

Enterococcusok – napjaink egyik „probléma” baktériuma

Dr. Kristóf Katalin, Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Mikrobiológiai Laboratórium

Az enterococcusok a normál bélflórája tagjai, melyek meghatározott predisponáló tényezők esetén képesek endogén és exogén fertőzések létrehozására mind közösségben, mind a kórházban kezelt betegeknél. A modern vizsgálati eljárások alkalmazásával egyre többet tudhatunk meg patogenitásukról. Sikeres elterjedésükhöz extrém túlélési képességük, mobilis genetikai elemeken is terjedő variabilitásuk döntő jelentőségű a számos veleszületett és szerzett rezisztencia tulajdonság mellett. Napjaink fontos nosokomiális patogénjévé vált, speciálisan a vancomycinre rezisztens enterococcus (VRE).

Enterococci is a member of the normal intestinal flora, which is able to produce endogenous and exogenous infections in predetermined predisposition factors in both the community and the hospital treated patients. We can learn more about their pathogenicity by using modern investigation testing methods. They have extreme survival ability and genetic variability, as well as many innate and acquired resistance properties for their successful spreading. Nowadays, it has become an important nosocomial pathogen, especially vancomycin-resistant enterococcus (VRE).

BEVEZETÉS

Az enterococcusok évmilliárdok óta együtt élnek a gázdaszervezetekkel (az állati és emberi tápcsatorna flóra tagjai), megtalálhatóak a környezetünkben (talaj, vizek, élelmiszerek) is. Az első klinikai leírás 1899-ből származik („*Micrococcus zymogenes*”), melyben igazolták endocarditisben való patogenitását. Az enterococcusok a normál bélflórája tagjai, melyek meghatározott predisponáló tényezők esetén képesek endogén és exogén fertőzések létrehozására mind közösségben, mind a kórházban kezelt betegek esetében. Jelentőségüket hangsúlyozza, hogy a WHO 2017-ben a „magas prioritású” patogének csoportjába sorolta.

MORFOLÓGIA, TAXONÓMIA

Morfológiailag Gram-pozitív coccusok, melyek egyesével, párosával, vagy hosszabb rövidebb láncba rendeződve fordulnak elő. Utóbbi tulajdonságuk miatt a streptococcusok közé tartoznak (1906: „*Streptococcus faecalis*”), régebben a Lancefield szerinti D csoportba is sorolták. 1984-ban azonban saját genusba kerültek, jellemzően a többi streptococustól eltérő patogenitásbeli, biokémiai és szerológiai tulaj-

donságai miatt. Jelenleg 44 különböző fajtát (2014) ismerjük, melyek közül klinikai mintákból leggyakrabban az *Enterococcus faecalis* (80-90%) és az *E. faecium* (5-10%) kerül izolálásra. Az *E. faecalis* és *E. faecium* jelentősége egymástól függetlenül nő. Egyéb fajok, melyek humán mintákból izolálhatók: *E. gallinarum*, *E. avium*, *E. casseliflavus/flavescens*, *E. hirae*, *E. raffinosus*, *E. durans*, *E. pallens*, *E. gilvus*, *E. cecorum*, *E. malodoratus*, *E. italicus*, *E. sanguinicola*, *E. mundtii*, *E. dispar*, *E. pseudoavium*, és *E. bovis* (utóbbit jelenleg *Streptococcus gallolyticus*ként azonosítjuk) [1]. (Meg kell jegyezni, hogy pontos azonosításukhoz nagymértékben hozzájárult a riboszomális fehérjemintázatokon alapuló MALDI-TOF MS identifikáló rendszerek bevezetése a laboratóriumokba).

