi epidemiológusokat, szakembereket, akik lelkes munkájukkal szintén sokat tesznek a rendszer hatékony működtetésében
3. laboratórium minden dolgozóját, akik lehetővé teszik, hogy a mikrobiológiai eredmények gyorsan elkészüljenek.

Influenza gyorsteszték használata, tapasztalatok a 2006-2007 és 2007-2008 influenza surveillance időszakában.

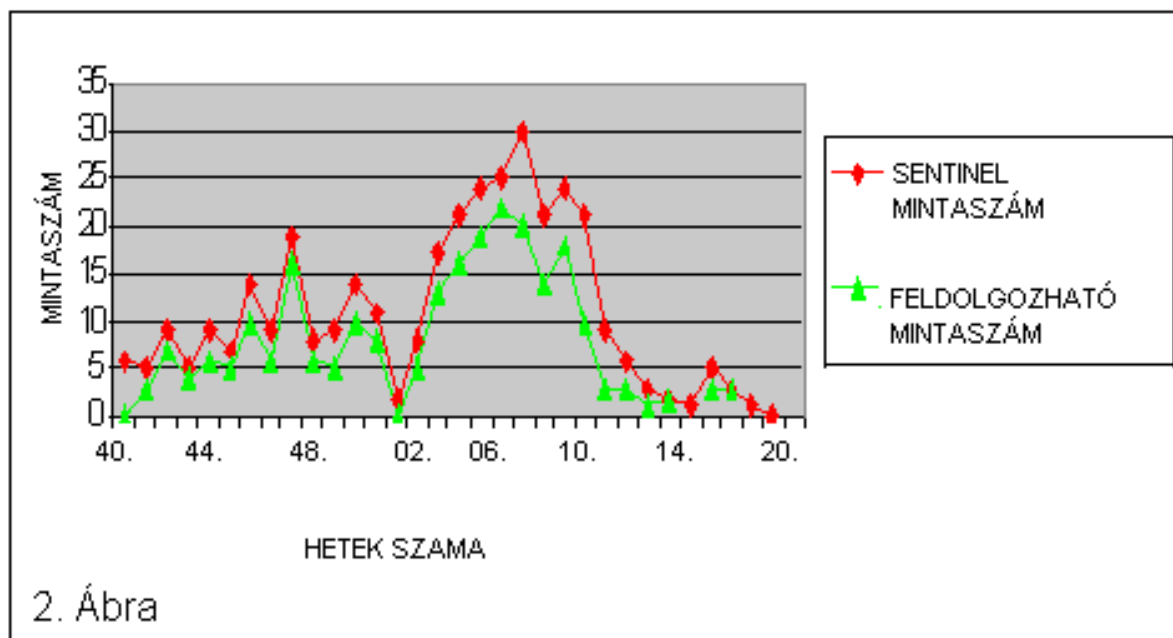
Rózsa Mónika, Dr. Jankovics István, Kis Zoltán

2006/2007 szezonális influenza surveillance vizsgálatainak és 2007/2008 hasonló időszakának összehasonlítása sok tapasztalatot hozott a Nemzeti Influenza Referencia Laboratórium (NIRL) számára. Ezek az ismeretek teszik lehetővé a rendszer fejlesztését és átültetését a hazai viszonyokra.



Meglepetést okozott, hogy a laboratóriumi minták feldolgozhatósága 2007/2007 teljes surveillance időszaka alatt tartotta az értékét, sőt ha lehet még csökkent is a csúcs időszakban. Az előző évek ugyanis azt mutatták, hogy az influenza szezon előrehaladtával a fel nem dolgozható minták számának aránya csökken a feldolgozható minták számának a javára.

2007-2008. évi összes sentinel minta és feldolgozhatóságuknak alakulása heti lebontásban.

