

Dr. Veres Gábor gyermekgyógyász-professzor emlékére

# Élelmiszer eredetű bakteriális megbetegedések patogenezise, klinikai jellegzetességei, diagnosztikája és kezelése\*

Müller Katalin Eszter dr.<sup>1</sup> ■ Rozgonyi Ferenc dr.<sup>2</sup><sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Debrecen<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Az élelmiszer-eredetű megbetegedések igen gyakoriak, bár pontos adatok nem állnak rendelkezésre, mivel az enyhe, gyorsan múló gastrointestinalis tünetekkel a betegek nem fordulnak orvoshoz, vagy nem történik diagnosztikus vizsgálat. Az amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ (CDC) adatai szerint az USA-ban évente 6 lakosból 1 esik át élelmiszer okozta tünetekre. Az ételintoxikációk során a baktérium által termelt toxinok okozzák a tüneteket, közülük a leggyakoribb a *Clostridium perfringens*, a *Staphylococcus aureus* és a *Bacillus cereus* okozta, élelmiszer-eredetű intoxikáció. A nem megfelelően tárolt vagy hőkezelt élelmiszerekben – beleértve a *S. aureus* által szennyezett anyatejet – ezen baktériumok életképesek maradnak, elszaporodnak, és toxint termelhetnek, illetve toxinjaik megőrzik megbetegítőképességüket. Az étel elfogyasztása után 3–12 órával hányást, hasmenést okoznak. A tünetek többnyire 24 órán belül megszűnnek. A *Clostridium botulinum* súlyos neurológiai tünetei miatt emelkedik ki a többi toxikoinfekció sorából. *C. botulinum* okozta tünetekre felnőtteknél házi készítésű konzervek és húskészítmények elfogyasztása után jelentkező gastrointestinalis vagy neurológiai tünetek esetén kell gondolnunk. A *Clostridioides difficile* szintén a toxinjai révén okoz súlyos, életveszélyes megbetegedést, továbbá az esetek 20–30%-ában számolnunk kell az infekció relapsusával. Növekvő gyakorisága miatt ismernünk érdemes a laboratóriumi és klinikai diagnosztika részleteit és a legmodernebb kezelési lehetőségeket, úgymint megfelelő mintavétel, mintatárolás és -szállítás, tenyésztés, toxinkimutató, helyes tüneti kezelés, antibiotikumkombinációk, széklettranszplantáció és monoklonális-antitest-kezelés.

Orv Hetil. 2020; 161(48): 2019–2028.

**Kulcsszavak:** ételmérgezés, *S. aureus*, *B. cereus*, *C. perfringens*, *C. difficile*, botulizmus, patogenezis, klinikai megjelenés, baktérium- és toxinkimutató

## Pathogenesis, clinical characteristics, diagnostics and treatment of bacterial foodborne diseases

Foodborne diseases are quite common, however, accurate data are not available because patients do not visit doctors with mild, rapidly resolving symptoms and diagnostic tests are not performed. The Centers of Disease Control and Prevention (CDC) estimates that, in the USA, 1 in 6 citizens gets food poisoning yearly. Symptoms of intoxication are due to the toxins produced by bacteria, mostly by *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus*. These bacteria can survive in not properly stored or heated food, including *S. aureus* contaminated breastmilk. They can multiply and produce toxins causing intoxications. The gastrointestinal symptoms start 3–12 hours after consumption of the contaminated food and resolve in 24 hours. *Clostridium botulinum* causes severe neurological

\*A Semmelweis Egyetem, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet akkreditált továbbképző tanfolyamán – Mikrobiológiai gyorsdiagnosztika előadássorozat X. – 2018. május 25-én elhangzott „A tápcsatorna gombás és bakteriális fertőzéseinek klinikuma, mikrobiológiai gyorsdiagnosztikája és célzott antimikrobás kezelése-2” című előadás alapján készült összefoglaló dolgozat.

symptoms that should be suspected after consumption of home-made cans, smoked hams and sausages. The disease caused by *Clostridioidea difficile* is not a foodborne one, but *C. difficile* causes severe infection *via* its toxins. Another problem is that *C. difficile* infection recurs in 20–30% of cases. Due to the increasing incidence of foodborne diseases, it is worth to learn the precise clinical and laboratory diagnostic algorithms including sampling, storage and transportation of samples, cultivation of bacteria and differential diagnosis of these diseases, furthermore the most up-to-date symptomatic and causative treatment options like antibiotic combinations, stool transplantation and monoclonal antibodies.

**Keywords:** foodborne disease, *S. aureus*, *B. cereus*, *C. perfringens*, *C. difficile*, botulismus, pathogenesis, clinical features, causative and differential diagnosis

Müller KE, Rozgonyi F. [Pathogenesis, clinical characteristics, diagnostics and treatment of bacterial foodborne diseases]. *Orv Hetil.* 2020; 161(48): 2019–2028.

(Beérkezett: 2020. április 17.; elfogadva: 2020. június 13.)

### Rövidítések

ABE-antitoxin = a *C. botulinum* A-, B- és E-toxinjának antitoxinja; ADP = (adenosine diphosphate) adenosin-difoszfát; *agr* = accessory gene regulator; CDC = (Centers of Disease Control and Prevention) Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ (USA); CDI = *C. difficile* infekció; CDT = *C. difficile* bináris toxin; CH1 = CPE (*C. perfringens* enterotoxin) hexamer-1; CMV = cytomegalovírus; CPE = *C. perfringens* enterotoxin; EFSA = (European Food Safety Agency) Európai Élelmiszer-biztonsági Ügynökség; EIA = enzim-immunoassay; ELFA = (enzyme-linked immunoassay) enzimhez kapcsolt immunoassay; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunsorbens-vizsgálat; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az USA Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; GDH = glutamát-dehidrogenáz; HAV = hepatitis A-vírus; IC = (immunochromatography) immunokromatográfia; IDSA = (Infectious Disease Society of America) Amerikai Fertőző Betegség Társaság; MALDI-TOF MS = (matrix-assisted laser desorption/ionization–time-of-flight mass spectrometry) mátrixasszisztált lézer deszorpció/ ionizációs, a repülési idő mérésén alapuló tömegspektrometria; MHCII = (major histocompatibility complex II) fő hisztokompatibilitási komplex-II; NanI szialidáz = N-acetil-neuraminsav szialidáz-I; NAP1 = North American pulsed-field type 1 pulstypet; NÉBIH = Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal; NetB = necroticus enteritis B-toxin; PlcR = foszfolipáz C-receptor; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; rDNS = riboszomális ribonukleinsav kódoló dezoxiribonukleinsav; REA = restrikciós endonukleáz-analízis; *rot* = repressor of toxins; RT-PCR = (real-time polymerase chain reaction) valós idejű polimeráz-lánreakció; *sae* = *S. aureus* exoprotein expresszió; *sar* = staphylococcal accessory regulator; SASP4 = small acid soluble protein-4; SCCmec = staphylococcal cassette chromosome mec; SE = staphylococcus enterotoxin; SEA = staphylococcus enterotoxin-A; SEB = staphylococcus enterotoxin-B; SED = staphylococcus enterotoxin-D; SEI = staphylococcus enterotoxin-like; *spa* = *S. aureus*-specifik staphylococcal protein-A; TCR = (T-cell receptor) T-sejt-receptor; TSST = toxikus sokk szindróma toxin; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az élelmiszer-eredetű megbetegedések a leggyakoribb morbiditási tényezők közé tartoznak az USA-ban és feltehetően máshol is. Gyakran azonban nem derül ki, hogy a betegség ételeredetű, vagy felmerülő gyanú esetén nem történik laboratóriumi diagnózis és bejelentés. A diagnosztika rendszerint azért sem történik meg, mert a tenyésztés időigényes, körülményes, a tünetek pedig régen elmúlnak a mikrobiológiai eredmény megérkezése előtt. Az egyre inkább elérhető gyorsesztek (culture-independent diagnostic test) előrelépést hozhatnak, hiszen gyors, kényelmes diagnosztika segítségével ezen megbetegedések kórokozói könnyebben azonosíthatók [1].

