

ARTIGO ORIGINAL

Descrição de casos de Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases subtipos Oxa-48 e NDM em hospital público de Porto Alegre

Description of cases of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae subtypes Oxa-48 and NDM public hospital in Porto Alegre

Descripción de los casos de Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas subtipos Oxa-48 y NDM hospital público en Porto Alegre

Juliane de Souza Scherer,¹ Ricardo Andrade Calvetti¹

¹Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

Recebido em: 02/08/2016 / Aceito em: 10/01/2017 / Disponível online: 08/04/2017

sjuliane@feevale.br

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A multiresistência bacteriana inquieta gestores e profissionais de saúde em esfera global. Neste contexto, a resistência aos carbapenêmicos em enterobactérias é particularmente preocupante em função de sua alta mortalidade (de 40 a 50% em 30 dias) e das reduzidas opções de tratamento. Entre as carbapenemases, os subtipos KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), NDM (New Delhi metalloβ-lactamase) e OXA (OXA-carbapenemase) são encontrados no Rio Grande do Sul. O objetivo deste estudo é descrever os casos de infecção por enterobactérias produtoras de carbapenemase (EPC) de subtipos OXA e NDM em hospital público de Porto Alegre. **Métodos:** Trata-se de pesquisa descritiva. Usou-se o banco de dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da instituição em estudo. A coleta de dados ocorreu após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em abril de 2015. A amostra englobou os casos confirmados de EPC de subtipos OXA e NDM de janeiro a dezembro de 2013. **Resultados:** Foram identificados 34 casos de EPC, sendo 22 casos confirmados do subtipo OXA-48 e 12 casos do subtipo NDM. No subtipo OXA-48, os homens totalizaram 77,3% dos casos e a colonização superou em muito a infecção (81,2%); a mortalidade atingiu 54,5% dos casos, sendo o microrganismo mais prevalente a *Klebsiella pneumoniae* (45,5%). Os homens somaram 58,4% dos casos de NDM, com predominância de colonizações (83,3%) em isolados de *Enterobacter cloacae*, cuja mortalidade contabilizou 58,3%. **Conclusões:** A elevada mortalidade e a prevalência de colonizações foram relevantes nesta pesquisa. Portanto, a detecção precoce destes mecanismos de resistência pode contribuir para conter sua disseminação. **Descritores:** Resistência microbiana a medicamentos. Controle de infecções. Enterobacteriaceae.

ABSTRACT

Background and Objectives: Bacterial multiresistance afflicts health managers and professionals worldwide. Resistance to carbapenem antibiotics in enterobacteriaceae is especially worrying because it leads to a high death rate (from 40 to 50% in 30 days) and there are few options of treatment. Among carbapenemases, subtypes KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), NDM (New Delhi metalloβ-lactamase) and OXA (OXA-carbapenemase) are found in Rio Grande do Sul. The objective of the present study is to describe the cases of infection by carbapenemase-producing enterobacteriaceae (CPE) from subtypes OXA and NDM in a public hospital in Porto Alegre. **Methods:** This study was descriptive and used the data bank of the Hospital Infection Control Commission of the institution where the research took place. Data collection followed approval of a research ethics committee in April 2015. The sample consisted of confirmed cases of CPE, subtypes OXA and NDM, from January to December 2013. **Results:** Thirty-four cases of CPE were identified, with 22 of the OXA-48 subtype and 12 of the NDM subtype. Men were 77.3% of the infected population for the OXA-48 subtype and the colonization

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 7(2):79-84, 2017. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: SCHERER, Juliane de Souza; CALVETTI, Ricardo Andrade. Descrição de casos de Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases subtipos Oxa-48 e NDM em hospital público de Porto Alegre. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 2, maio 2017. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/6273/5961>>. Acesso em: 27 out. 2017. doi:<http://dx.doi.org/10.17058/reci.v7i2.6273>.