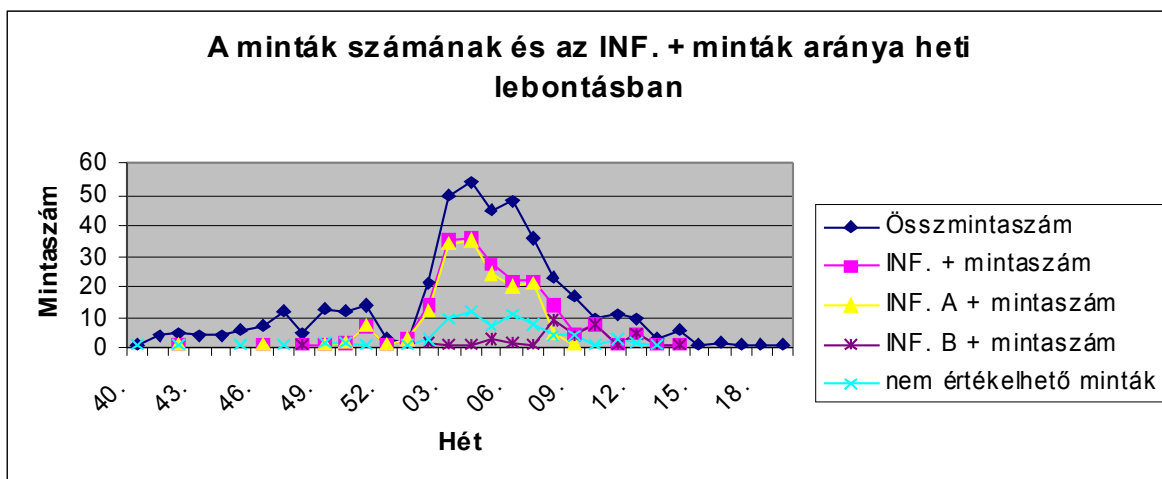


2. Ábra

Ezen tapasztalatokból okulva a 2007-2008. évi influenza surveillance mikrobiológiai háttérének biztosítására és a pandémiás tervhez kapcsolódva, készült egy oktatási anyag a sentinel orvosok számára. Ez nem csak a helyes mintavételt tartalmazza, hanem a gyorseszteszt megfelelő használatát és betekintést nyújt a minták laboratóriumi feldolgozásának módszereibe is.

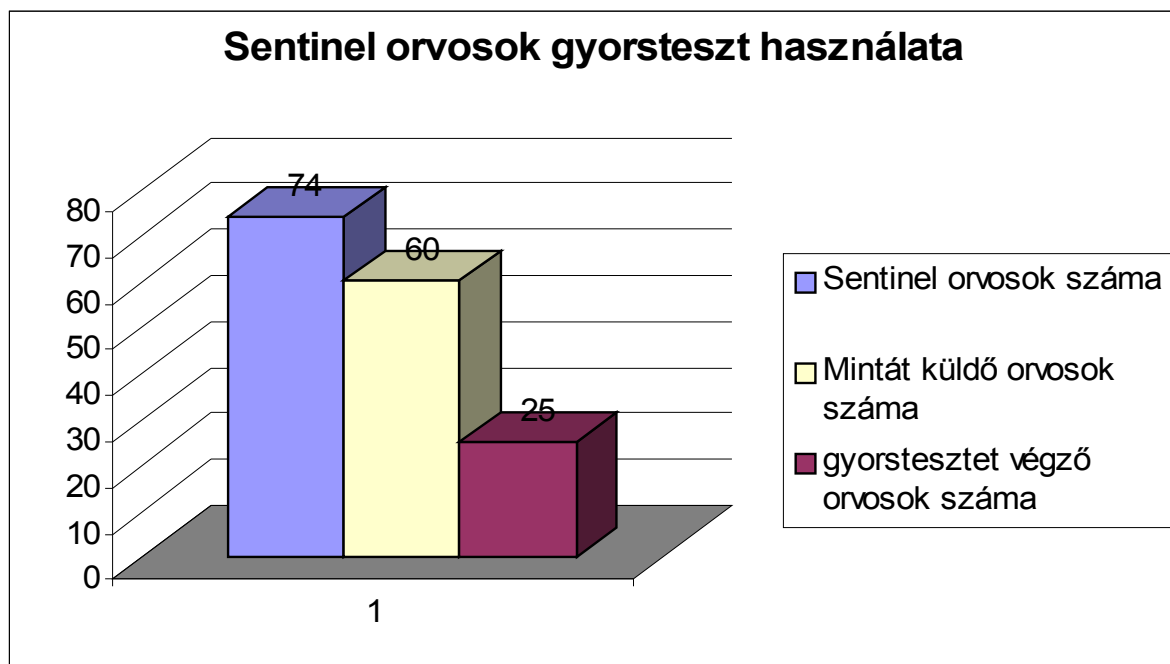
Amint számítottunk rá megnőtt a felhasználható minták számának az aránya, ami azt jelenti, hogy az előző évben a mintáknak közel 30%-a alkalmatlan volt a laboratóriumi vizsgálatokra (1. Ábra), különös tekintettel a Dir. IFA vizsgálatra és a vírusizolálásra, ami legfontosabb és a WHO által leginkább preferáltabb vizsgálat.