A mindennapokban nem pontosan használt ételmérgezés kifejezés valójában több különböző mechanizmusú, élelmiszer okozta megbetegedés összefoglaló elnevezése. Élelmiszer-eredetű megbetegedésen értünk bármilyen olyan kórállapotot, mely baktériumokkal és/ vagy toxinjaikkal, parazitákkal, vírusokkal vagy vegyi anyaggal szennyezett étel vagy víz fogyasztását követően alakul ki. Az élelmiszer okozta tünetek hátterében álló leggyakoribb kórokozók: *norovírus*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* és *Campylobacter* speciestek, *Staphylococcus aureus*.

Az élelmiszer okozta megbetegedések az alábbiak szerint csoportosíthatók:

1) *Élelmiszer-eredetű fertőzések:* A kórokozó az élelmiszerben található, az elfogyasztást követően a gastrointestinalis rendszerben kezd osztódni, majd ezt követően okoz tüneteket: például *HAV*, *Salmonella* és *Campylobacter* speciestek. Ezen fertőzések lappangási ideje hosszabb, mint a következő két csoporté.

2) *Élelmiszer-intoxikáció (ételmérgezés):* A kórokozó az élelmiszerben szaporodik, toxint termel, és az elfogyasztást követően a toxin okozza a tüneteket, például *Clostridium botulinum*, *S. aureus*. Ezen esetekben a lappangási idő néhány óra.

3) *Toxikoinfekció:* Intakt immunrendszerű szervezetben noninvaszív baktériumok, melyek a gastrointestinalis traktusban szaporodnak, és toxint termelnek. A tünete-

ket a toxin okozza: például *E. coli*. A lappangási idő rövidebb, mint élelmiszer-eredetű fertőzés esetén, de hosszabb, mint élelmiszer-intoxikáció esetén.

## Az élelmiszer-eredetű megbetegedések gyakorisága, forrásai

Az élelmiszer-eredetű megbetegedések gyakorisága nehezen határozható meg, mivel gyakran nem ismerik fel és nem jelentik be őket, illetve nem igazolhatók mikrobiológiai módszerekkel. Becslések szerint az USA-ban évente 6-ból 1 személy esik át élelmiszer okozta megbetegedésen, mintegy 130 000 esetben kerül sor kórházi ellátásra, és 3000-en halnak meg élelmiszer-eredetű megbetegedés kapcsán [2]. A WHO felmérése szerint Európában 2010-ben több mint 23 millió személy esett át élelmiszer-eredetű megbetegedésen, és 4654-en haltak meg ennek következtében. Ezen kórképek a nagyságrendjükben adódóan nemcsak egészségügyi, hanem gazdasági szempontból is komoly terhet jelentenek. Az élelmiszer-biztonság kérdése a globalizációval és a klímaváltozással párhuzamosan még nagyobb jelentőséget kap. Hazánkban a NÉBIH adatai szerint 2008 és 2017 között az élelmiszerlánc (kistermelő, élelmiszeripar, élelmiszer-kereskedelem, közétkeztetés, vendéglátás) érintettségével kapcsolatos események csökkentek; 2017-ben 50 gyanús eset közül 28-nál volt igazolható élelmiszer-eredet, ami 1301 személyt érintett, közülük 57 beteg került kórházba [3].

Az amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ (CDC) 2013-ban megjelent elemzése szerint az élelmiszer-eredetű megbetegedések hátterében a leggyakrabban a zöld leveles zöldségek állnak (22%), elsősorban *norovírus*- és *E. coli* O157 infekciókkal. A főként *norovirus*sal, *Campylobacter*rel kontaminált tejtermékek a második helyezettek (14%). A halálos kimenetelű élelmiszer-eredetű megbetegedések hátterében a leggyakrabban a szárnyasok okozta *Listeria*- és *Salmonella*-infekciók állnak [4].

Az élelmiszer okozta megbetegedések 97%-át a CDC adatai alapján a nem megfelelően kezelt élelmiszerek okozzák: az esetek 79%-ában a kereskedelmi forgalomban vagy intézményi közétkeztetésben történnek ilyen hibák [2]. Az élelmiszer-eredetű megbetegedések leggyakoribb okai közé tartozik a nem megfelelő tárolási hőmérséklet, az étel elkészítésében részt vevők infekciója, a nem megfelelő hőkezelés (sütés, főzés), illetve hogy a nyers, szennyezett étel keveredik (direkt/indirekt módon) a már kész étellel.

## A patomechanizmus alapján három alapvető formát különíthetünk el:

1) *Nem gyulladásozó hasmenés* esetén az enterotoxinok secretorosa hasmenést okoznak, invázió nélkül. A legjellegzetesebb tünet a profúz hasmenés mellett az exsiccó-

sis. Az ilyen fertőzések klasszikus példája a *Vibrio cholerae*, de a *Bacillus cereus*, a *S. aureus* és a *rotavírus* is hasonló mechanizmussal okoz megbetegedést.

2) *Gyulladásozó jellegű hasmenés* esetén a kórokozó citotoxinja károsítja a nyálkahártyát, s ez teszi lehetővé a kórokozó invázióját, mely így szisztémás tüneteket is okozhat. Jellegzetes tünete: véres-nyálkás széklettel járó hasmenés, láz, levertség előfordul, dehidráció nem jellemző. Ilyen jellegű fertőzést okoz például a *Yersinia enterocolitica* és a *Clostridioides difficile*.

3) Előfordul, hogy az intoxikáció során *idegrendszerható toxin* kerül a szervezetbe. Kevésbé ismert, hogy a *B. cereus* és a *S. aureus* toxinjai a központi idegrendszeren keresztül okoznak hányást, jól ismert tankönyvi példa azonban a *C. botulinum* kiváltotta petyhüdt bénulás.

## Bakteriális eredetű élelmiszer-intoxikáció

A bakteriális eredetű intoxikációk jellegzetesen az élelmiszer elfogyasztását követően 3–24 órával okoznak gastrointestinalis tüneteket – hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés –, melyekhez fejfájás, gyengeség társulhat. Láz, kiütések, légúti tünetek nem jellemzőek. A bakteriális eredetű intoxikáció leggyakoribb kórokozói a *B. cereus*, a *S. aureus* és a *C. perfringens* [5]. A következőkben ezeket tekintjük át részletesen.

### *Bacillus cereus*

A *B. cereus* egy Gram-pozitív, fakultatív anaerob baktérium, mely előfordulását tekintve ubiquitáer, megtalálható a levegőben, a talajban, az élővizekben. A *B. cereus* jellemzően nem megfelelően tárolt vagy hőkezelt élelmiszerek elfogyasztását követően okoz tüneteket [5]. Az élelmiszerek közül gyakori forrás a rizs, a zöldségek és a tej. Jellemzően tömegétkeztetésben fordul elő *B. cereus* okozta intoxikáció. Mintegy  $10^{5-8}$  baktérium elfogyasztása okoz tüneteket [6, 7].

A *B. cereus*nak számos toxinja ismert: az emetikus hatású cereulid mellett az élelmiszer-eredetű betegség létrejöttében öt enterotoxinjának (hemolizín-BL, nonhemolizikus enterotoxin, enterotoxin-T, enterotoxin-FM és citotoxin-K) van kiemelt szerepe [8]. Továbbá a *B. cereus* virulenciafaktorai között tartunk számon foszfolipázokat, szfingomielinázokat, hemolizineket, metallopeptidázokat. Ezen virulenciafaktorok a PlcR regulációja alatt állnak, de a toxinexpresszió szabályozásában egyéb tényezők is szerepet játszanak [9]. A PlcR része a *B. cereus* kvórumérzékelő rendszerének, amely a virulenciafaktorok szabályozásának főregulátora [10].

A *B. cereus* toxinjai kétféle mechanizmussal okozhatnak gastrointestinalis tüneteket. A hőlabilis enterotoxinokat az élelmiszer elfogyasztását követően a szervezetben osztdódó *B. cereus* termeli, így az elfogyasztást követő 8–16 órával később okoznak hasmenést. Ezzel szemben a hőstabil, emetikus hatású toxin (cereulid) már az elfogyasztott élelmiszerből kimutatható, az elfogyasztást kö-

vetően 3–6 órával okoz profúz hányást, hasfájást. A cereulid a *nervus vagus* afferenseinek szerotonerg stimulációján keresztül vált ki hányást [6, 7].