PATOGENEZIS, VIRULENCIA TULAJDONSÁGAIK

Az enterococcusok patogenitását az alapozza meg, hogy kiválóan „túlél” a gasztrointesztinális flórában és a környezetben. A bélben 10¹⁴/gramm, főleg anaerob baktérium él, így az enterococcusok is számos más baktériummal szimbiózisban, a normál bélflóra kb. 1%-át adják. A savas pH, valamint a Gram negatív baktériumok hatására a bél epitheliális sejtek intestinalis antimikrobiális peptidjei (RegIIIy) és a Paneth sejtek baktericid lectin termelése megakadályozza túlszaporodásukat, egyensúlyt alakítva ki a Gram pozitív és Gram negatív baktériumok között. Számos tényező hozzájárulhat ahhoz, hogy ez az egyensúly felboruljon, az enterococcusok (vancomycin rezisztens enterococcus – VRE – is) általi kolonizáció mértéke megnöjön. Mivel veleszületetten rezisztens számos antibiotikumra, a rá nem ható széles spektrumú antibakteriális kezelés esetén túlél a beteg flórájában, „túlszaporodik”, és az esetleges nosokomiális fertőzés forrásává válik. VRE kolonizációnak kedvez az is, hogy a szélesspektrumú antibiotikumok (főleg az epével kiválasztódóak) alkalmazása lecsökkenti az intesztinális antimikrobiális peptid és lektin bélbe való expresszióját. Protonpumpa inhibitorok alkalmazása növeli a gyomor pH-t. A betegek kolonizációs rátája folyamatosan nő, a VRE hónapokig, évekig jelen lehet a bélcsatornában. Magas szintű kolonizáció után az epitheliális sejteken keresztül – még nem teljesen megismert mechanizmussal – be tudnak jutni a nyirok- és véráramba, akár szisztémás fertőzést is okozva [2, 3].

Alapvetően nem virulens mikróba, nincsenek olyan speciális virulencia faktorai, mint pl. a *Streptococcus pyogenes*-nek vagy *Staphylococcus aureus*-nak. Régebbi ismert azonban, hogy hozzá tud tapadni a szívbillentyűhöz és a vese epitheliális sejtjeihez. Az utóbbi évek kutatásai egyre több virulencia faktornak jelentőségét igazolták; ezeknek terápiás

célpontként kivédésükben, hatástalanításukban, esetleg az ellenük való terápiában (kezelés, vakcina) lehet jelentősége.

A virulencia faktorok lehetnek extracelluláris molekulák, ill. sejtfelszíni virulencia faktorok. Számos sejtfelszíni alkotója, termelt anyaga lehetővé teszi a különböző sejtekhez való kötődését, sejtbe való bejutását, az immunrendszer védő szerepének elkerülését: lipoteicholsav (tapadás, biofilmképzés), teicholsav (komplement aktiválta falósejtek elleni védelem), aggregációs faktor, extracelluláris felületi fehérje (Esp extracellular surface protein); adhezín (kolonizáció, biofilmképzés), Ace (adhesin to collagen – E. faecalis – húgyúti fertőzések kialakításában igazolt szerep), Acm (E. faecium – endokarditisz kialakításában igazolt szerep), ElrA (enterococcal leucin-rich repeat-containing protein) – egér modellben hiánya lehetetlenné teszi a baktériumok makrofágok fertőzését, csökkent IL-6 termelődés mérhető). A kapszuláris polysaccharidok a biofilmképzésben, a fehérvérsejtek elleni védelemben kulcsszerepűek. Az ellenük termeltetett antitestek kísérletes körülmények között fokozták a fagocitózist, az enterococcusok elölését, mintegy potenciális vakcina lehetőségét adva. Az enterococcusok biofilmképzésében kulcsszerepű pilusainak szerepét is igazolták kísérletes húgyúti fertőzésekben, endokarditiszben.

Az enterococcusok által termelt enzimek jellemzően különbözhetnek fajtól, ill. patogenitástól (kommenzális vagy virulens) függően. Az E. faecalis zselatináza (GelE –gelatinase) elősegíti a baktérium invázióját, védelmet adva immunoglobulinokkal, komplementtel szemben, szerepe van a biofilmképzésben is. A kötőszövet „rombolása” révén elősegíti a baktérium tapadását: ligandok képződnek, melyekhez a baktérium kötődni tud. Ismertek plazmid kódolta hemolizínei, citolizínei is. A Gls24 egy általános stressz fehérje, melynek hatása még nem teljesen ismert, de az epesav rezisztenciáért valószínűleg ez a felelős. Az E. faecium máig ismert egyetlen virulencia faktora az egyik sikeresen elterjedt klonjában (CladeA) megtalálható, biofilmképzésében szerepet játszó SagA (Secreted Antigen SagA). Potenciális vakcina alapként való alkalmazására folynak kísérletek. Szintén csak az invazív E. faecium törzsekben mutatható ki egy plazmid kódolta fehérje hyaluronidáz hatással [2, 4].