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

rate was higher (81.2%) than the infection index. Mortality reached 54.5% of the cases, with a predominance of infection by the bacterium *Klebsiella pneumoniae* (45.5%). Men were the most affected gender (58.4%) in the cases provoked by the NDM type too. *Enterobacter cloacae* was found in 83.3% of the isolates, with a mortality of 58.3%. **Conclusions:** The high mortality rate and the prevalence of colonization were relevant findings in the present study. Early detection of resistance mechanisms can contribute to restrain the dissemination of these infections. **Descriptors:** Microbial drug resistance. Infection control. Enterobacteriaceae.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La multirresistencia bacteriana inquieta a gestores y profesionales de salud a escala global. En este marco, la resistencia a los carbapenémicos en enterobacterias es particularmente preocupante por su alta mortalidad (40% a 50% en 30 días) y por las escasas opciones de tratamiento. Entre las carbapenemasas, los subtipos KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa) son encontradas en Rio Grande do Sul. Se objetivó en este estudio describir los casos de enterobacterias productoras de carbapenemasa (EPC) subtipos OXA y NDM en hospital público de Porto Alegre. **Métodos:** Investigación descriptiva, utilizando banco de datos de la Comisión de Control de Infección Hospitalaria del hospital estudiado. Datos recolectados luego de aprobación del Comité de Ética en Investigación, en abril de 2015. La muestra incluyó los casos confirmados de EPC subtipos OXA y NDM, de enero a diciembre de 2013. **Resultados:** Fueron identificados 34 casos de EPC, siendo 22 casos confirmados del subtipo OXA-48 y 12 casos del subtipo NDM. En el subtipo OXA-48, los hombres totalizaron 77,3% y la colonización superó en mucho a la infección, 81,2%; la mortalidad alcanzó al 54,5% de los casos, prevaleciendo el microorganismo *Klebsiella pneumoniae* (45,5%). Los hombres sumaron el 58,4% de casos de NDM, con predominio de colonizaciones (83,3%) en aislados de *Enterobacter cloacae*, cuya mortalidad alcanzó el 58,3%. **Conclusiones:** La elevada mortalidad y la prevalencia de colonizaciones fueron relevantes en esta investigación. Consecuentemente, la detección precoz de estos mecanismos de resistencia puede ayudar en la contención de su propagación.

Descriptorios: Farmacorresistencia microbiana. Control de infecciones. Enterobacteriaceae.

INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) constituem um problema de saúde pública mundial e preocupam profissionais e gestores quanto a sua prevenção e controle. Alguns microrganismos têm alta relevância no panorama das IRAS tanto no Brasil como em esfera mundial, dentre estes, destacam-se as Enterobactérias.^{1,2}

Os carbapenêmicos são considerados a primeira opção de tratamento para infecções graves provocadas por bactérias gram-negativas multirresistentes. A ampla utilização destas drogas propiciou o desenvolvimento de cepas resistentes a esta classe de antimicrobianos. Portanto, o cenário da multirresistência bacteriana agrava-se quando são relatadas taxas de mortalidade entre 40 e 50% para as Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases (EPC).^{1,3}

As carbapenemases apresentaram rápida disseminação após sua identificação e descrição iniciais, sendo que o subtipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) destacou-se entre 2001 e 2003, registro dos primeiros isolados.^{4,5} Sequencialmente, o subtipo OXA-48 (Oxa-carbapenemase) foi identificado em *K. pneumoniae* e *E. coli* na Europa e Oriente Médio. Descrito na Índia, seu maior reservatório, NDM (New Delhi Metallobetactamase) também se disseminou facilmente na mesma área.⁶

No Brasil, KPC foi encontrada em isolados de São Paulo, Recife, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul a partir de 2009, disseminando-se por todo país em 2010. Em relação à NDM e OXA-48, foram identificados na cidade de Porto Alegre em 2013.⁷ Estes subtipos estão associados a casos de infecção e colonização, ambos com desfechos clínicos desfavoráveis.⁴⁻⁶

Apesar do perfil hidrolítico das carbapenemases

ser variável, todas elas (principalmente KPC, OXA-48, IMP, VIM e NDM) hidrolisam além dos carbapenêmicos, outros betalactâmicos como cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos. Também apresentam resistência aos aminoglicosídeos e fluoroquinolonas.^{4,5}

A detecção destes casos desperta atenção em conter sua disseminação, pois os genes são facilmente transferíveis por plasmídeos no gênero das Enterobactérias. Compreender as características de cada subtipo de carbapenemase, seu comportamento e desfecho dos pacientes pode contribuir para a implementação de medidas de contenção.^{1,3} Desta maneira, este estudo tem como objetivo descrever os casos de EPC, subtipos OXA-48 e NDM em um hospital público de Porto Alegre.

MÉTODOS

Trata-se de pesquisa descritiva, utilizando o banco de dados virtual da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do hospital em estudo. A coleta de dados ocorreu após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Feevale e da instituição coparticipante, sob o número CAAE: 40606615.0.0000.5348, no mês de março de 2015.