A *B. cereus* nemcsak gastrointestinalis tüneteket okoz, hanem szisztémás és lokális fertőzések kórokozójaként is jegyzik. Ép immunrendszerű egyénekben is írtak le *B. cereus* okozta, nem gastrointestinalis tüneteket, de invazív fertőzések a leginkább immunszupprimáltakban alakulnak ki – koraszülötteknél, intravénás drogfogyasztóknál, tartósan viselt invazív orvosi eszközök (centrális vénás kanül, Ommaya-reservoir) esetén. A *B. cereus* okozta infekció megnyilvánulhat fulmináns bacteraemia, központi idegrendszeri fertőzés (meningitis, abscessus), endophthalmitis, pneumonia, gázgangréna jellegű bőrfertőzés formájában is. A leggyakrabban malignus hematológiai betegségben szenvedőknél találkozunk a *B. cereus* bacteraemia szövődményeként központi idegrendszeri fertőzéssel, melyre a kemoterápia okozta neutropenia, a nyálkahártya-barrier károsodása, az invazív eszközök (centrális vénás kanül) jelentenek kockázati tényezőt [11, 12]. A *B. cereus* szempontjából kiemelten veszélyezett betegcsoport a koraszülött populáció. Ubiquitaer kórokozóként a *B. cereus* megjelenhet a kórházi eszközökön, berendezéseken, így a neonatológiai centrumokban is jelen lehet, ahol az újszülötteknél, koraszülötteknél nosocomialis infekciót – bacteraemiát, központi idegrendszeri fertőzést – okozhat [13].

A *B. cereus* és toxinjainak kimutatására alkalmazható PCR és RT-PCR a hagyományos tenyésztés mellett. Az élelmiszer-eredetű járványok bizonyítása során a pulzáltatott mezejű gélelektroforézis terjedt el először, de a multiplex PCR-technika vált az elmúlt években az „arany standard” eljárásá a gyorsasága, a differenciáldiagnosztikában betöltött szerepe miatt [14].

A *B. cereus* okozta, élelmiszer-eredetű megbetegedések nem igényelnek a tüneti kezelés mellett egyéb terápiát, az invazív fertőzések esetén azonban antibiotikumkezelés is szükséges. A béta-laktám-antibiotikumokkal szembeni rezisztencia miatt a célzott antibiotikumkezelés során kitenyésztett kórokozó antibiotikumkezelésére antibiogram nélkül az irodalmi adatok alapján a vankomicin, a klindamicin, a kinolonok, az imipenemek jöhetnek szóba [15].

### *Staphylococcus aureus*

Az élelmiszer-eredetű megbetegedések egyik leggyakoribb kórokozója az USA-ban és feltehetően máshol is, de igen kevés megfelelő adat áll rendelkezésre. Az EFSA 2017-es jelentése szerint az élelmiszer-eredetű megbetegedések 8%-át a *S. aureus* enterotoxinjai (SE) okozták [16].

Forrásai az enterotoxint termelő *S. aureus*szal szennyezett tehéntőgy, fejőgép vagy a tejfeldolgozó személy keze vagy a tejfeldolgozásra használt eszköz, ha nincs kellően fertőtlenítve; ritkán a szoptató anya emlője. Terjesztői a nem megfelelően hűtött húsok, tej, tejtermé-

kek, cukrászati termékek, majonéz és pékáruk lehetnek, melyekben tárolás alatt elszaporodik a *S. aureus*, és toxinjait kiválasztja az ételbe [5].

A Gram-pozitív coccusok közé tartozó *S. aureus*nak mintegy 20-féle enterotoxinja (A–U) ismert, melyeket emetikus hatású SE-ként és nem emetikus hatású SEI-ként csoportosítanak [17]. Az egyes enterotoxinok szekvenciája igen hasonló, például az enterotoxin-A, enterotoxin-D és enterotoxin-E szekvenciái 53–81%-ban megegyeznek, míg az enterotoxin-B és -C 50–66%-ban homológok [18]. Közülük az egyik legismertebb az enterotoxin-B, mely 100 °C-on percekig stabil, hűtve akár egy éven át is stabil, ellenálló a tripszinnel és a kimotripszinnel szemben.

A *S. aureus* enterotoxinjai közül több (például G-, I-enterotoxinok) ún. szuperantigén, melyek toxikusokszindrómát is kiválthatnak az enterális tünetek mellett. A *S. aureus* enterotoxinjai a T-sejtek egy meghatározott csoportjával lépnek interakcióba, és aktiválják azokat. A *S. aureus* szuperantigénjei nagy affinitással kapcsolódnak az MHCII-höz. Interakcióba lépve a TCR V $\beta$ -láncával elindítják a proinflammatorikus jelátviteli útvonalakat. Az egyes szuperantigének az MHCII más-más alléljeivel kapcsolódnak. A szervezetnek az enterotoxinok vagy a TSST1 által indukált, kórosan intenzív immunválasza súlyos állapotot, letális sokkot válthat ki. Az enterotoxinok mellett a *S. aureus*nak számos egyéb virulenciafaktora ismert: adhezinek, kollagenázok, koagulázok, hemolizinek és leukocidinek [18]. Ezek azonban a gastrointestinalis tünetek és a toxikus sokk okozásában nem vesznek részt.

Az enterotoxinok génjei a kromoszómán, patogenitási szigeteken csoportosan, illetve plazmidokon (SEB, SED), valamint bakteriofágokon (SEA) található meg. A toxinok expresszióját attól függően, hogy a gén milyen genetikai elemen helyezkedik el, különböző mechanizmusok szabályozzák [19]. A SE kifejeződése több szabályozó kör hatása alatt áll a *se*-gén promoter régiói mellett: „accessory gene regulator” (*agr*); „staphylococcal accessory regulator” (*sar*); repressor of toxins” (*rot*); és „*S. aureus* exoprotein expresszió” (*sae*) [19]. Közülük a legjelentősebb a kvórumészlelő *agr*-rendszer. A szabályozómechanizmusokat a külső környezet is befolyásolja, például az élelmiszer só-, glükózkoncentrációja, pH-ja.

Az enterotoxinok kimutatása többféle módszerrel történhet – immunológiai, molekuláris biológiai, bioassay-technikákkal. A PCR- és az RT-PCR-technikával igazolható az élelmiszerben a toxintermelő törzs jelenléte. Az EIA és az ELFA a leggyakrabban alkalmazott immunológiai módszerek az enterotoxinok kimutatására. Számos genetikai tipizálómódszer alkalmazható a *S. aureus* genetikai meghatározása során: multilocusú szekvenciátipizálás, *spa*-tipizálás, SCC*mec*-tipizálás és a pulzáltatott mezejű gélelektroforézis. Ezek a módszerek segíthetnek a kontamináció eredetének és az izolált törzsek összetartozásának feltárásában, különösen kombinációban alkalmazva őket [20]. Ilyen módszerekkel és a hozzájuk értő

szakszemélyzettel a rutinlaboratóriumok közül csak néhány rendelkezik.

A *S. aureus* enterotoxint tartalmazó étel elfogyasztása után először izomfájdalom, gyengeség, fejfájás a tünet. Ezt követően jelentkezik a hányás [21], hasfájás, de a *B. cereus* emetikus toxinjához hasonlóan ritkán okoz hasmenést. Lényeges azonban, hogy nem menstruációs toxikusokk-szindróma hátterében is állhat a *S. aureus* által termelt TSST okozta intoxikáció. Érdekes, hogy a TSST-t a könnyen aerolizálható tulajdonsága és stabilitása miatt a CDC potenciális biológiai fegyverként tartja számon. Belélegezve nagy dózisban többszervi elégtelenséget, sokkot okozhat [22, 23].

