

# EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTERIUM HIVATALOS LAPJA

## TARTALOM

### I. RÉSZ Személyi rész

### II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

- 83/2024. (IV. 17.) Korm. rendelet a járóbeteg- és fekvőbeteg-szakellátást nyújtó közfinanszírozott szolgáltatók gazdálkodását segítő intézkedésekről..... 1238
- 1110/2024. (IV. 17.) Korm. határozat az Egészségbiztosítási Alap Gyógyító-megelőző ellátás alcím Célelőirányzatok jogcímcsoport 2024. évi előirányzatának megemeléséről és egyéb intézkedésről..... 1241

### III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

- 20/2024. (IV. 17.) BM rendelet az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről szóló 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet módosításáról..... 1243

### IV. RÉSZ Útmutatók

### V. RÉSZ Közlemények

- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és az epilepsziás betegek gondozásáról..... 1256
- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról ..... 1311
- A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar közleménye Manuális medicina záróvizsga meghirdetéséről ..... 1386
- 1/2024. (IV. 4.) OKFŐ utasítás az állami fenntartású egészségügyi szolgáltatónál egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy illetményén felüli díjairól és vezetői juttatásairól ..... 1387

### VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

### VII. RÉSZ Vegyes közlemények

- Pályázati hirdetésnyelvi betölthető állásokra ..... 1394
- Közlemény igazolványok, oklevelek, bizonyítványok érvénytelenítéséről ..... 1398

## I. RÉSZ Személyi rész

## II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

### A Kormány 83/2024. (IV. 17.) Korm. rendelete a járóbeteg- és fekvőbeteg-szakellátást nyújtó közfinanszírozott szolgáltatók gazdálkodását segítő intézkedésekről

A Kormány

az Alaptörvény 15. cikk (3) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,

az 5. § és az 1. melléklet tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (2) bekezdés a) pontjában kapott felhatalmazás alapján,

az Alaptörvény 15. cikk (1) bekezdésében meghatározott feladatkörében eljárva a következőket rendeli el:

- 1. §** (1) A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény (a továbbiakban: Ebtv.) 31. § (9a) bekezdése alapján adatot szolgáltató járóbeteg- és fekvőbeteg-szakellátást nyújtó állami, önkormányzati, egyházi tulajdonban álló egészségügyi szolgáltató, továbbá a nemzeti felsőoktatásról szóló 2011. évi CCIV. törvény szerinti felsőoktatási intézmény részeként működő klinikai központ (a továbbiakban: egészségügyi szolgáltató) 2024. február 29. napján fennállt, lejárt tartozásállománya alapján működési támogatásban (a továbbiakban: működési támogatás) részesül. A működési támogatás összegét az Ebtv. 31. § (9a) bekezdése szerinti adatszolgáltatása figyelembevételével a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (a továbbiakban: finanszírozó) állapítja meg. A működési támogatás összegét a finanszírozó honlapján közzéteszi. A működési támogatást a 2. §-ban foglaltak szerint lehet felhasználni. A működési támogatást a finanszírozó utalványozza az egészségügyi szolgáltatók részére.
- (2) A működési támogatás összegének megállapítása során nem vehető figyelembe a Nagycéltű gyógyszerfinanszírozás előirányzat terhére már finanszírozott pénzügyi keretes készítmények finanszírozóra engedményezett összege.
- (3) A működési támogatás fedezetéül az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól szóló 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet 5. számú melléklete szerinti Célelőirányzatokon belül a Működési támogatás előirányzata szolgál.
- 2. §** (1) Az egészségügyi szolgáltató az 1. § szerinti működési támogatást
- a 2023. december 31-én 60 napon túl lejárt szállítói tartozások,
  - a 2023. december 31-én 60 napon túl lejárt egyéb tartozások,
  - a 2024. február 29-én 60 napon túl lejárt szállítói tartozások,
  - a 2024. február 29-én 60 napon túl lejárt egyéb tartozások,
  - a 2024. február 29-én 31–60 napon belül lejárt szállítói és egyéb tartozások,
  - a 2024. február 29-én 30 napon belül lejárt szállítói és egyéb tartozások,
  - a további szállítói és egyéb tartozások
- kiegyenlítésére használhatja fel 2024. május 31-ig, azzal, hogy a sorrendben következő pontban meghatározott célra csak akkor használható fel a támogatás, ha a sorrendben azt megelőző pont szerinti tartozását az egészségügyi szolgáltató már kiegyenlítette.
- (2) Az (1) bekezdésben írt kielégítési sorrendtől való eltérésre akkor van lehetőség, ha – kivételes esetben, betegellátási érdekből – az egészségügyi szolgáltató a fenntartója, a nemzeti felsőoktatásról szóló 2011. évi CCIV. törvény felsőoktatási intézmény részeként működő klinikai központ a felsőoktatásért felelős miniszter előzetes egyetértését beszerzi. A fenntartó, illetve a felsőoktatásért felelős miniszter az egyetértését csak abban az esetben adhatja meg, ha ahhoz az államháztartásért felelős miniszter előzetesen hozzájárul.