A 2007-2008. évi influenza mikrobiológiai surveillance sokkal sikeresebbnek és hatékonyabbnak bizonyult az előző évi szisztémáknál. A fel nem dolgozható minták száma 20% alá csökkent (2. Ábra, 3. Ábra) Ez azt bizonyítja, hogy a logisztikai háttér biztosítása és szoros kézben tarása szükséges ahhoz, hogy európai szintű Nemzeti Influenza Surveillance rendszer működhessen Magyarországon.



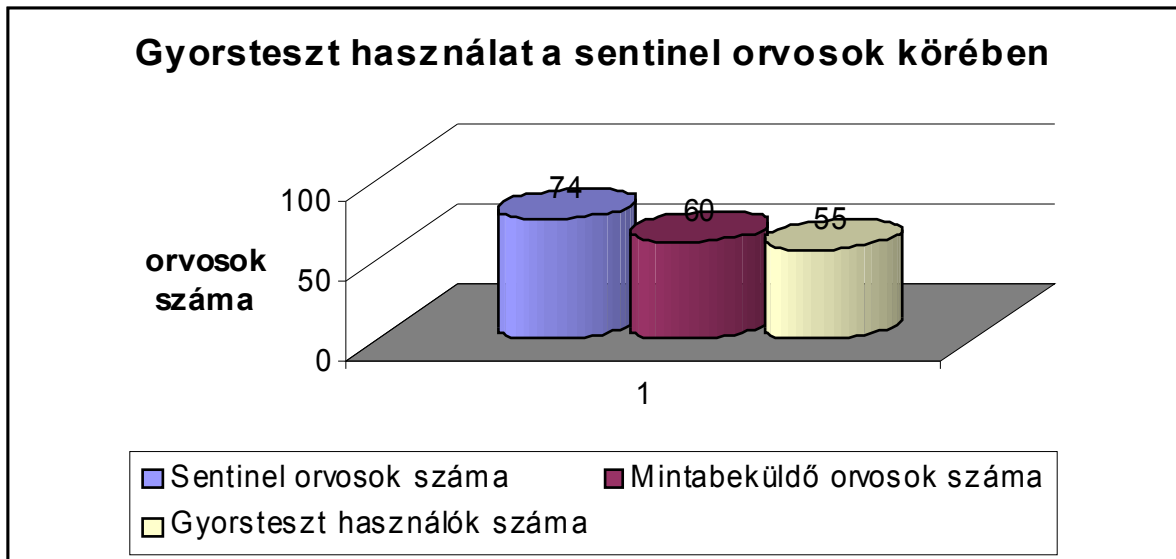
3. ábra

A 2006-2007. évi influenza surveillance időszakában a preepidemiás felkészülés részeként kiosztott influenza A és B vírus kimutatására alkalmas gyorseszteket a sentinel orvosok számára, akik az influenza járványos időszakában rendszeresen küldenek beteganyagokat a központi laboratóriumba. A tesztek kivitelezése, értékelése és az eredmények interpretálása magyar nyelvre lefordítva a tesztekhez lett mellékelve. A orvosok között csak igen kevés végzett gyorseszteket (4. Ábra) és a beküldött mintáik közel 30%-a alkalmatlan volt a laboratóriumi vizsgálatokra, különös tekintettel a vírus izolálásra.