A *S. aureus* mellett néhány koaguláznegatív *Staphylococcus* törzsről is igazolódott, hogy képesek enterotoxinok és a TSST1 expressziójára. Ezek a törzsek általában jelen vannak az élelmiszerekben, sőt az élelmiszeriparban a fermentációs folyamatokban gyakran fel is használják őket, például sajtok indítókulturájában [24]. Élelmiszer okozta megbetegedések kapcsán igazolható volt enterotoxin-termelő koaguláznegatív *Staphylococcus* törzsek jelenléte a bevizsgált élelmiszerekben is [25]. Továbbá, horizontális géntranszfer útján képesek lehetnek újabb virulenciafaktorokat felvenni, így áttételes szerepük is lehet az élelmiszer-eredetű megbetegedésekben. Régi és a meticillinrezisztenciával kezdetben közvetlen kapcsolatba hozott megfigyelés, hogy a meticillinrezisztens *S. aureus* törzsek is képesek enterotoxin-termelésre, s ez legújabban bizonyítottnak látszik; bár az élelmiszer-eredetű megbetegedések kiváltásában a szerepük kérdéses, mindenképpen népegészségügyi kockázatot jelent e törzsek előfordulása az élelmiszerekben [26].

### *Clostridium perfringens*

Jól ismert a gázgangréna kórokozójaként, de ennél gyakrabban találkozunk vele élelmiszer okozta megbetegedés formájában. Az USA-ban a második leggyakoribb oka a bakteriális eredetű, élelmiszer okozta megbetegedéseknek, közvetlenül a *Salmonella* speciestek után, bár viszonylag ritkán derül fény a tünetek hátterére, mert a tünetek enyhék, ezért a kiváltó ok vizsgálata sem történik meg rutinszerűen [2]. A *C. perfringens* okozta, élelmiszer-eredetű megbetegedések rendszerint nagy esetszámúak [27]. Spórái életképesek maradnak a szokásos főzési hőmérsékleten [5]. Rendszerint húsfélék, elsősorban szárnyasok elfogyasztását követően 10–12 órával később hasfájást, profúz hasmenést okoz; hányás, láz nem jellemző [28].

Az obligát anaerob, Gram-pozitív, spóráképző pálcák közé tartozó *C. perfringens* törzsek a termelt toxinok tipizálása (alfa-, béta-, epsilon és iota-toxin, CPE és NetB) alapján hét alcsoportba sorolhatók (A–G) [27].

A *C. perfringens* F-típusa (korábban A-típusa) okozhat élelmiszer-eredetű és nem élelmiszer-eredetű gastrointestinalis megbetegedést. A tüneteket a CPE-toxin

idézi elő, amely vagy a kromoszóma *cpe*-génjén, vagy egy plazmidon kódolódik [29]. A *cpe*-gént a C-, a D- és az E-törzs is kódolja [27]. Az élelmiszer eredetű megbetegedéseket többnyire a kromoszómán kódolt, míg a nem élelmiszer-eredetűeket jellemzően a plazmidon kódolt CPE-toxin váltja ki. A CPE-szintézis sporulatio közben történik, vegetatív alakokban nem. A sejt nem szecernálja a toxinokat, hanem a sporulatio utolsó fázisában az anyasejt lízise során szabadulnak fel a toxinok [29]. A toxintermelést így többek között a sporulatiót szabályozó gének szabályozzák (kvórumérzékelő rendszer, virX). Az F-törzs okozta, élelmiszer-eredetű megbetegedések magas prevalenciája többek között arra vezethető vissza, hogy gyakran fordul elő élelmiszerekben, gyorsan szaporodik, és spórái igen ellenállóak a hőmérséklettel, tartósítószerrel szemben. Az F-törzs kiemelkedő ellenálló képességét – a többi törzssel összehasonlítva – a SASP4 variáns fehérjének tulajdonítják [27].

A CPE az epithelialis sejtek „tight junction”-jainak felépítésében fontos kladinokhoz kötődik. Az így létrejött komplex oligomerizációjával jön létre a CHI-komplex, amely pórust hoz létre a sejt membránján. A kialakult póruson keresztül gyors ion ki-be áramlás detektálható. A beáramló kalcium aktiválja a kalpain, kalmomodulint, és sejthalált okoz. Érdekes módon a folyamat során a kladinokat nem expresszáló, így CPE-re nem fogékony sejtek pusztulása is detektálható. Feltehetően a CPE-érzékeny sejtek apoptózisa során felszabaduló szerin-proteázok okozzák e nem fogékony sejtek pusztulását [27].

A nem élelmiszer-eredetű gastrointestinalis megbetegedések – antibiotikumasszociált hasmenés, sporadikus hasmenés – során a betegek béltraktusát kolonizálja az F-törzs. Ezek a megbetegedések hosszabb ideig elhúzódhatnak (akár hetekig tartanak), és súlyosabbak, mint az élelmiszer eredetű megbetegedések. Ezen *C. perfringens* F-törzsek jobb adherenciaképessége egy szialidáz-nak (NanI) tulajdonítható. Gyakorlatilag minden CPE-asszociált, nem élelmiszer-eredetű gastrointestinalis betegség esetén a *cpe*-gén plazmidon található. Ez teszi lehetővé, hogy a gén átkerüljön a normálbélflórát alkotó *C. perfringens* törzsekbe is. Így okozhat a *C. perfringens* F-törzse kis csíraszámú történő fertőzés esetén is megbetegedést [27].

A laboratóriumok kulcsfontosságúak az F-típus okozta, élelmiszer-eredetű megbetegedések feltárásában. A CPE-toxin szerológiai kimutatása a betegek székletmintáiban a legmegbízhatóbb módszer az élelmiszer okozta megbetegedés kimutatására. A másik megbízható módszer az elfogyasztott élelmiszerből vagy székletmintából a *cpe*-pozitív *C. perfringens* törzs jelenlétének igazolása PCR-rel [27]. A kontaminált étel elfogyasztását követően a *C. perfringens* a gyomorsav hatására elpusztul. Ha a kontamináció magas csíraszámú (*i.e.*,  $>10^6$ – $10^7$  vegetatív sejt/gramm étel), akkor néhány baktérium eljut a vékonybélbe, ahol osztódásnak indul. Ezt követően ismer-

retlen trigger tényezők hatására (gyomorsav, epesavak) *in vivo* sporulatio indul meg, és ezzel párhuzamosan indul meg a CPE-produkció. A CPE az anyasejt lízise kapcsán szabadul fel, és az intestinalis epithelsejtekhez kötődve citotoxikus hatása révén károsítja a bélbolyhokat (a villusok megrövidülnek), az epithelialis sejtek leválnak. A toxinhatást elsősorban a vékonybélben igazolták, de később igazolódott, hogy a vastagbél epithelialis sejtjeit is érinti a károsodás. A legveszélyeztetettebb populációt az idősek jelentik, illetve kockázati tényezőt jelentenek a székrekedést okozó pszichiátriai gyógyszerek [27].

Érdekesség, hogy az Afrikában és Dél-Amerikában előforduló törzs, a *C. perfringens* C-típusáról leírták, hogy exotoxinja súlyos nekrotizáló enteritist (pigbel) okozhat a jejunumban. Általában disznóhús elfogyasztását követően észlelték a súlyos tüneteket; az USA-ban a sertés vékonybélből készített étel (chitterling) elfogyasztása után írtak le ilyen eseteket [30].

### A bakteriális élelmiszer eredetű megbetegedések diagnosztikája

Amennyiben felmerül az élelmiszer okozta megbetegedés gyanúja, akkor lehetőség szerint mintát kell venni a hányadékból, a székletből és az elfogyasztott ételekből [5]. Az étel okozta megbetegedések korszerű diagnosztikájának fő kihívása a gyors, szenzitív módszer kidolgozása, mely akár alkalmas különböző eredetű mintákból (széklet, vér, élelmiszer, hányadék) a baktériumok vagy toxinok azonosítására. A hagyományos megközelítés – tenyésztés – igen időigényes. Mára számos immunológiai, molekuláris technológián alapuló vizsgálóeljárást dolgoztak ki a toxinok, a toxinkódoló gének, illetve a baktériumtörzsek azonosítására, tipizálására. A működési elv alapján három csoportba sorolhatók ezek a módszerek: nukleinsav-alapú, immunológiai és bioszenzor-alapú módszerek.