- (3) A működési támogatás intézményi felújításra, beruházásra, fejlesztésre nem használható fel, ide nem értve az (1) bekezdés szerinti tartozásokat.
- (4) A működési támogatás (1) bekezdés szerinti felhasználása során nem számolhatók el a működési támogatás átutalása előtt kifizetett tartozások.
- (5) A működési támogatás nem használható fel a Rezsivédelmi Alapból ellentételezett kiadásokra.
- (6) A finanszírozó az 1. § szerinti működési támogatást 2024. április 30-ig utalványozza az egészségügyi szolgáltató részére.

- 3. §** (1) A működési támogatás jogszerű felhasználását a kormányzati ellenőrzési szerv 2025. február 28-ig ellenőrzi. Az ellenőrzés eredményéről a kormányzati ellenőrzési szerv tájékoztatja az egészségügyért felelős minisztert. A kormányzati ellenőrzési szerv ellenőrzése eredményeképpen feltárt, a támogatás felhasználásával kapcsolatos szabálytalanságok esetén visszatérítendő összeg mértékét és a visszatérítés határidejét az egészségügyért felelős miniszter állapítja meg.
- (2) A visszatérítendő összegről és a visszatérítés határidejéről az egészségügyi szolgáltatót és a finanszírozót az egészségügyért felelős miniszter értesíti. A finanszírozó jogosult a támogatás kiutalása napján érvényes jegybanki alapkamat kétszeresével terhelt visszatérítendő összeget három egyenlő részletben levonni az egészségügyi szolgáltató részére esedékes havi finanszírozási összegből.

**4. §** Ez a rendelet a kihirdetését követő napon lép hatályba.

**5. §** Az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól szóló 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet 5. számú melléklete helyébe az 1. melléklet lép.

Orbán Viktor s. k.,  
miniszterelnök

1. melléklet a 83/2024. (IV. 17.) Korm. rendelethez

„5. számú melléklet a 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelethez

Megnevezés		Millió forint
		2024. évi előirányzat
	<b>Háziorvosi, háziiorvosi ügyeleti ellátás</b>	
	Praxisfinanszírozás	99 790,7
	Praxistámogatás	12 447,7
	Háziorvosi, szakdolgozói bértámogatás	118 149,6
	Indikátorrendszer finanszírozás és teljesítményfinanszírozás	27 105,3
	Eseti ellátás díjazása	649,3
	Ügyeleti szolgálat	13 106,2
<b>1.</b>	<b>Háziorvosi, háziiorvosi ügyeleti ellátás összesen</b>	<b>271 248,8</b>
	<b>Védőnői szolgáltatás, anya-, gyermek- és ifjúságvédelem</b>	
	Iskolaegészségügyi ellátás	2 317,1
	Iskolaegészségügyi ellátás bértámogatás	255,1
	Védőnői ellátás	24 009,8
	Anya-, gyermek- és csecsemővédelem	483,4
	MSZSZ: gyermekgyógyászat	121,6
	MSZSZ: nőgyógyászat	96,3