KLINIKAI JELENTŐSÉG

Az enterococcusok leggyakrabban húgyúti fertőzést, emellett bacteraemia-t, endokarditist, intra-abdominális-, kismencedei fertőzést, bőr-, lágszöveti fertőzéseket, prosztatitist, meningitist (anatómiai defektus, trauma, műtét), újszülöttkori sepsist, valamint idegentesttel összefüggő fertőzéseket (műbillentyű endokarditisz, shunt fertőzések a központi idegrendszerben) okoznak.

Valós kóroki szerepük nem mindig egyértelműen tisztázott/tisztázható. A klinikumot, a kockázati tényezőket figyelembe véve ítéltető meg. Jellemző predisponáló tényezők: súlyos alapbetegség, megelőző műtét, vesekárosodás, neutropénia, transzplantáció, húgyúti-, érkátéterek alkalmazása, intenzív osztályos ápolás, megelőző antibakteriális kezelés

(cefalosporinok, vancomycin), hosszas kórházi tartózkodás, invazív beavatkozások. Nozokomiális fertőzésre hajlamosít VRE kolonizált, vagy fertőzött beteggel való kontaktus. Az átvitelben legfontosabb szerepe az egészségügyi dolgozóknak van. A baktérium akár napokig életképes/fertőzőképes marad a kézen, kesztyűn, kötényen, dréneken, műanyag eszközökön, a beteg testfelszínén. A kórházi környezetben is túlél (pl. kilincs, betegágy része, padló, sztetoszkóp). Mindezek miatt, ha a kórházban igazolódik valamely beteg esetében VRE okozta fertőzés, vagy kolonizáltság, szükséges a megfelelő higiénés lépések megtétele (pl. kontaktok szűrése, izoláció). Hajlamosító tényezőkkel rendelkező betegek esetében a kórházi felvételnél is szükséges a kolonizáltság szűrése, hogy terjedése megelőzhető legyen [4].

A beteget kolonizáló, majd invazív fertőzést (pl. véráramfertőzés) okozó VRE-k összehasonlító vizsgálatainak eredményei nem egyértelműek. A kolonizált betegekben kialakuló véráramfertőzések lehetősége 0-34%-os, különösen magas malignitással betegségben szenvedő betegek és csontvelőtranszplantáltak között. VRE kolonizált betegeknek a véráramfertőzés kialakulásának esélyét daganat és diabetes mellitus megléte közel négyszeresére (relatív rizikó (RR) 3,91), gasztrointesztinális beavatkozás ötszörösére (RR:4,56) emeli, míg akut veseelégtelenség esetén RR:3,1, vancomycin terápia esetén 1,95, és más helyen lévő fertőzés esetén 3,9. Leukémiás betegek esetében a C. difficile fertőzés jelent megnövekedett rizikót VRE sepszisre. Az enterococcus okozta bacteraemia halálozási aránya magas (42-68%). Itt sem egyértelműen tisztázott, hogy ennek oka a baktérium virulenciája, vagy inkább a beteg általános állapota (a szervezet „elerőtlenedése”). Epidemiológiai adatok valószínűsítik, hogy speciálisan a bakteriális fertőzés eredményeként betudható mortalitás 31-37%. A vancomycin rezisztencia (VRE okozta bacteraemia) 2,5-szer nagyobb halálozási arányhoz vezethet, de ehhez figyelembe kell venni a betegek valószínűen többszörös komorbiditását, az esetlegesen későn indított adekvát terápiát [1, 4, 5].

TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK, ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIA TULAJDONSÁGAIK

Az enterococcusok vagy veleszületetten (intrinsic) módon rezisztensek számos antibiotikumra (co-trimoxazol, meropenem, cefalosporinok, E. faecalis quinupristin/dalfopristinre), vagy alacsony szinten rezisztensek (aminoglikozidok, linkozamidok, kinolonok), vagy különböző módon rezisztenssé válnak ellenük. Mára már mindegyik szerrel szemben megjelent valamilyen mértékű rezisztencia.