A gyors, olcsó, megbízható immunológiai módszerek széles körben elterjedtek, például ELISA, EIA, „lateral flow assay”, agglutinációs tesztek. Az immunológiai módszerek és a tömegspektrometria kombinációja szintén ígéretes technológia az élelmiszer-eredetű megbetegedések diagnosztikájában (például MALDI-TOF MS) [31].

A patogén baktériumok és a toxinasszociált gének azonosítására szolgáló eljárások közé tartoznak a nukleinsav-alapú módszerek. A multiplex PCR alkalmas lehet több kórokozó vagy toxin jelenlétének egyidejű vizsgálatára. Az RT-PCR az élelmiszerben található baktérium, toxin mennyiségi meghatározását is lehetővé teszi. Az izotermikus nukleinsav-amplifikációs módszerek tovább gyorsíthatják, egyszerűsítik a diagnosztikus módszereket.

A baktériumtörzsek tipizálása történhet pulzálatott mezejű gélelektroforézissel, multilocusú szekvenciatispizálással vagy ribotipizálás alapján [32].

### *Clostridium botulinum*

A *C. botulinum* az élelmiszer-intoxikációt okozó kórokozók tankönyvi példája. Az élelmiszer-intoxikáció mellett a *C. botulinum* kiválthat toxikoinfekciót, melynek példája a sebbotulizmus és a csecsemőkori botulizmus.

Az obligát anaerob, Gram-pozitív, spóráképző baktérium a talajban, porban, friss és hőkezelt mezőgazdasági termékekben és élelmiszerekben fordul elő. Előfordulhat botulizmus iatrogén ártalomként (például plasztikai beavatkozások vagy achalasia kezelése kapcsán), illetve olyan droghasználók körében, akik nem vénásan, hanem a bőr alá vagy izomba adják be a kábítószer („skin-popping”), elsősorban heroint [33].

A botulinumtoxinnak nyolc szerotípusa ismert (A–H), közülük az A és a B a leggyakoribb. Ez a természetben előforduló legmérgezőbb toxin, 0,1–0,001 ng/kg dózis már letális lehet [34]. A *C. botulinum* spóra igen ellenálló, 120 °C fokon 20 percig is életképes marad. A toxin –85 °C-on akár 5 percig stabil. Élelmiszer-intoxikáció esetén a toxin a gyomorba kerülve nem denaturálódik, hanem felszívódik, és hematogén úton éri el az idegvégződéseket. A toxin gátolja a neuromuscularis junctionban az acetil-kolin felszabadulását [5]. Támadáspontjai lehetnek a motoros és szenzoros neuronok, a harántcsíkolt és simaizmok, valamint a könny-, nyál- és izzadságmirigyek kolinerg innervációja [35].

Kevesbé ismert, hogy a botulizmus csecsemőkori formájában a fertőzés módja eltér a felnőttkori formától: csecsemőknél a gastrointestinalis traktusba kerülő *C. botulinum* képes osztdódásra (a gyomor kémhatása magasabb) és toxintermelésre, emiatt a lappangási idő 2–4 hét is lehet. Bár a fejlett országokban ritka, de előfordul. Az USA-ban évente mintegy 150 esetet diagnosztizálnak, és az igazolt, *C. botulinum* okozta megbetegedések 75%-a csecsemőkori botulizmus [36]. A csecsemőkori botulizmus forrásaként a leggyakrabban a mézet említik [37], az igazolt eseteknek azonban mindössze 15%-a hozható kapcsolatba mézzel az USA-ban, míg Európában ez az arány 58%. További fertőzésforrás lehet a talaj, az építkezési területek körül keletkező por vagy akár kukoricaszirup, kamillatea, poralapú gabonapép, tejpor. A szülők rendszerint táplálási nehezítettség, letargia miatt fordulnak orvoshoz a csecsemővel; gyakori a székrekedés is mint kezdeti tünet [38, 39].

Az ételeredetű botulizmus megelőzésében kiemelt jelentőségű a házi készítésű kolbászfélék és a házi füstölt sonka, továbbá a gomba- és zöldségkonzervfélék megfelelő elkészítése, tárolása; gyakori források az alacsony savtartalmú zöldségek (kukorica, zöldbab, spárga) konzervkészítményei. Kezdetben gastrointestinalis tünetek (hányinger, hányás) jelentkeznek, ezt követik a neurológiai tünetek: fentről lefelé jelentkeznek a petyhüdt benuálás tünetei [40].

A *diagnózis* felállításához az egyik legfontosabb, hogy gondoljunk rá. A megfelelő anamnézis segíthet: hazánkban például a disznóvágás után jelentkező gastrointestinalis és neurológiai tünetek esetén kell elsősorban botulizmusra gondolnunk. A *differenciáldiagnosztika* során el kell különítenünk a Guillain–Barré-szindrómától, a myasthenia gravistól, a mérgezésektől (atropin, organikus foszfát rovarölők), a kullancsparalízistól (USA), a stroke-tól, az encephalitistól [41].

A botulinumtoxin kimutatható vérből, gyomorváladékból, sebből, székletből, az elfogyasztott ételből. A botulinumtoxin kimutatására bioassay próbát alkalmaznak – az egéroltási próbát. Ha az oltott egér 24 órán belül légzési elégtelenségben elpusztul, a teszt pozitívnak tekintendő. Minthogy a botulinumtoxin hőérzékeny, ha a 100 °C-on 60 percig főzött szérummal oltott egér, valamint az ABE-antitoxinnal előkezelt egér életben marad, az bizonyítja az adott szerotípussal történt mérgezést. Az egéroltás eredménye négy nap után értékelhető, ami meglehetősen lassú.

A különböző antitoxinokkal történő szerotipizálás (A-, B-, E-meghatározás neutralizálással) gyorsabb, hatékonyabb mód lehet a toxinok azonosítására. Számos módszerrel próbálkoztak a *C. botulinum* megbízható, gyors diagnosztikájának kidolgozására (ELISA, ribotipizálás, pulzáltatott mezejű gélelektroforézis). Jelenleg egyik technológia sem terjedt el [42]. Manapság a 16S rDNS-szekvencia homológjának meghatározása a legelfogadottabb a *clostridiumok* klasszifikációjára. A multiplex PCR-technológia alkalmas a toxinok génjeinek egyidejű vizsgálatára [43]. Biztatónak tűnik a MALDI–TOF MS, amely lehetővé teszi az eltérő toxintermelő törzsek azonosítását [44].

A botulizmus *kezelésében* a tüneti kezelés mellett elsődleges a trivalentis antitoxin (ABE-antitoxin) alkalmazása. Amennyiben a botulizmus alapos gyanúja fennáll, az antitoxint mielőbb be kell adni. Az antitoxin a keringésben lévő neurotoxinokat köti meg, a már kialakult paralízist visszafordítani nem képes, ezért korai beadása rendkívül fontos. Csecsemők számára létezik egy humán eredetű botulizmus-immunglobulin készítmény. Sebbotulizmus esetén a sebészeti kezelés mellett ajánlott a szűk spektrumú béta-laktám-antibiotikum-kezelés, de a csecsemőkori formában és a felnőttkori gastrointestinalis eredetű intoxikáció esetén az antibiotikum hatására bakteriolízissel elpusztuló baktériumokból felszabaduló toxinterhelés miatt az antibiotikumkezelés nem ajánlott [45].

Ellenálló tulajdonságai és végzetes neurológiai tünetei miatt a botulinumtoxint mint potenciális biológiai fegyvert tartják számon. Ugyanakkor a botulinumtoxint számos orvosi szakterületen alkalmazzák: a jól ismert plasztikai célú felhasználás mellett jelentős javulás érhető el nyelöcső-achalasia és egyéb gastrointestinalis motilitászavarok, spasticus izomcsoportok vagy nagyfokú izzadás okozta tünetekben is.