<b>2.</b>	<b>Védőnői szolgáltatás, anya-, gyermek- és ifjúságvédelem összesen</b>	<b>27 283,3</b>
	<b>Fogászati ellátás</b>	
	Praxisfinanszírozás	38 970,3
	Praxistámogatás	4 383,3
	Indikátorrendszer finanszírozás	3 543,4
	Fogorvosi, szakdolgozói bértámogatás	45 469,1
<b>3.</b>	<b>Fogászati ellátás összesen</b>	<b>92 366,1</b>
<b>4.</b>	<b>Otthoni szakápolás</b>	<b>8 980,8</b>
<b>5.</b>	<b>Betegszállítás és orvosi rendelvényű halottszállítás</b>	<b>12 796,9</b>
<b>6.</b>	<b>Művesekezelés</b>	<b>38 771,1</b>
	<b>Célelőirányzatok</b>	
	Méltányossági alapon történő térítések	3 911,3
	Alapellátási vállalkozás támogatási átalánydíj	55,0
	Tartósan betöltetlen háziorvosi és fogorvosi körzetek betöltésének, valamint háziorvosi tevékenység végzéséhez szükséges praxisjog vásárlásának támogatása	1 250,0
	Tervezett külföldi ellátások orvosi felülvizsgálata	20,0
	Egészségügyi dolgozók 2018–2024. évi béremelésének fedezete	912 236,8
	Egészségügyi dolgozók fix összegű bérkiegészítésének, béremelésének fedezete	3 830,1
	Az egészségügyi dolgozók pénzellátást helyettesítő jövedelem-kiegészítése	38 482,6
	Fiatalszakorvosok támogatása	320,8
	Mozgó Egészségügyi Központok működtetése	1 673,5
	Működési támogatás	63 439,7
<b>7.</b>	<b>Célelőirányzatok összesen</b>	<b>1 025 219,8</b>
<b>8.</b>	<b>Mentés</b>	<b>45 560,5</b>
<b>9.</b>	<b>Laboratóriumi ellátás</b>	<b>24 758,1</b>
	<b>Összevont szakellátás</b>	
	Járóbeteg-szakellátás	198 122,7
	Népegészségügy fejlesztése	2 717,5
	Működési költségelőleg	6 000,0
	Molekuláris diagnosztikai (PCR) ellátás	7 700,1
	Fekvőbeteg-szakellátás	646 636,7
	<i>aktív fekvőbeteg-szakellátás</i>	554 435,0
	<i>krónikus fekvőbeteg-szakellátás</i>	85 274,1
	<i>fogvatartottak egészségügyi ellátása</i>	1 927,6
	<i>várólista csökkentés</i>	5 000,0
	Extrafinanszírozás	1 000,0
	Speciális finanszírozású szakellátás	50 734,1
<b>10.</b>	<b>Összevont szakellátás összesen</b>	<b>912 911,1</b>
<b>12.</b>	<b>Gyógyító-megelőző ellátás céltartalék</b>	<b>2 735,6</b>
<b>13.</b>	<b>Finanszírozási rendszer támogatása</b>	<b>24 057,6</b>
<b>14.</b>	<b>Nagyértékű gyógyszerfinanszírozás</b>	<b>129 659,8</b>
<b>ÖSSZESEN</b>		<b>2 616 349,5</b>

**A Kormány 1110/2024. (IV. 17.) Korm. határozata  
az Egészségbiztosítási Alap Gyógyító-megelőző ellátás alcím Célelőirányzatok jogcímcsoport 2024. évi  
előirányzatának megemeléséről és egyéb intézkedésről**

1. A Kormány a Magyarország 2024. évi központi költségvetéséről szóló 2023. évi LV. törvény (a továbbiakban: Kvtv.) 13. § (2) bekezdésében biztosított jogkörében eljárva elrendeli a Kvtv. 1. melléklet LXXII. Egészségbiztosítási Alap fejezet, 2. Egészségbiztosítási ellátások kiadásai cím, 7. Gyógyító-megelőző ellátás alcím, 7. Célelőirányzatok jogcímcsoport 63 439 700 000 forinttal történő megemelését, az 1. melléklet szerint;

*Felelős:* pénzügyminiszter  
belügyminiszter

*Határidő:* azonnal

2. a Kormány felhívja a belügyminisztert, hogy a pénzügyminiszter bevonásával készítsen előterjesztést a Kormány részére a fekvőbeteg-ellátó intézményeknek az év fennmaradó részében felmerülő feladatai ellátásának biztosításához szükséges intézkedésekről.