A partir dos dados secundários da CCIH, a amostra englobou os casos confirmados de EPC subtipos OXA e NDM de janeiro a dezembro de 2013, em pacientes maiores de dezoito anos de um hospital público de Porto Alegre. Os critérios de classificação de EPC respeitaram as indicações da CCIH e da Anvisa contidas na Nota Técnica 01/2013 (nota técnica). A referida instituição realiza os seguintes testes moleculares (reação em cadeia polimerase – PCR)

as seguintes carbapenemases: KPC, GES, OXA-48-like, IMP, VIM e NDM. A partir do banco de dados da CCIH, as seguintes variáveis foram investigadas: infecção, colonização, desfecho, procedência, microrganismo, duração da internação (em dias), número de internações e unidade de internação. Os resultados foram organizados e tabulados no software Microsoft Excel®, analisados por estatística descritiva, distribuídos em frequência simples e absoluta e expostos em tabelas.

RESULTADOS

Foram identificados no período do estudo um total de 34 casos de EPC, dos quais 22 (65%) eram do subtipo OXA-48 e 12 (35%) do subtipo NDM. Destacam-se 83,4% dos casos de EPC do subtipo NDM cujos isolados representavam colonização, com ocorrência maior no sexo masculino. Novamente as colonizações sobressaíram-se, totalizando 81,8% de casos de EPC do subtipo OXA-48 e predominância no sexo masculino, com 68,1% dos casos em relação

aos 13,6% do público feminino (Tabela 1).

Quanto ao material biológico enviado para análise, os swabs retais concentram taxas superiores a 80% em ambos subtipos (Tabela 2). No subtipo NDM, o microrganismo *Enterobacter cloacae* foi isolado na totalidade dos swabs de vigilância. Considerando o subtipo OXA 48, há prevalência dos microrganismos *Enterobacter cloacae* 45,4% e *Klebsiella pneumoniae* 45,4% nos diversos sítios investigados.

O desfecho óbito foi verificado em 58,3% das internações onde o isolado era NDM, principalmente naquelas superiores a 31 dias (50%) de internação (Tabela 3). A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) registrou 50% das internações, com desfechos idênticos (25%) para óbito e alta.

Tratando-se do subtipo OXA-48, a taxa de mortalidade foi de 54,5% (Tabela 4). A UTI concentrou índices de óbitos de 22,7%. A distribuição dos casos com desfecho favorável foi mais variada em relação à unidade de internação dos pacientes, onde a cirurgia vascular recebeu 13,6% do total de 45,4% das altas nas internações.

Tabela 1. Distribuição por gênero para infecção e colonização por EPC subtipos NDM e OXA48 em hospital público de Porto Alegre/RS em 2013.

Gênero	Infecção/Colonização	Homens		Mulheres		Total	
		N	%	N	%	N	%
NDM	Colonização	6	50,0	4	33,4	10	83,4
	Infecção	1	8,3	1	8,3	2	16,6
OXA 48	Colonização	15	68,1	3	13,6	18	81,8
	Infecção	2	9,0	2	9,0	4	45,4

*NDM- New Delhi Metallobetactamase

Tabela 2. Distribuição por material biológico de EPC subtipos NDM e OXA48 em hospital público de Porto Alegre/RS em 2013.

Material biológico	Swab retal		Tendão		Partes Moles		Urina		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Microrganismos											
NDM	<i>Providencia rettgeri</i>	0	0,0	1	8,3	0	0,0	0	0,0	1	8,3
	<i>Enterobacter cloacae</i>	10	83,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10	83,4
	<i>Morganella morganii</i>	0	0,0	0	0,0	1	8,3	0	0,0	1	8,3
	Total	10	83,4	1	8,3	1	8,3	0	0,0	12	100,0
Microrganismos											
Material biológico	Swab retal		Líquido Abdominal		Aspirado Traqueal		Urina		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
OXA 48	<i>Enterobacter cloacae</i>	9	40,9	1	4,5	0	0,0	0	0,0	10	45,4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	31,8	1	4,5	1	4,5	1	4,5	10	45,4
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	4,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,5
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	4,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,5
	Total	18	81,8	2	9,0	1	4,5	1	4,5	22	100,0

Tabela 3. Distribuição e desfecho por microrganismo, tempo, quantidade e unidade de internação por EPC subtipo NDM em hospital público de Porto Alegre/RS em 2013.