4. ábra

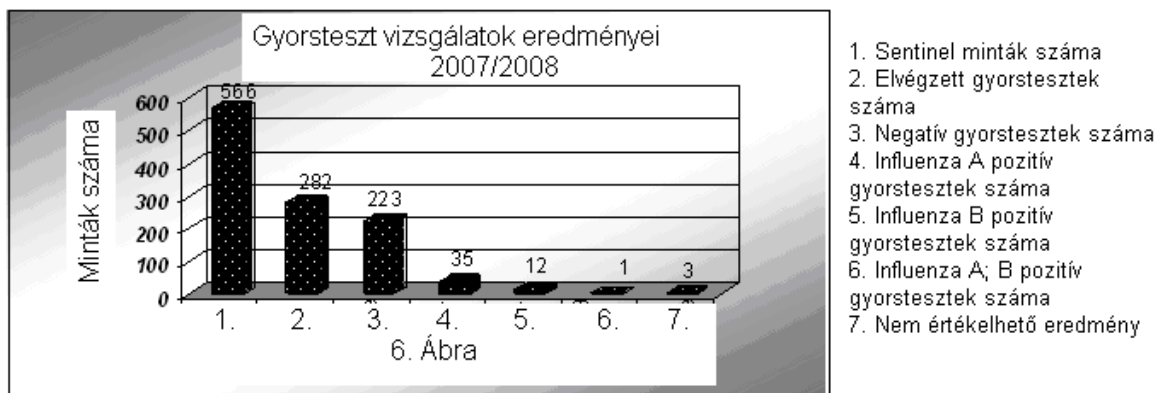
A 2007-2008. évi influenza surveillance rendszerben résztvevő orvosok közül csak úgy, mint az előző surveillance évében, szintén 60 orvos bizonyult rendszeres beküldőnek. Azonban a gyorsesztesztet használók száma több mint duplájára emelkedett (5. Ábra) az előző szezonhoz képest, s az elvégzett gyorsesztesztek száma is megháromszorozódott. A gyorseszteszt használata a mintabeküldési gyakoriságot is növelte.



5. ábra

A NIRL felkérte a sentinel orvosokat, hogy a gyorseszteszt elvégzése után eredménytől függetlenül minden esetben küldjön be mintát is, hogy ezzel a laboratórium validálhassa a gyorseszteszttel kapott eredményeket, vagyis a teszt érzékenységét és specificitását.

A sentinel orvosok által elvégzett gyorseszteszt vizsgálatokat és azok eredményeinek a megoszlását a 6. ábra mutatja.



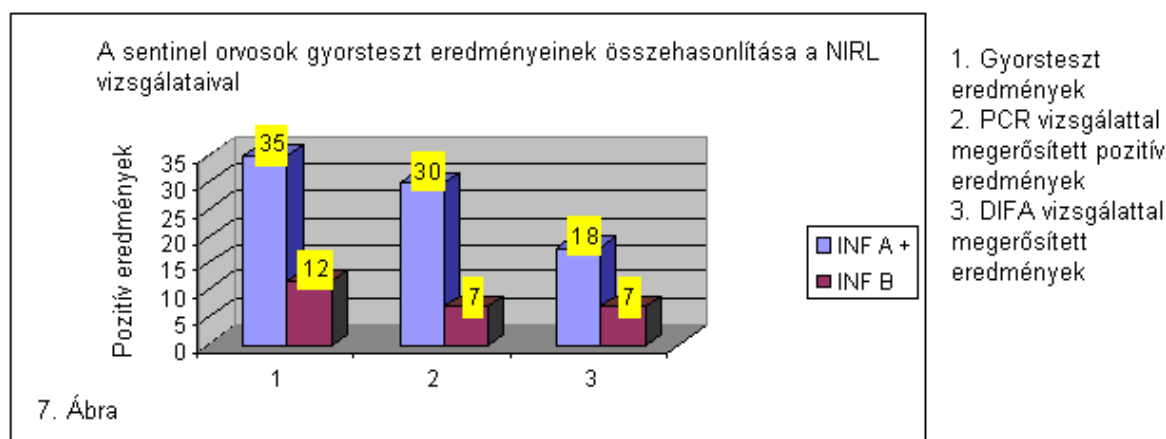
A kóroki monitoros minták 50%-ából helyben végeztek gyorsesztesztet az orvosok. A végzett tesztek 82%-a bizonyult negatívnak, 12,5%-a bizonyult Influenza A pozitívnak, 4,25%-a influenza B pozitív, 0,35% kettős pozitív, 1%

nem volt értékelhető (6. ábra).