*Felelős:* belügyminiszter  
pénzügyminiszter

*Határidő:* 2024. május 15.

Orbán Viktor s. k.,  
miniszterelnök

1. melléklet az 1110/2024. (IV. 17.) Korm. határozathoz

LXXII. Egészségbiztosítási Alap

ADATLAP A KÖLTSÉGVETÉSI ELŐIRÁNYZATOK MÓDOSÍTÁSÁRA  
Költségvetési év: 2024.

forintban

Államháztartási egyedi azonosító	Fejezet szám	Cím szám	Alcím szám	Jog-cím csop. szám	Jog-cím szám	Kiemelt előir. szám	Fejezet név	Cím név	Alcím név	Jog-cím csop. név	Jogcím név	K I A D Á S O K										Módosítás (+/-)	A módosítás következő évre áthúzódó hatása	A módosítást elrendelő jogszabály/határozat száma					
												Kiemelt előirányzat neve													A módosítás jogcíme				
LXXII.							Egészségbiztosítási Alap																						
		2																											
			7																										
201032				7																									
						K5																							
Az előirányzat-módosítás érvényessége: a) a költségvetési évben egyszeri jellegű																													

forintban

Államháztartási egyedi azonosító	Fejezet szám	Cím szám	Alcím szám	Jog-cím csop. szám	Jog-cím szám	Kiemelt előir. szám	Fejezet név	Cím név	Alcím név	Jog-cím csop. név	Jogcím név	B E V É T E L										Módosítás (+/-)	A módosítás következő évre áthúzódó hatása	A módosítást elrendelő jogszabály/határozat száma			
												Kiemelt előirányzat neve													A módosítás jogcíme		
Az előirányzat-módosítás érvényessége: a) a költségvetési évben egyszeri jellegű																											

forintban

Államháztartási egyedi azonosító	Fejezet szám	Cím szám	Alcím szám	Jog-cím csop. szám	Jog-cím szám	Kiemelt előir. szám	Fejezet név	Cím név	Alcím név	Jog-cím csop. név	Jogcím név	T Á M O G A T Á S										Módosítás (+/-)	A módosítás következő évre áthúzódó hatása	A módosítást elrendelő jogszabály/határozat száma					
												Kiemelt előirányzat neve													A módosítás jogcíme				
Az előirányzat-módosítás érvényessége: a) a költségvetési évben egyszeri jellegű																													
												Foglalkoztatottak létszáma (fő) - időszakra																	

Az adatlap 1 eredeti példányban töltendő ki							A támogatás folyósítása/zárólása (módosítása +/-)					Összesen				I. n.év	II. n.év	III. n.év	IV. n.év
Magyar Államkincstár 1 példány							időarányos teljesítményarányos egyéb: <u>azonnal</u>					63 439 700 000					63 439 700 000		

\* Az összetartozó előirányzat-változásokat (+/-) egymást követően kell szerepeltetni.

### III. RÉSZ

## Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

#### A belügyminiszter 20/2024. (IV. 17.) BM rendelete az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről szóló 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet módosításáról

Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 247. § (2) bekezdés d) pont df) alpontjában és 247. § (2) bekezdés g) pont ga) alpontjában kapott felhatalmazás alapján, a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 66. § (1) bekezdés 26. pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva a következőket rendelem el:

- 1. §** Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről szóló 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet (a továbbiakban: R.) 1. §-a a következő c) és d) ponttal egészül ki: *(E rendelet hatálya kiterjed)*
- „c) az irányítása, illetve fenntartása alatt álló egészségügyi szolgáltatók vonatkozásában az egészségügyi szolgáltatás irányításáért, illetve fenntartásáért felelős szervként eljáró Országos Kórházi Főigazgatóságra (a továbbiakban: OKFŐ) és
- d) az egészségbiztosítási szervként eljáró Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőre (a továbbiakban: NEAK).”
- 2. §** Az R. 2. §-a helyébe a következő rendelkezés lép:
- „2. § (1) Az e rendeletben használt fogalmakra – ha e rendelet eltérően nem rendelkezik – a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendeletben meghatározott fogalmakat kell alkalmazni.
- (2) E rendelet alkalmazásában
1. *antibiotikum felügyeleti rendszer*: a fertőzések megelőzésére és gyógyítására alkalmazott antibiotikumok észszerű és költséghatékony felhasználásának tervezése, elemzése, ellenőrzése, illetve az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia kialakulása és terjedése ellen alkalmazott módszerek összessége;
  2. *antibiotikum rezisztencia surveillance*: a kórokozók antibiotikum-érzékenység/-rezisztencia változásaira irányuló, célzott surveillance;
  3. *antimikrobiális szerek felhasználásának és hasznosításának surveillance-a*: az egészségügyi intézmény által profilaktikus vagy terápiás célból felhasznált antimikrobiális szerek fogyasztására és megfelelő felhasználására irányuló célzott surveillance;
  4. *betegellátási pont*: a betegzónán belül olyan hely, ahol egyidejűleg együttesen jelen van a beteg, az egészségügyi dolgozó és a beteg érintésével járó ápolás, betegellátás, gyógyítás;
  5. *betegzóna*: az egészségügyi ellátás olyan területe, amelynek része a beteg és az őt körülvevő azon élettelen környezet, amelyet a beteg maga megérinthet, vagy direkt módon a beteggel fizikai kontaktusba kerülhet;
  6. *célzott surveillance*: egy-egy meghatározott fertőzés, rizikótényező, kórokozó, antibiotikum-érzékenység/-rezisztencia, profilaktikus vagy terápiás célú gyógyszerfelhasználás monitorozására irányuló tevékenység;
  7. *egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés*: az egészségügyi ellátásban részesülő személynél, az egészségügyi dolgozónál, valamint az egészségügyi ellátással kapcsolatba kerülő más személynél az egészségügyi ellátás során kialakult fertőzés;
  8. *egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések surveillance-a*: az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megjelenésére, gyakoriságára és részletes vizsgálatára irányuló, illetve a fertőzések kialakulásának kockázati tényezőire vonatkozó surveillance;
  9. *egészségügyi ellátással összefüggő járvány*: legalább két összefüggő eset – akár tünetekkel járó fertőzés, akár kolonizáció –, amelyeknél az összefüggés, illetve az egészségügyi ellátórendszeren belüli terjedés epidemiológiai vagy mikrobiológiai vagy mind epidemiológiai, mind mikrobiológiai bizonyítékkal alátámasztható;
  10. *fertőtlenítés*: a fertőzés terjedését megakadályozó azon eljárás, amely során a környezetbe (így például felületekre, eszközökre, tárgyakra, kézre, bőrre) kikerült, fertőzések kialakulásában szerepet játszó kórokozók számának csökkentése (szanációja) vagy kiirtása történik fizikai, illetve kémiai módszerekkel;