## *Clostridioides difficile*, korábbi nevén *Clostridium difficile*

A *C. difficile* infekció forrása nem élelmiszer, de ez a baktérium is a toxinjai révén okoz súlyos betegséget, ezért tárgyaljuk itt. Az USA-ban évente mintegy 500 000 CDI-t detektálnak, és 15 000–30 000 személy halála köthető CDI-hoz [46]. A korábban elsősorban nosocomialis infekcióként előforduló CDI-nak manapság már közösségben szerzett formája is ismert. Mind a nosocomialis, mint a közösségben szerzett CDI gyakorisága fokozatosan nő [47].

A *C. difficile* okozta colitis a vastagbél antibiotikum-szedés kapcsán kialakult dysbiosisának talaján alakul ki. A Gram-pozitív, spóráképző *C. difficile* ubiquitáer előfordulása. Hőálló spórái hónapokon, sőt éveken át életképesek maradnak. Az egészséges felnőttek bélflórájának is részét képezheti, mintegy a lakosság 2–3%-ában igazolható a hordozás. Ugyanakkor a csecsemők 70%-ánál a normálflóra alkotója [48]. Ez utóbbi azért fontos ismeret, mert a csecsemők colónhámsejtjeiről hiányoznak azok a receptorok, amelyekhez kötődve a *C. difficile* betegséget okoz, ezért csecsemőkori pozitív széklettenyésztés esetén sem kell *C. difficile* fertőzésnek vélemezni a tüneteket.

Kockázati tényezők a fertőzés szempontjából: antibiotikumkezelés (3 hónapon belül); hospitalizált betegek (48 órával a hazabocsátás után is kezdődhetnek a tünetek); gyulladásgalambéletpatológia; immunszupprimált állapot, savcsökkentő kezelés [49, 50]. Korábban elsősorban nosocomialis fertőzésként talákoztunk vele, manapság azonban egyre több a közösségben jelentkező CDI. A közösségben szerzett CDI kockázata függ attól, hogy milyen antibiotikumot alkalmaztak megelőzően: a klindamicin, a fluorokinolon, cefalosporinok és a karbapenem nagyobb kockázatot jelentenek, mint a makrolidok, szulfonamidok, penicillinek [51].

A patogén *C. difficile* törzsek kétféle toxint – toxin-A (enterotoxin) és toxin-B (citotoxin) – termelnek, melyek az intestinális nyálkahártyasejtek speciális receptoraihoz kötődnek. Emellett egyes *C. difficile* törzsek egy ADP-ribosziltranszferáz, ún. bináris toxint (CDT) is termelnek, melynek kóroki szerepe kérdéses. Néhány esetben hasmenéses betegség hátterében enterotoxin-negatív, CDT-pozitív *C. difficile* törzs jelenléte volt igazolható [52].

A *C. difficile* törzseinek tipizálására többféle módszer is elterjedt (REA, pulzáltatott mezejű gélelektroforézis, ribotipizálás), közülük ma a ribotipizálás a javasolt eljárás [53]. A *C. difficile* törzsek közül kiemelendő az O27 hipervirulens törzs (korábbi tipizálási módszerekkel BI/NAP1), mely a CDI legsúlyosabb formáit okozhatja. A másik, terjedőben lévő törzs az O78-as törzs, mely korábban inkább állatállományokban okozott járványokat, manapság azonban emberi közösségben szerzett CDI hátterében is gyakran ez a törzs áll [53].

Klinikai tünete a görcsös hasfájás, vizes, de csak ritkán véres széklettel járó hasmenés, gyengeség, étvágytalan-

ság, láz, exsiccosis. Az O27-es törzs gyakran fulmináns colitist okoz, melyet veseelégtelenség kísér.

A *C. difficile* kimutatására többféle módszer létezik. A nem ritka, tünetmentes hordozó állapot miatt a kimutatás módszerét és indikációját körültekintően kell meghatározni. Az IDSA ajánlása szerint egyéves kor alatt indokolatlan a *C. difficile* kimutatása. Kisdedekben – 1–2 éves kor között – csak abban az esetben javasolt a *C. difficile* vizsgálata, ha a hasmenés hátterében más eredetű nem sikerül igazolni. Ennél idősebb gyermekekben – amennyiben egyéb kockázati tényező is fennáll (gyulladásos bélbetegség, kemoterápia) – elhúzódó vagy súlyosbodó hasmenés esetén javasolt a *C. difficile* vizsgálata. *C. difficile* kimutatás csak akkor történjen, ha a beteg széklete híg.

Számos módszer létezik a *C. difficile* kimutatására; a metodikák egy része a toxinok jelenlétének kimutatásán, másik része a mikroorganizmus jelenlétének igazolásán alapul. Az „arany standard” a *C. difficile* tenyésztés székletmintából és az izolált törzs toxintermelésének vizsgálata („toxigenic culture”). A *C. difficile* diagnosztikájában a tenyésztéses módszer egyre inkább háttérbe szorul, elsősorban idő-, munka- és a kifogástalan anaerob tenyésztési körülmények igénye miatt. Mindezek ellenére az új diagnosztikus módszerek hatékonyságának megítélésére vagy epidemiológiai felmérésekre továbbra is a tenyésztés az ajánlott „arany standard”. A másik idő- és tapasztalatigényes, de továbbra is referenciamódszerként számon tartott eljárás a citotoxin neutralizációs próba sejtkultúrán. Ezek helyett elterjedtebb a toxinok kimutatása EIA- vagy IC-módszerrel, melyek sokkal gyorsabbak, de kevésbé szenzitívek (40–100%). A baktérium jelenlétének gyors és olcsó szűrővizsgálata a GDH kimutatása enzim-immunoassay vagy immunkromatográfiás módszerekkel (szenzitivitás: 85–100%; specificitás: 87–98%). Ezt a GDH enzimet mind a toxintermelő, mind a toxint nem termelő *C. difficile* törzsek nagy mennyiségben termelik. Pozitív esetben ezért a toxintermelést valamilyen további vizsgálattal (szövettoxicitási teszt, EIA, IC vagy a toxingén kimutatása nukleinsav-amplifikációs PCR-módszerrel) meg kell erősíteni.

Ezért több olyan gyári kit került a mikrobiológiai laboratóriumi gyakorlatba, amely kombinálja a GDH és a toxinantigén-kimutatást (például GDH és toxin-EIA). A kombinált tesztekben azonban az alkalmazott toxinantigén-kimutatási EIA vagy IC szenzitivitása alacsonyabb, mint az egyedülként alkalmazott hasonló, toxindetektáló teszteké. Ezért ha a minta GDH-pozitív, de toxinnegatív, valamelyik konfirmáló módszerrel (a toxingén kimutatása nukleinsav-amplifikációs PCR-módszerrel, egy érzékeny toxindetektáló EIA-val) meg kell erősíteni az eredményt. A toxinok kimutatására szolgáló nukleinsav-amplifikációs tesztek szenzitivitása 86%-os, specificitásuk 97%-os [54].

A *C. difficile* toxinok termeléséért felelős gének kimutatása megtörténhet hasmenéses székletmintából közvetlenül vagy a kitenyésztett *C. difficile* törzs tenyészetéből.

A nukleinsav-amplifikációs tesztek akkor is pozitívak lehetnek, ha a hordozó egyén toxintermelő törzset hordoz, de nem beteg. Ezért a nukleinsav-amplifikációs teszt alkalmazása esetén szigorúan csak hasmenéses székletminták feldolgozása javasolt. Amennyiben a nukleinsav-amplifikációs tesztet szűrővizsgálatként végzik el, akkor igazolni kell a toxin jelenlétét is valamilyen érzékeny toxinkimutatási módszerrel (toxin-EIA, IC, „toxigenic culture”). A CDI esetében rutinszerűen nem végeznek antibiotikumérzékenységi vizsgálatot. A terápia során észlelt hatástalanság sokkal inkább a metronidazol szokásos adagolása mellett a hasmenéses székletben elérhető alacsony koncentrációra vezethető vissza [55].