Az enterococcusok minden béta-laktám típusú antibiotikumra csökkent érzékenységek sejtformamódosulás (PBP – penicillin binding protein – módosulás) miatt. Penicillinre relatív rezisztenciával rendelkeznek (10-100-szor magasabb MIC (minimális gátlókoncentráció) mint streptococcusoknál), valamint ismert tulajdonságuk a béta-laktám toleranciájuk (MIC érték 16-szorosa az MBC (minimális ölkoncentráció)). Jellemző a fajok közötti különbség is. Az E. faecalis aminopeni-

cillinekre (ampicillin), ureidopenicillinekre, karbapenemek közül imipenemre érzékeny. Az *E. faecium* rezisztens ezen szerekre (~97%-ban), mely a béta-laktámok kötődésének csökkenését okozó PBP5 gén mutációjával vagy overexpressziójával magyarázható. Epidemiológiai vizsgálatokkal egyértelműen lehetett igazolni, hogy az *E. faecium* ampicillin/imipenem rezisztenciájának oka a '70-es '80-as években a PBP5-ben történt sikeres mutáció, mely után ezen törzsek sikeresen elterjedtek. Mindkét fajnál leírtak béta-laktamáz enzim termelést is. Nagyon alacsony szintű, az ampicillin érzékenységet nem befolyásolja. Nagyon ritka (USA, Argentína), de endokarditisz és súlyos fertőzések esetén szükséges utánanézni, mert rutin érzékenységi vizsgálatokkal nem detektálható.

Minden enterococcus veleszületetten mérsékelten érzékeny az aminoglikozidokra (AG). *E. faecalis* esetében nem jut be az AG a citoplazmába, nem éri el a riboszómákat, hogy gátolni tudja a fehérjeszintézist. *E. faecium* esetében 2 kromoszomális gén: a 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase (aac(60)-II) és rRNA-methyltransferase (efmM) okoz intrinszik rezisztenciát tobramycinre és amikacinra. Mutáció vagy enzimtermelés (pl. AAC(6')-Ie-APH(2'')-la aminoglikozid módosító enzim, streptomycin adenilil-transzferáz enzim) miatt kialakulhat a magas-szintű aminoglikozid rezisztencia, mely esetén gentamicin és/vagy streptomycin nem alkalmazható kombinációs kezelésre, szinergizmus nem várható. Hangsúlyozni kell, hogy aminoglikozidok önállóan nem, csak kombinációs kezelésben alkalmazhatók enterococcusok ellen. Endocarditis, meningitis esetén kombinációs kezelés szükséges (sejtfalszintézis inhibitor+aminoglikozid: gentamicin, streptomycin).

Minden enterococcus veleszületetten rezisztens cefalosporinokra, kivéve az új generációkra (un. MRSA ellen ható, V. generációs). Utóbbiak hatékonyak lehetnek *E. faecalis*ra. Közelmúltban jelentek meg arról szóló közlemények, hogy ceftriaxon vagy cefotaxim ampicillinnel kombinálva alkalmas lehet *E. faecalis* okozta endokarditisz terápiájában. Ennek feltételezett mechanizmusa, hogy az alacsony koncentrációjú ampicillin hat az alacsony molekulásúlyú PBP-4-re és PBP-5-re, de PBP-2 és PBP-3 aktív maradhat, így a sejtfalszintézis folytatódik. Cefotaxim/ceftriaxon azonban telíti ez utóbbiakat, így a kombináció sikeres, baktericid lesz.

Enyhe alsó húgyúti fertőzésekben, in vitro érzékenység alapján fluorkinolonok javasolhatók, bár a rezisztencia mértéke nő. Ilyen típusú fertőzésekben az egyébként elterjedten alkalmazott fosfomicin vizsgálatát és interpretálását a mikrobiológiai laboratóriumok által hazánkban is követendő irányelvében az EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) nem ajánlja. Genetikai háttere: MurA-ban cisztein helyett aszpartámsav található, mely nem támadáspontja a fosfomicinnek. Az ajánlás szerint nitrofurantoin érzékenység vizsgálatát csak *E. faecalis* esetén javasolt elvégezni, és interpretálni azzal a megjegyzéssel, hogy a várható hatékonyság csak alsó húgyúti infekcióra vonatkozik. A glikopeptidekre való rezisztenciát egyre növekvő jelentősége miatt kiemelten tárgyaljuk [1, 2, 5, 6].