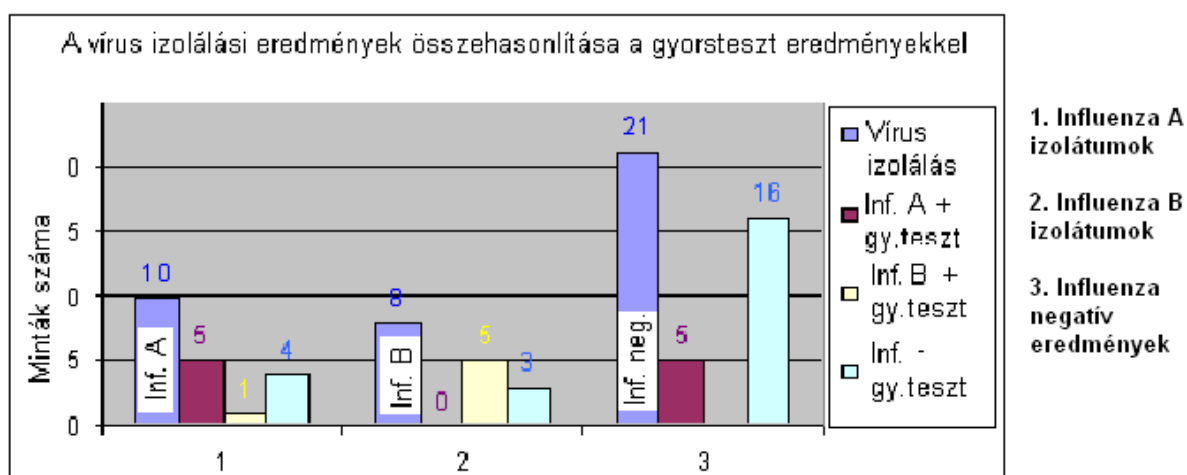
A laboratórium a beérkezett mintákat feldolgozta és gyorsteszt eredményekkel összehasonlította.

A sentinel orvosok által elvégzett gyorstesztek közel 82%-a negatív eredményt adott. A negatív influenza gyorsteszt eredmények 23%-áról bizonyosodott be a laboratóriumi vizsgálatok során, hogy influenza pozitívok. 99% PCR vizsgálattal, 46% DIFA vizsgálattal adott pozitív eredményt.

Az influenza gyorsteszttel pozitív eredményt adó mintákat a laboratórium ellenőrizte (7. ábra). Az influenza A pozitív gyorsteszt eredmények közel 90%-a pozitívnek bizonyult PCR és DIFA vizsgálatban. A 35 mintából csak 4 minta esetében nem sikerült a pozitivitást igazolni. A 12 influenza B pozitív minta esetében 3 mintáról bizonyosodott be a laboratóriumi vizsgálatok során, hogy negatívok. A minták 75%-a esetében sikerült a pozitivitást igazolni. A kettős pozitivitást mutató minta a laboratóriumban negatív lett.



A vírus izolálására szolgáló kísérletek szerint (8. ábra) 10 sikeres influenza A izolálásból 5 influenza A (50%) pozitív volt gyorstesztben, 4 (40%) volt negatív és egy Influenza B eredményt adott. A 8 influenza B izolátumból 5 (62,5%) volt gyorstesztben is influenza B eredményű, 3 bizonyult a gyorsteszt szerint negatívnak. A 21 sikertelen izolálásból 16 (76%) volt negatív az influenza gyorstesztek szerint, s mindösszesen 5 volt ami influenza A pozitív eredményt adott.