11. *Infekciókontroll és Antibiotikum Bizottság*: az infekciókontroll tevékenységet – beleértve az antibiotikumok alkalmazásának területét is – irányító és felügyelő multidiszciplináris bizottság;
12. *infekciókontroll óvó-védő szabályok (izoláció)*: a kórokozók és fertőzések terjedésének megakadályozása céljából végzett, az egészségügyi ellátás során az egészségügyi dolgozó által alkalmazandó eljárások, illetve szabályok összessége, beleértve a bármely személy egészségügyi ellátása során alkalmazandó alapvető (standard) óvó-védő szabályokat, valamint ezek kiegészítésére a gyanított/igazolt kórokozó függvényében alkalmazandó, terjedésalapú óvó-védő szabályokat;
13. *infekciókontroll*: az egészségügyi ellátással összefüggő fertőző betegségek kialakulásában szerepet játszó tényezők ismeretén, elemzésén alapuló fertőzések megelőzésére irányuló intervenciós tevékenység;
14. *járványügyi intézkedés*: az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések átvitelének, szóródásának, így a járvány vagy járványveszély megakadályozását célzó kötelezés;
15. *kolonizáció*: kórokozó jelenléte a bőrön, nyálkahártyán vagy egyéb, normálisan nem steril szövetben vagy testváladékban klinikai tünetek megléte nélkül;
16. *környezeti infekciókontroll*: az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzése az egészségügyi intézmény mikrokörnyezetéből – levegő, víz, felületek – eredő rizikótényezők csökkentése révén;
17. *környezeti surveillance*: az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzéseket okozó kórokozók nyomon követése az egészségügyi ellátókörnyezetben, kiemelten a betegzónában, a víz, levegő, helyiségek, felszínek, bútorok, tárgyak, eszközök stb. célhoz kötött mintavételezése és laboratóriumi vizsgálata útján;
18. *mikrobiológiai surveillance*: kórokozók előfordulása és rezisztenciájának nyomon követése, a fertőző betegségek jelentésének rendjéről szóló miniszteri rendelet szerinti, bejelentésre kötelezett kórokozók előfordulásának azonosítására irányuló, célzott surveillance, amely magában foglalja a mikrobiológiai tipizáló vizsgálatokat, illetve eredményeket is;
19. *perioperatív antibiotikum profilaxis*: antibiotikumok alkalmazása a műtét során a posztoperatív sebfertőzés kockázatának csökkentése érdekében;
20. *steril anyag-eszköz ellátás*: az egészségügyi szolgáltatás nyújtása során sterilen alkalmazandó orvostechnikai eszközök biztosításának rendszere, beleértve a vonatkozó honosított harmonizált szabványok és irányelvek alapján, a felhasználás helyén végzett steril anyag-eszköz előállítását is;
21. *surveillance*: olyan folyamatosan működő információs rendszer, amely standardizált definíciók és módszertan alapján, validált kritériumok szerinti adatgyűjtést, elemzést, értelmezést, visszacsatolást és intervenciót tesz lehetővé."

- 3. §**
- (1) Az R. 3. § (1) bekezdés a) pontja a következő ae) alponttal egészül ki:  
(Az *infekciókontroll tevékenység az alábbiakat foglalja magában: surveillance:*)  
„ae) környezeti surveillance;”
  - (2) Az R. 3. § (1) bekezdés c) pont cb) alpontja helyébe a következő rendelkezés lép:  
(Az *infekciókontroll tevékenység az alábbiakat foglalja magában: megelőző tevékenység:*)  
„cb) az infekciókontroll óvó-védő szabályok és egyéb megelőző óvintézkedések kidolgozása, a megvalósítás monitorozása és felügyelete;”
  - (3) Az R. 3. § (1) bekezdés f) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:  
(Az *infekciókontroll tevékenység az alábbiakat foglalja magában:*)  
„f) közreműködés a helyi antibiotikum-felhasználás felügyeleti rendszerének kialakításában az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia kialakulásának megelőzése érdekében;”
  - (4) Az R. 3. § (2) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:  
„(2) Az (1) bekezdésben foglalt tevékenységek végrehajtását az egészségügyi szolgáltató szervezeti egységeként évente legalább egy alkalommal megvizsgálja, és ezt dokumentálja, valamint a megfelelő végrehajtást akadályozó tárgyi vagy személyi hiányosságok esetén fejlesztési igényt nyújt be az egészségügyi intézmény fenntartója számára.”
- 4. §**
- (1) Az R. 4. § (1) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:  
„(1) Az egészségügyi szolgáltató a besorolási szintjének megfelelő, az 1. melléklet szerinti személyi és tárgyi feltételek biztosításával a 3. §-ban meghatározott infekciókontroll tevékenységet folytat. Ennek támogatására



– az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 155. § (2) bekezdése alapján – az egészségügyi intézmény fenntartója köteles biztosítani az általa fenntartott egészségügyi intézmény szükség szerinti fejlesztését.”