VANCOMYCIN REZISZTENS ENTEROCOCCUSOK (VRE)

A glikopeptidek (vancomycin) a peptidoglikán rétegben a D-Ala-D-Ala pentapeptidek közötti keresztkötések gátlása révén a sejtfalszintézist megakadályozva fejtik ki hatásukat. Rezisztencia módosult ligázok termelése révén jöhet létre, melyeket van gének kódolnak. Jelenleg 9 jól szabályozott klaszter ismert: D-Ala-D-Lac típusú: vanA, vanB, vanD és vanM, D-Ala-D-Ser típusú: vanC, vanE, vanG, vanN és vanL. Ezek különböző mértékű glikopeptid rezisztenciához vezethetnek. (Jellemzően különböző MIC értékek vancomycinre és teicoplaninra). Pl. az *E. casseliflavus* és *E. gallinarum* intrinszik módon rezisztens a glikopeptidekre: pentapeptid oldal-láncuk D-alanin-D-serine-ben végződik [7].

Kiemelt klinikai jelentősége a vanA (magas MIC értékek mindkét glikopeptidre) és vanB (magas MIC érték vancomycinre, alacsony MIC érték teicoplaninra) típusú glikopeptid rezisztenciával rendelkező *E. faecium*nak és *E. faecalis*nak van. A vanA és vanB gének D-Ala-D-Lac ligázokat kódolnak; ezek magas szintű rezisztenciát okoznak, de szabályozásuk eltérő. Vancomycin kezelés mindkettő expresszióját fokozza, a teicoplanin kezelés azonban csak a vanA-t. Horizontális terjedésük plazmiddal vagy transzpozonnal történik. A VRE ellen alkalmazható szerek tárháza igen csekély: linezolid, tigecyclin, daptomycin (quinupristin/dalfopristin *E. faecium* esetén). Sajnos már mindegyikkel szemben megjelentek rezisztens törzsek [4, 7].

A részletes genetikai vizsgálatok (klonalitási vizsgálatok, teljes genom szekvenálás) eredményei alapján feltérképezhető a „sikeres klónok” eredete, terjedésük. Az első vancomycin rezisztens *E. faecalis* teljes genomszekvenálási (V583) eredménye azt mutatta, hogy génállományának több mint egynegyede mobilis DNS, több mint bármely más bakteriális genomnak. Feltételezhető, hogy „ősi” *E. faecalis* klón felvette az antibiotikum rezisztenciáért felelős géneket, így válva súlyos fertőzést okozó mikróbbá. Igazolták, hogy Tn1546 vanA Európában és Amerikában különböző plazmidokon van, míg az ausztrál vanA típusú VRE terjedése plazmidtól független. VanB Tn5382 vagy Tn1549 lehet kromoszómán vagy plazmidon. A vanB operont a normál bélcsatorna anaerob baktériumai is hordozzák. Kiváló vizsgálatok igazolják – magyarázatot adva a kórházi elterjedésükre – hogy a tápcsatornában lévő kommenzális anaerob baktériumok lehetséges donora a Tn1549 vanB-nek. De novo is keletkezhet a kommenzális *E. faecium*ban, de in situ is létrejöhet horizontális géntranszferrel. A legsikeresebben elterjedt klonális komplex a 17-es (CC17), melyeket clade-okba lehet sorolni. Egyes vizsgálok eredményei alapján ma a human fertőzésekben leggyakrabban izolálható CladeA A1 típusába tartozó *E. faecium*-ok nagyobb genommal rendelkeznek (nagy számú mobilis genetikai elem, melyen patogenitási szigetek találhatóak), nagyobb a spontán mutációs hajlamuk. Az A2 típusba tartozó „állati” izolátumokról történő váltás 76±30 éve történhetett, mely nagyjából egybevág az első antibiotikum bevezetésének idejével. (Vannak ezt alá nem támasztó vizsgálati ered-

mények is.) A Clade B-be tartozó törzsek jellemzően a közösségben szerzett fertőzésekben igazolhatók [5, 8, 9].

VRE által okozott fertőzésről az első publikáció 1986-ban jelent meg. Az USA-ban az 1990-es évektől kezdődően ijesztő mértékű terjedéséről számoltak be (elsősorban vanA típusú VRE-k). A nosokomiális fertőzéseket okozó *E. faecium*-ok 87%-a, az *E. faecalis*-ok 17%-a VRE. Európában human fertőzésekben ekkor még ritka, de a haszonállatok kolonizáltsága magasabb mértékű volt. Magyarázata lehetett az avoparcin alkalmazása az állattenyésztésben, mely alkalmazását 1997-től ezért visszaszórították. Az egészséges embereket kolonizáló törzsek genetikai vizsgálatainak eredményei azt mutatták, hogy a vancomycin rezisztenciát kódoló transzpozonok azonosága miatt valószínűsíthető az állati eredet [10, 11]. Sajnos, 2000-től kezdődően Európában is emelkedő tendencia volt tapasztalható a human fertőzésekben. Hazánkban 2012-től kezdődően tapasztalható ez a növekedés az Országos Epidemiológiai Központ adatai alapján (NNSR: Nemzeti Nosokomiális Surveillance Rendszer és NBS: Nemzeti Bakteriológiai