Desfecho	Óbito		Alta		Total	
	N	%	N	%	N	%
Microrganismos						
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	50,0	4	33,4	10	83,4
<i>Providencia rettgeri</i>	0	0,0	1	8,3	1	8,3
<i>Morganella morganii</i>	1	8,3	0	0,0	1	8,3
Total	7	58,3	5	41,7	12	100,0
Tempo de internação						
Até 14 dias	0	0,0	2	16,7	2	16,7
15 a 30 dias	1	8,3	1	8,3	2	16,7
31 a 60 dias	2	16,6	2	16,7	4	33,3
Mais de 61 dias	4	33,3	0	0,0	4	33,3
Total	7	58,3	5	41,7	12	100,0
Unidade de internação						
Medicina interna	1	8,3	0	0,0	1	8,3
Pneumologia	2	16,7	0	0,0	2	16,7
UTI*	3	25,0	3	25,0	6	50,0
Cirurgia vascular	1	8,3	2	16,7	3	25,0
Total	7	58,3	5	41,7	12	100,0

Tabela 4. Distribuição e desfecho por microrganismo, tempo, quantidade e unidade de internação por EPC subtipo OXA48 em hospital público de Porto Alegre/RS em 2013.

Desfecho	Óbito		Alta		Total	
	N	%	N	%	N	%
Microrganismos						
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	22,7	5	22,7	10	45,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	27,2	4	18,1	10	45,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0,0	1	4,5	1	4,5
<i>Citrobacter freundii</i>	1	4,5	0	0,0	1	4,5
Total	12	54,5	10	45,3	22	100,0
Tempo de internação						
Até 14 dias	2	9,1	0	0,00	2	9,1
15 a 30 dias	4	18,2	2	9,1	6	27,3
31 a 60 dias	2	9,1	8	36,3	10	45,4
Mais de 61 dias	4	18,1	0	0,00	4	18,1
Total	12	54,5	10	45,4	22	100,0
Unidade de internação						
Cardiologia	0	0,0	1	4,5	1	4,5
Cirurgia	0	0,0	1	4,5	1	4,5
Emergência clínica	0	0,0	1	4,5	1	4,5
Infectologia	0	0,0	1	4,5	1	4,5
Medicina interna	1	4,5	0	0,00	1	4,5
Oncologia	3	13,6	2	9,1	5	22,7
Proctologia	2	9,1	0	0,00	2	9,1
UTI*	5	22,7	1	4,5	6	27,2
Cirurgia vascular	1	4,5	3	13,6	4	18,1
Total	12	58,3	10	41,7	22	100,0

DISCUSSÃO

Realizado somente com pacientes colonizados por KPC, um estudo de Porto Alegre divulgou que 56% de seus pacientes evoluíram ao óbito.⁵ Corroborando os achados deste estudo, cuja mortalidade superou 80% para ambos subtipos nos pacientes colonizados. Outro estudo, na mesma cidade, investigando EPC em hospitais terciários, ressalta que a maioria dos resultados foi proveniente de *swabs* de vigilância, reforçando a relevância das colonizações por EPC no ambiente hospitalar.⁷ Estas estratégias em conjunto com as medidas de bloqueio epidemiológicas são essenciais para a contenção da disseminação de EPC. Todos os esforços da equipe de saúde quanto ao cuidado da infecção relacionada à saúde devem ser reforçados e realizadas capacitações nas equipes.⁵⁻⁹

Quanto aos microrganismos envolvidos, estudos na Europa revelam maior incidência e casos de OXA 48 em microrganismos como *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae*, demonstrando semelhança ao estudo em questão. Estudo realizado no Reino Unido alerta para uma dispersão e diversidade de *Enterobacteriaceae* OXA-48, principalmente *Klebsiella pneumoniae*, provavelmente devido à proximidade das regiões do mediterrâneo e noroeste-africanas. Uma vez que essas bactérias são comuns no meio hospitalar e atuam como reservatório para diversos tipos de resistências.^{10,11} Para o subtipo NDM, chamam atenção os isolados na comunidade, principalmente na Índia, onde a água é o maior reservatório.⁹

Estes patógenos comuns no ambiente hospitalar têm grande predisposição de mutação para EPC, subtipos KPC, OXA e NDM, levando a um tempo maior de internação, complicações clínicas e desfecho desfavorável.^{12,13} Internações prolongadas em UTI são situações comuns aos pacientes cuja evolução foi o óbito. Estudos nacionais conduzidos em hospitais universitários confirmam maiores índices de mortalidade junto aos pacientes mais graves.^{5,14}