8. ábra

A vizsgálatokat összegezve elmondhatjuk, hivatkozva a CDC értékeire, hogy az általunk használt gyorsesztesztetek mind szenzitivitás, mind specificitás tekintetében megfelelőek. A CDC megfelelőnek ítéli a kb. 70-75%-os szenzitivitást, és ugyancsak megfelelőnek tartja a 90-95%-os specificitást. A hazai vizsgálatok azt mutatják, hogy a 2007-2008. évben használt influenza gyorsesztesztetek szenzitivitása megközelítette a 99%-ot. A pozitív gyorsesztesztetek közel 99%-a laboratóriumi vizsgálatokkal is pozitívnak bizonyult. A tesztek specificitása is meghaladta a 95%-ot.

A gyorsesztesztetek használata a szezonális influenza surveillance alatt, tehát nagymértékben segíti a vizsgálati anyagokról gyűjtött előzetes információkat, mind a labor, mind a sentinel orvos, mind a területi epidemiológus számára. A surveillance jövőbeli fejlesztésében, hatékonyságának növelésében a lehetőségek tárházat nyitja meg. A laboratóriumi vizsgálatokat az előzetes gyorseszteszt eredmények megkönnyíthetik, olcsóbbá és hatékonyabbá téve a vizsgálatokat. Azonban nem csak a szezonális influenza surveillance számára jelent, óriási segítséget, hanem a pandémiás felkészülés területén is kulcs szerepet tölt be a házi orvosok használatára bocsátott influenza gyorseszteszt, mivel helyben, a területen dolgozó orvos munkáját könnyíti meg.

Köszönet illeti:

- mindazokat a sentinel orvosokat, akik a Nemzeti Influenza Surveillance rendszer résztvevői és rendszeresen beküldött mintáikkal valamint az elvégzett rapid tesztekkel lehetővé tették, hogy a különböző gyorsesztesztetek eredményeit összehasonlítva, értékelhessük és validálhassuk a hazánkban alkalmazásra került Influenza gyorsesztesztetek specificitását és szenzitivitását.
- a surveillance szervezésében résztvevő régiós és kistérségi epidemiológusokat, szakembereket, akik lelkes munkájukkal szintén sokat tesznek a rendszer hatékony működtetésében
- laboratórium minden dolgozóját, akik lehetővé teszik, hogy a mikrobiológiai eredmények gyorsan elkészüljenek.

Rubeola - problémák a hazai labordiagnosztikai gyakorlatban

Dr. Rigó Zita, N. Szomor Katalin

Ezen körlevelünk a rubeola szűrővizsgálatok és a megbetegedések laboratóriumi diagnosztikájának megszervezése körül felvetődött aktuális teendőkre és törekvésekre kíván rávilágítani és útmutatást nyújtani.

A többszörösen módosított 18/1998. (VI.3.) NM rendelet kimondja, hogy mely fertőző betegségek és azok gyanúja esetén kötelező a járványügyi laboratóriumi vizsgálat, továbbá megjelöli, hogy mely laboratóriumokba kötelező adott betegség esetében a vizsgálati minta beküldése. A rubeola és morbilli diagnosztikáért a rendeletnek megfelelően az OEK Virologiai főosztálya, Általános vírusdiagnosztikai osztályán belül működő Kiütéses vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriuma a felelős.

Mivel a magyar állam részt és kötelezettséget vállalt a WHO európai régiójában végzett rubeola és morbilli eliminációban, az Egészségügyi Minisztérium ugyanezen laboratóriumot jelölte ki a WHO összekötői feladatokra. Mint kijelölt WHO összekötő referencia laboratórium, **a hazánkban előforduló rubeola és morbilli IgM ellenanyag-pozitivitást mutató szerológiai eredményeket illetően folyamatos jelentési kötelezettségnek kell eleget tennünk.** Ezen feladat ellátása lehetetlen az országban működő mikrobiológiai tevékenységet, illetve azt is folytató laboratóriumokkal való együttműködés nélkül.