Surveillance). Magyarországon a vizsgált törzsek túlnyomó többsége (65-85%-a) vanA gént hordozó *E. faecium*, de 2017-től a vanB génnel rendelkező izolátumok aránya is kifejezett emelkedést mutatott. Valamennyi izolátum a nemzetközi elterjedtségű, ún. CC17 klonális komplexbe tartozott [5, 12].

ÖSSZEFOGLALÁS

Világszerte súlyos egészségügyi problémát jelent a multirezisztens kórokozók (MRK) elterjedtsége. Ezek közé tartoznak a vancomycin rezisztens *enterococcus* (VRE). Alapvetően nem virulensek, de kórházi környezetben való extrém túlélési képességük, toleranciájuk mellett sikerük titka valószínűleg a mobilis genetikai elemeken terjedő variabilitásuk. Az újabb, modern vizsgálatok talán még közelebb visznek az *enterococcus* patogenezisének megismeréséhez, a patogének és kommenzálisok elkülönítéséhez. Addig is az infekciókontroll tevékenységekkel mindent meg kell tenni terjedésük megakadályozása érdekében.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Cattoir V, Leclercq R: Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68:731–42.
- [2] Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, et al.: editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet], Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary, 2014-.
- [3] Dubin K, Pamer EG.: *Enterococci and their interactions with the intestinal microbiome*, *Microbiol Spectr*, 2014, November; 5(6):. doi:10.1128/microbiolspec.BAD-0014-2016.
- [4] Gao W, Howden PB, Stinear TP.: Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen, *Current Opinion in Microbiology*, 2018, 41:76–82.
- [5] Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MRC, et al.: Global Emergence and Dissemination of Enterococci as Nosocomial Pathogens: Attack of the Clones? *Front. Microbiol*, 2016, 7:788. doi: 10.3389/fmicb.2016.00788
- [6] Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health, *Microb Drug Resist*, 2017, Oct 23. doi: 10.1089/mdr.2017.0147.
- [7] Courvalin P: Vancomycin resistance in Gram-positive cocci, *Clin Infect Dis*, 2006, 42 Suppl 1: S25–34.
- [8] Ballard SA, Pertile KK, Lim M et al.: Molecular characterization of vanB elements in naturally occurring gut anaerobes, *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 1688–94.
- [9] Raven KE, Reuter S, Reynolds R et al. A decade of genomic history for healthcare-associated *Enterococcus faecium* in the United Kingdom and Ireland, *Genome Research*: <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.204024.116>.
- [10] Acar J, Casewell M, Freeman J et al.: Avoparcin and virginiamycin as animal growth promoters: a plea for science in decision-making, *Clin Microbiol Infect*, 2000, 6: 477–82.
- [11] Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB et al.: Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe, *Emerg Infect Dis*, 1999, 5:329–35.
- [12] Melegh Sz, Nyúl A, Kovács K et al.: Dissemination of VanA-Type *Enterococcus faecium* Isolates in Hungary, *Microbial Drug Resistance*, <http://doi.org/10.1089/mdr.2017.0296>

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Kristóf Katalin 1991-ben végezte a Semmelweis Egyetemet, az orvosi mikrobiológia és klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa. A Laboratóriumi Medicina Intézet Mikrobiológiai Laboratóriumát vezeti, egyetemi docens. Vezetőségi tagja a Magyar Infektológiai és

Klinikai Mikrobiológiai Társaságnak, a Magyar Mikrobiológiai Társaságnak és a Klinikai mikrobiológiai és járványügyi Szakmai Kollégiumi Tanács elnöke. Fő kutatási területe a multirezisztens mikrobák tulajdonságainak és kimutatási lehetőségeinek vizsgálata. Kiemelten foglalkozik az új mikrobiológiai vizsgálati módszerek bevezethetőségével, validálásával és a hatékony infekció-kontrollal.