A CDI diagnózisának megállapításához tehát két tényezőre van szükség: 1) tünetekre: híg széklet; 2) a toxintermelő *C. difficile* jelenlétének igazolására. A CDI-hez hasonló klinikai tünetekkel járhat az *E. coli* (Shiga-toxin-termelő törzse), *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, immunszupprimáltak esetében a *Cryptosporidium*, *cytomegalovirus* okozta fertőzés, ezért az ezektől való elkülönítése alapvető fontosságú. A pontos diagnózis felállítását és a kezelést megnehezíthetik azok a helyzetek, amikor a CDI és a CMV-infekció együttesen fordul elő – ilyen esetekről nemcsak immunszupprimáltak, hanem immunkompetens betegek esetében is beszámoltak [56].

A CDI kezelése: Tünetmentes hordozó felnőtt és hordozó csecsemő nem igényel kezelést. Lényeges, hogy ha a beteg antibiotikumkezelésben részesül, a CDI-diagnózis esetén mérlegeljük annak leállítását. Az elsődlegesen választandó antibiotikum az oralis vankomicin vagy fidaxomicin [57]. Fulmináns colitis esetén kombinációs kezelés javasolt (metronidazol és vankomicin). Az esetek 20–30%-ában számolnak be az irodalomban relapsusról, ezek kezelésére az ismételt antibiotikumkúra sikertelensége esetén elnyújtott vankomicin- vagy fidaxomicin-kezelés javasolt [58]. Az adekvát antibiotikumkezelés ellenére is többszörösen visszatérő CDI esetén a széklettranszplantáció a leghatásosabb terápia, mely hazánkban is elérhető [59].

Az FDA 2016 októberében fogadta be a humán monoklonális antitestet, a bezlotoxumabot, mely parenterális infúzióban adva a *C. difficile* B-toxinját neutralizálja. Azon betegeknek javasolt a standard antibiotikumkezelés mellett, akiknél nagy a relapsus kockázata (életkor 65 év felett, korábbi CDI, immunszupprimált állapot, zajló mérsékelt-súlyos aktivitású CDI [60]. A MODIFY I. és II. vizsgálatok alapján a bezlotoxumab hatásosan csökkentette a visszatérő CDI arányát (16% vs. 28%).

## Következtetés

Az élelmiszer-eredetű megbetegedések gyakoriak, ezért világszerte nagy terhet rónak mind a gazdaságra, mind az egészségügyre. Rendszerint nem is derül ki, hogy egy-egy hányás hátterében élelmiszer állhatott, hiszen a tünetek, az esetek többségében, nem súlyosak. Megelőzésük

szempontjából az élelmiszer-biztonság, az élelmiszerek megfelelő hőkezelése és tárolása, valamint az étel elkészítésében résztvevő személyek higiénája a legfontosabb [61]. Napjainkban a globalizáció, a klímaváltozás kapcsán az élelmiszer-biztonság is új kihívások elé néz. Az élelmiszer-eredetű megbetegedések megelőzésében, diagnosztikájában és járványügyi bizonyításában a molekuláris, mikrobiológiai, toxikológiai laboratóriumi technológiáknak kiemelt szerepük van. A diagnosztikai laboratóriumi módszerek kifejlesztésekor és kiválasztásakor fő szempont a pontosság, valamint a gyorsaság. Emellett biztosítaniuk kell a toxinoknak és/vagy a baktériumoknak a diverz élelmiszer- és emberi mintákból történő kimutatási lehetőségét. Ebben a legújabb toxikológiai, mikrobiológiai, molekuláris genetikai és immunológiai technikák segítségével nagy előrelépések történtek az elmúlt évtizedekben. A mindennapi gyakorlatban lényeges, hogy ismerjük a diagnosztikai lehetőségeket, az alkalmazott diagnosztikai teszt megbízhatóságát, és szükség esetén végeztessünk konfirmáló vizsgálatokat.

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

**Szerzői munkamegosztás:** Az összefoglaló cikk ötlete R. F.-től származik, és a cikk véglegesítésében is részt vett. M. K. E. önállóan végezte az irodalmi adatgyűjtést és a cikk első változatának megírását. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekeltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekelségeik.

## Irodalom

- Marder EP, Cieslak PR, Cronquist AB, et al. Incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food and the effect of increasing use of culture-independent diagnostic tests on surveillance – Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2013–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66: 397–403. [Erratum: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66: 653.]
- Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 7–15.
- National Food Chain Safety Office. Trends of the foodborne illnesses. [Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal. Élelmiszerek által közvetített megbetegedések alakulása.] Available from: <https://portal.nebih.gov.hu/-/elelmiszerek-altal-kozvetitt-megbetegedések-alakulása> [accessed: July 10, 2020]. [Hungarian]
- Painter JA, Hoekstra RM, Ayers T, et al. Attribution of foodborne illnesses, hospitalizations, and deaths to food commodities by using outbreak data, United States, 1998–2008. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19: 407–415.
- Rozgonyi F. Bacterial infection of the gastrointestinal tract. In: Rozgonyi F. (ed.) *Microbiological rapid diagnostics for clinical, outpatient and general practitioner. I. Diagnosis of bacterial infections.* [Az emésztő rendszer bacterialis fertőzései. In: Rozgonyi F. (szerk.) *Klinikai, járóbeteg-szakorvosi és háziorvosi mikrobiológiai gyorsdiagnostika. I. Bacterialis fertőzések diagnoszticája.*] HOM-IR Kft., Budapest, 2006; pp. 105–141. [Hungarian]
- Kotiranta A, Lounatmaa K, Haapasalo M. Epidemiology and pathogenesis of *Bacillus cereus* infections. *Microbes Infect.* 2000; 2: 189–198.
- Stenfors Arnesen LP, Fagerlund A, Granum PE. From soil to gut: *Bacillus cereus* and its food poisoning toxins. *FEMS Microbiol Rev.* 2008; 32: 579–606.
- Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 382–398.
- Visiello R, Colombo S, Carretto E. *Bacillus cereus* hemolysins and other virulence factors. In: Savini V. (ed.) *The diverse faces of Bacillus cereus.* Academic Press, Elsevier, London, 2016; pp. 35–44.
- Ramarao N, Sanchis V. The pore-forming haemolysins of *Bacillus cereus*: a review. *Toxins (Basel)* 2013; 5: 1119–1139.
- Brouland JP, Sala N, Tuszg S, et al. *Bacillus cereus* bacteremia with central nervous system involvement: a neuropathological study. *Clin Neuropathol.* 2018; 37: 22–27.
- Tuszg S, Prod'homme G, Senn L, et al. *Bacillus cereus* bacteraemia: comparison between haematologic and nonhaematologic patients. *New Microbes New Infect.* 2017; 15: 65–71.
- Horii T, Tamai K, Notake S, et al. *Bacillus cereus* bloodstream infection in a preterm neonate complicated by late meningitis. *Case Rep Infect Dis.* 2012; 2012: 358789.
- Ramarao N, Tran SL, Marin M, et al. Advanced methods for detection of *Bacillus cereus* and its pathogenic factors. *Sensors (Basel)* 2020; 20: 2667.
- Uchino Y, Iriyama N, Matsumoto K, et al. A case series of *Bacillus cereus* septicemia in patients with hematological disease. *Intern Med.* 2012; 51: 2733–2738.
- The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC) *EFSA J.* 2018; 16: e05500.
- Hu DL, Nakane A. Mechanisms of staphylococcal enterotoxin-induced emesis. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722: 95–107.
- Krakauer T, Stiles BG. The staphylococcal enterotoxin (SE) family: SEB and siblings. *Virulence* 2013; 4: 759–773.
- Zeaki N, Johler S, Skandamis PN, et al. The role of regulatory mechanisms and environmental parameters in staphylococcal food poisoning and resulting challenges to risk assessment. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1307.
- Kadariya J, Smith TC, Thapaliya D. *Staphylococcus aureus* and staphylococcal food-borne disease: an ongoing challenge in public health. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 827965.
- Maródi CsL, Rozgonyi F. Molecular microbiology and clinical features of *Staphylococcus aureus* enterotoxins. [Staphylococcus aureus enterotoxinjainak molekuláris mikrobiológiája és klinikai jellemzői.] *Orv Hetil.* 2004; 145: 2219–2226. [Hungarian]
- Papageorgiou AC, Tranter HS, Acharya KR. Crystal structure of microbial superantigen staphylococcal enterotoxin B at 1.5 Å resolution: implications for superantigen recognition by MHC class II molecules and T-cell receptors. *J Mol Biol.* 1998; 277: 61–79.
- Balaban N, Rasooly A. Staphylococcal enterotoxins. *Int J Food Microbiol.* 2000; 61: 1–10.
- Podkowik M, Park JY, Seo KS, et al. Enterotoxigenic potential of coagulase-negative staphylococci. *Int J Food Microbiol.* 2013; 163: 34–40.
- Veras JF, do Carmo LS, Tong LC, et al. A study of the enterotoxigenicity of coagulase-negative and coagulase-positive staphylococcal isolates from food poisoning outbreaks in Minas Gerais, Brazil. *Int J Infect Dis.* 2008; 12: 410–415.
- da Silva AC, Rodrigues MX, Silva NC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in food and the prevalence in Brazil: a review. *Braz J Microbiol.* 2020; 51: 347–356.