A fentiekben ismertetettek alapján szeretnénk felhívni a figyelmet minden szervezési és diagnosztikai kérdésben érintett szakembernek a maga szakterületére vonatkozó felelősségére és egyúttal kérjük a következő feladatokban való maradék nélküli, aktív részvételüket:

A kötelezően bejelentendő és vizsgálandó fertőző betegségek esetében

- a szervezett és eredményes epidemiológiai tevékenység
- ennek szükségszerű követelménye a vonatkozó jogszabályok betartatása, mely feltételezi a magyar állam területén működő mikrobiológiai tevékenységet folytató laboratóriumok feltérképezését, valamint az általuk végzett mikrobiológiai feladatok nyilvántartását
- a mikrobiológiai tevékenységet folytató laboratóriumok összefogott ellenőrzésében való részvétel (pl. körvizsgálatokban való részvétel).

A mindennapok gyakorlatában a rubeola laboratóriumi diagnosztikát illetően a következő problémákkal szembesülünk:

1. A betegségek klinikai gyanúja esetén nem a jogszabályban meghatározott laboratóriumba (OEK, Virologiai főosztály, Kiütéses vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriuma) kerülnek a vérminták.
2. A vérmintát fogadó egyéb laboratóriumok saját maguk végzik el a diagnosztikus céllal beküldött vizsgálatokat és ezen vérmintákat nem irányítják tovább azonnali hatállyal az OEK laboratóriumaiba.
3. A különböző laboratóriumokba -szűrővizsgálat céljából- beküldött vérminták vizsgálata során kapott pozitív / álpozitív eredmények esetében nem kerülnek a minták az OEK laboratóriumaiba verifikálásra, holott ezen esetekben felmerül az aktuális fertőzés gyanúja és a fenti rendeletnek megfelelő eljárás lenne szükséges.
4. Különösen kiemelt figyelemmel szükséges kezelni a tünetmentes gravidák rubeolával szembeni védettséget igazoló, szűrővizsgálat céljából beküldött vérmintáit, és ezek véletlenszerűen kapott rubeola IgM pozitív eredményeit. Az eredmény utalhat akut fertőzésre, tekintettel arra, hogy a rubeola fertőzés a fogékony személyek fertőződése esetén irodalmi adatok alapján megközelítően 50 %-ban teljesen tünetmentesen zajlik le.

Az epidemiológiai adatokat alátámasztva, amely szerint 2007. év során nem volt lejelentett, laboratórium által igazolt rubeola eset Magyarországon (www.oek.hu), a gyakorlati tapasztalat azt mutatja az általunk /általunk is megvizsgált esetekben, hogy a pozitív eredmények háttérében nagyobb valószínűséggel aspecifikus reakciót adó álpozitivitásra gondolhatunk. Ezen vérminták egy része nem kerül intézetünkbe verifikálásra, másik része pedig csak hetekkel később, nem hivatalos megkeresés útján, hanem valamelyik kétségbeesett hozzátartozó kéri segítségünket **az álpozitív eredmény alapján nőgyógyász szakorvos által következetesen indikált művi abortusz miatt**. Felvetődik a gondolat, hogy Magyarországon napjainkban egészséges magzatok lesznek művi abortusz áldozatai a bizonytalan, fertőzés tényét illetően határozottan állást foglalni nem tudó, és a diagnosztikus lehetőségeket figyelembe nem vevő, verifikálás nélkül kiadott laboratóriumi eredmények alapján. Történhet mindez annak ellenére, hogy az OEK laboratóriuma rendelkezik a megfelelő vizsgálati lehetőségekkel ahhoz, hogy az adódó kétes esetekben szakmailag kellőképpen körüljárt, megalapozott és alátámasztott laboreredményt és szakvéleményt adjon ki. (ld. EPINFO 15. évf. 25. szám: Kanyaró, rubeola - lépések az európai elimináció felé)

Jelen körlevelünkben rubeola fertőzés irányában alkalmazott vizsgálati technikák közül a haemagglutináció gátlást (HAG) szeretnénk külön kiemelni és hangsúlyozottan felhívni rá a figyelmet verifikálásra is egyik legalkalmasabb lehetőségként.