Nota-se que ambos os subtipos analisados (OXA 48 e NDM) apresentam semelhança em seus desfechos e pressão de colonização, pois a taxa de colonização foi 81,82% OXA e 83,34% NDM; os óbitos 54,55% e 58,33%, respectivamente. Estudos internacionais demonstram alto índice de mortalidade envolvendo os pacientes colonizados ou infectados por EPC.^{6,13,15} A proporção de pacientes colonizados que desenvolvem infecção está relacionada à exposição aos fatores de risco e às características basais dos pacientes e virulência do microrganismo, sendo que são estimadas de 10 a 30% de infecções nestes pacientes.^{12,13}

Um estudo de revisão europeu evidencia taxas entre 10 e 70% de mortalidade em casos de infecção por EPC, sendo em torno de 53% na UTI.¹² As taxas de mortalidade neste estudo superam, em alguns momentos, aquelas referenciadas na literatura. Chama atenção a representatividade dos casos de colonização, acima de 80%, valorizando as culturas de vigilância no contexto da investigação de carbapenemases.^{7,8}

As bactérias produtoras de carbapenemase estão cada vez mais prevalentes nas instituições de saúde, seja em casos de infecção como de colonização. A partir da

descrição dos casos de EPC, é possível traçar estratégias de monitoramento e contenção dos mecanismos de resistência. Portanto, reconhecer os pacientes portadores de EPC precocemente pode contribuir para a prevenção da disseminação da multirresistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica N°01/2013. Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. [internet] 2013 [citado 2015 mai 5]. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/upload/1369161512_NOTA%20TEC%2001-2013%20ANVISA.pdf
2. Garcia LM, César ICO, Braga CA, et al. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias multidrogaresistentes em um hospital do norte de Minas Gerais. *Rev Epidemiol Control Infect* 2013;3(2): 45-49. doi: 10.17058/reci.v3i2.3235
3. Martins AF, Prates CG, Lopes FS, et al. Manual de Controle e Monitoramento de Microrganismos Multirresistentes. *J Infect Control* 2013;2(4):153-175.
4. Nordmann P, Cornaglia G. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action! *Clin Microbiol and Infect* 2012;18(5):411-12. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03795.x
5. Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, et al. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. *Clin Biomed Res* 2015;35(1):20-26. doi: 10.4322/2357-9730.51134
6. Dortet L, Poirel L, Al Yaquobi F, et al. NDM-1, OXA-48 and OXA-181 carbapenemase producing Enterobacteriaceae in Sultanate of Oman. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(5):144-48. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03796.x
7. Pinto FM, Simas DM, Baldin CP, et al. Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. *Clin Biomed Res* 2014;34(1):47-52.
8. Rozales FV, Ribeiro VB, Magagnin CM, et al. Emergence of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in Porto Alegre, Brazil. *Int J Infect Dis* 2014;25:79-81. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.005
9. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, et al. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol and Infect* 2012;18(5):439-48. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x
10. Dimou V, Dhanji H, Pike R, et al. Characterization of Enterobacteriaceae producing OXA-48-like carbapenemases in the UK. *J Antimicrobial Chemother* 2012;67(7):1660-5. doi: 10.1093/jac/dks124
11. Tenover FC, Canton R, Kop J, et al. Detection of Colonization by Carbapenemase-Producing GramNegative Bacilli in Patients by Use of the Xpert MDRO Assay. *J Clin Microbiol* 2013;51(11):3780-3787. doi: 10.1128/JCM.01092-13
12. Pardo JRP, Villar SS, Ramos JC, et al. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2014;32(4):41-8. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70173-9
13. Haverkate M, Dautzenberg MJ, Ossewaarde TJM, et al.

- Within-host and population transmission of blaOXA-48 in *K. pneumoniae* and *E. coli*. PLoS ONE 2015;10(10). doi: 10.1371/journal.pone.0140960
14. Oliveira ABF, Dias OM, Mello MM, et al. Fatores associados à maior mortalidade e tempo de internação prolongado em uma unidade de terapia intensiva de adultos. Rev Bras Ter Intensiva 2010;22(3):250-256. doi: 10.1590/S0103-507X2010000300006
15. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. J Intern Med 2015;277(5):501-12. doi: 10.1111/joim.1234