- [27] Shrestha A, Uzal FA, McClane BA. Enterotoxigenic clostridia: *Clostridium perfringens* enteric diseases. Microbiol Spectr. 2018; 6: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0003-2017.
- [28] Grass JE, Gould LH, Mahon BE. Epidemiology of foodborne disease outbreaks caused by *Clostridium perfringens*, United States, 1998–2010. Foodborne Pathog Dis. 2013; 10: 131–136.
- [29] Shen A, Edwards AN, Sarker MR, et al. Sporulation and germination in clostridial pathogens. Microbiol Spectr. 2019; 7: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0017-2018.
- [30] Petrillo TM, Beck-Sagué CM, Songer JG, et al. Enteritis necroticans (pigbel) in a diabetic child. N Engl J Med. 2000; 342: 1250–1253.
- [31] Zhao X, Lin CW, Wang J, et al. Advances in rapid detection methods for foodborne pathogens. J Microbiol Biotechnol. 2014; 24: 297–312.
- [32] Umesha S, Manukumar HM. Advanced molecular diagnostic techniques for detection of food-borne pathogens: current applications and future challenges. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018; 58: 84–104.
- [33] Gonzales y Tucker RD, Frazee B. View from the front lines: an emergency medicine perspective on clostridial infections in injection drug users. Anaerobe 2014; 30: 108–115.
- [34] Barash JR, Arnon SS. A novel strain of *Clostridium botulinum* that produces type B and type H botulinum toxins. J Infect Dis. 2014; 209: 183–191.
- [35] Kumar R, Dhaliwal HP, Kukreja RV, et al. The botulinum toxin as a therapeutic agent: molecular structure and mechanism of action in motor and sensory systems. Semin Neurol. 2016; 36: 10–19.
- [36] Schwartz KL, Austin JW, Science M. Constipation and poor feeding in an infant with botulism. CMAJ 2012; 184: 1919–1922.
- [37] Nagy E. Anaerob bacteria. In: Pál T. (ed.) Textbook of medical microbiology. [Anaerob baktériumok. In: Pál T. (szerk.) Az orvosi mikrobiológia tankönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2013; pp. 350–366. [Hungarian]
- [38] DiPrisco BE, Chhabria S, Forem SL, et al. Ten-week-old girl with lethargy, weakness, and poor feeding. Clin Pediatr (Phila). 2013; 52: 190–193.
- [39] Pifko E, Price A, Sterner S. Infant botulism and indications for administration of botulinum immune globulin. Pediatr Emerg Care 2014; 30: 120–124; quiz 125–127.
- [40] Griese SE, Kisselburgh HM, Bartenfeld MT, et al. Pediatric botulism and use of equine botulinum antitoxin in children: a systematic review. Clin Infect Dis. 2017; 66(Suppl 1): S17–S29.
- [41] Sobel J. Botulism. Clin Infect Dis. 2005; 41: 1167–1173.
- [42] Lindström M, Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. Clin Microbiol Rev. 2006; 19: 298–314.
- [43] Grosse-Herrenthey A, Maier T, Gessler F, et al. Challenging the problem of clostridial identification with matrix-assisted laser desorption and ionization–time-of-flight mass spectrometry (MALDI–TOF MS). Anaerobe 2008; 14: 242–249.
- [44] Schaumann R, Dallacker-Losensky K, Rosenkranz C, et al. Discrimination of human pathogen *Clostridium* species especially of the heterogeneous *C. sporogenes* and *C. botulinum* by MALDI–TOF mass spectrometry. Curr Microbiol. 2018; 75: 1506–1515.
- [45] Schreiner MS, Field E, Ruddy R. Infant botulism: a review of 12 years’ experience at the Children’s Hospital of Philadelphia. Pediatrics 1991; 87: 159–165.
- [46] Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med. 2015; 372: 825–834.
- [47] Ofori E, Ramai D, Dhawan M, et al. Community-acquired *Clostridium difficile*: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. J Hosp Infect. 2018; 99: 436–442.
- [48] Carroll KC, Bartlett JG. Biology of *Clostridium difficile*: implications for epidemiology and diagnosis. Annu Rev Microbiol. 2011; 65: 501–521.
- [49] McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28: 140–145.
- [50] Igaz I, Simonyi G, Balogh S, et al. Adverse effects of long-term proton-pump inhibitor therapy on adults. [A hosszú távú protonpompagátló kezelés következményei felnőtteken.] Orv Hetil. 2018; 159: 735–740. [Hungarian]
- [51] Brown KA, Khanafer N, Daneman N, et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 2326–2332.
- [52] McGovern AM, Androga GO, Knight DR, et al. Prevalence of binary toxin positive *Clostridium difficile* in diarrhoeal humans in the absence of epidemic ribotype 027. PLoS ONE 2017; 12: e0187658.
- [53] Mileto S, Das A, Lyras D. Enterotoxigenic clostridia: *Clostridioides difficile* infections. Microbiol Spectr. 2019; 7: GPP3-0015-2018.
- [54] Sloan LM, Duresko BJ, Gustafson DR, et al. Comparison of real-time PCR for detection of the *tdcC* gene with four toxin immunoassays and culture in diagnosis of *Clostridium difficile* infection. J Clin Microbiol. 2008; 46: 1996–2001.
- [55] Diagnostic, therapy and prevention of *Clostridium difficile*. [A *Clostridium difficile* fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről.] Az Országos Epidemiológiai Központ Módszertani levele, Budapest, 2016. [Hungarian]
- [56] Chan KS, Lee WY, Yu WL. Coexisting cytomegalovirus infection in immunocompetent patients with *Clostridium difficile* colitis. J Microbiol Immunol Infect. 2016; 49: 829–836.
- [57] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018; 66: 987–994.
- [58] Brodsky V, Gulácsi L, Ludwig E, et al. Antimicrobial therapy of *Clostridium difficile* infection. Systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. [A *Clostridium difficile*-fertőzések antibiotikum-terápiája. A tudományos bizonyítékok szisztematikus áttekintése és metaanalízise.] Orv Hetil. 2013; 154: 890–899. [Hungarian]
- [59] Vígvári Sz, Nemes Z, Vincze A, et al. Experience with fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection. [A *Clostridium difficile*-fertőzések széklettranszplantációval való kezelése során nyert tapasztalataink.] Orv Hetil. 2014; 155: 1758–1762. [Hungarian]
- [60] Johnson S, Gerding DN. Bezlotoxumab. Clin Infect Dis. 2019; 68: 699–704.
- [61] Lehotsky Á, Falus A, Lukács Á, et al. Direct effect of contemporary health education programmes on the knowledge about hand hygiene and technique of hand washing in primary school age children. [Kortárs egészségfejlesztési programok közvetlen hatása alsó tagozatos gyermekek kézhigiéniés tudására és megfelelő kézművelési technikájára.] Orv Hetil. 2018; 159: 485–490. [Hungarian]

(Müller Katalin Eszter dr.,  
Debreccen, Nagyerdei krt. 98., 4032  
e-mail: muller.katalin@lycos.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)