A módszer a rubeolavírus erythrocyta agglutináló képességét használja ki. A vizsgálat a szérumban lévő rubeola specifikus antitestek haemagglutinációt gátló

hatásán alapul: a páciens vérében jelen levő vírus-specifikus ellenanyagok meggátolják a vírus és a vörösvértestek agglutináció révén létrejött hálózatos térszerkezetének kialakulását. A vizsgálathoz vírus antigén, humán 'O' vércsoportú vörösvértestek és a vizsgálandó páciens savója (megfelelő hígításban) szükséges a megfelelő egyéb reagensekkel kiegészítve. A páciens vérsavóját felező hígításban adva a reakcióhoz, megállapítható annak pontos antigén (vírus) ellenes ellenanyag tartalma.

A HAG előnyei:

- IgM és IgG ellenanyagok jelenlétét együttesen képes mérni.
- Előkezeléssel eliminálható a vizsgált savó nem specifikus inhibitor-tartalma.
- Gyakorlott kézben alkalmas akut fertőzésben, savó párokban észlelhető titer emelkedés mérésére, amennyiben az első minta levétele a tünetek kezdetekor, de legalább egy héten belül megtörtént.

Egyéb technikával mért (pl.ELISA) álpozitivitást mutató rubeola IgM ellenanyag eredmények éppen ezért felülbírálnak a HAG eredmények alapján.

- Adott esetben (amennyiben korábban levett vérsavó nem áll rendelkezésre), a fertőzés lezajlása után levett egyetlen vérminta rubeola ellenanyag mennyisége a mért HAG titer alapján visszamenőleg utal/utalhat aktuálisan vagy a közelmúltban lezajlott fertőzés tényére.

A rubeola elleni védettséggel rendelkező populáció mérhető HAG titere néhány kivételtől eltekintve általában 1:16 - 1:128 értéktartományba esik. Az akut fertőzésre jellemző az ellenanyag válasz megkezdődése után a gyors emelkedés, rövid időn belül igen magas, 1:256, 1:512 majd akár 1:1024, 1:2048 titer értékek mérhetőek, és a betegség lezajlása után is diagnosztikus jelentőséggel bírnak. Ezen emelkedett értékek segítenek alátámasztani a pozitív IgM esetek valóságát, illetve időben levett savópár esetében a változatlanul alacsony titer az akut fertőzés ellen szól. Természetesen, a rutin diagnosztika általános érvényű szabályai mellett minden egyes eset egyéni megítélést és alapos, körültekintő véleményezést igényel. Kérünk minden laboratóriumot, hogy vegye fel a kapcsolatot a nemzeti referencia laboratóriummal, és idővesztés nélkül továbbítsa akár a klinikumban, akár a laboratórium tevékenysége során felmerült rubeola gyanús és kétes eseteket. Nemzeti referencia laboratóriumunk a saját vizsgálatain túl minden pozitív és kétes esetet továbbít a WHO nemzetközi regionális laboratóriumába.

Az egységes, szervezett rubeola diagnosztika másik sarkalatos kérdése a körvizsgálatokon történő részvételeknek országos szintű megvalósulása. Igen csekély mértékű érdeklődést tapasztalunk az intézetünk Minőségbiztosítási

Osztálya és a Kiütéses vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriuma által közösen meghirdetett rubeola szerológiai körvizsgálatok iránt. A 2007. és 2008. év folyamán mindössze egy-egy laboratórium használta ki a lehetőséget. A kettőből egyik esetben az összehasonlításkor kapott eltérő eredmény azt igazolja, hogy szükség van az ország laboratóriumainak kontrolált és összehangolt tevékenységére. Ösztönözni **szeretnénk**, és nyomatékosan kérünk minden rubeola diagnosztikával foglalkozó vizsgáló egységet, hogy éljen a szervezett együttműködésnek ezen alkalmával is.

A WHO koordináló tevékenysége alatt működő európai rubeola eliminációs program teljesítése és a magyar állam hatékony részvétele csak akkor valósulhat meg, ha a jelentési kötelezettséggel megbízott Kiütéses vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriumának tudomása van **minden egyes igazolt, vagy rubeola gyanús esetről**, amely törekvésünket a többszörösen módosított 18/1998. (VI.3.) NM rendelet is alátámasztja.