- (2) Az R. 4. § (9) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(9) Az új belépő egészségügyi dolgozók (8) bekezdés a) pontja szerinti képzése

- a) az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések jelentősége, nagyságrendje, terjedési módja és megelőzése,
- b) az infekciókontroll óvó-védő szabályok,
- c) a kézhigiéné, védőeszköz-használat,
- d) a teendők multirezisztens kórokozók előfordulása során, illetve
- e) az egészségügyi szolgáltató infekciókontrollal kapcsolatos helyi eljárásrendjei témaköröket tartalmazza.”

- 5. §** (1) Az R. 5. § (1) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(1) Az egészségügyi szolgáltató az infekciókontroll tevékenységet az országos tisztifőorvos által kiadott, a 14. § (1) bekezdés f) pontja szerinti módszertani levelek és az egészségügyért felelős miniszter (a továbbiakban: miniszter) által kiadott szakmai irányelvek alapján végzi. Az OKFŐ irányítása vagy fenntartása alatt álló egészségügyi szolgáltatók ezen szerv által kiadott – az országos tisztifőorvosi módszertani levelekkel és a miniszteri szakmai irányelvekkel összhangban álló – országos kézikönyvek figyelembevételével végzik az infekciókontroll szakmai minőségértékelését és minőségfejlesztését.”

- (2) Az R. 5. § (3) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(3) A helyi eljárásrend tartalmazza

- a) a kézhigiénére, az infekciókontroll óvó-védő (izolációs) szabályokra, az eszközhasználattal összefüggő fertőzések megelőzésére, a sebfertőzés megelőzésére (beleértve a perioperatív antibiotikum profilaxisra vonatkozó helyi ajánlásokat), valamint a környezeti infekciókontroll tevékenységre vonatkozó feladatokat;
- b) a Clostridioides (korábban Clostridium) difficile, továbbá a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések megelőzésére vonatkozó, valamint a célzott felvételi szűrések szabályozását is magában foglaló helyi előírásokat;
- c) a helyi antibiotikum felhasználás surveillance-ra és antibiotikum rezisztencia surveillance-ra vonatkozó előírásokat;
- d) az intézményi infekciókontroll stratégiát megalapozó intézményi surveillance helyi eljárásrendjét;
- e) a halmazódások, egészségügyi ellátással összefüggő járványok kivizsgálásának helyi eljárásrendjét;
- f) a 3. § (1) bekezdésében foglalt egyéb feladatokra vonatkozó helyi eljárásrendeket.”

- (3) Az R. 5. §-a a következő (4) bekezdéssel egészül ki:

„(4) A (3) bekezdés a)–f) pontja szerinti helyi eljárásrendek kidolgozása és aktualizálása az egészségügyi intézmény vezetőjének utasítására, a szükséges multidiszciplináris megközelítés érdekében, a megfelelő szakmai kompetenciával bíró intézményi szakemberekből álló munkacsoport feladata, amelyben részt kell vennie infektológusnak, kórházhigiénikusnak, mikrobiológusnak, gyógyszerésznek, a klinikai szakmák képviselőinek, az ápolási igazgatónak, valamint további szakember is bevonható.”

- 6. §** (1) Az R. 8. § (2) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(2) Az egészségügyi szolgáltató steril anyag-eszköz előállításának, illetve ellátásának szakmai felügyeletét az egészségügyi szolgáltató vezetője által – az infekciókontroll/kórházhigiénés tevékenységet vezető munkatárs javaslata alapján – megbízott személy látja el.”

- (2) Az R. 8. §-a a következő (4)–(7) bekezdéssel egészül ki:

„(4) Valamennyi fekvőbeteg-szakellátást nyújtó intézmény elvégzi az intézményére vonatkozóan az intézménytípus besorolását az 1. melléklet 2. pont 2.1–2.5. alpontja tekintetében az országos tisztifőorvos módszertani levelében meghatározott kritériumok szerint. Ha az intézménytípus szerinti besorolás módosul, az ezt indikáló változásról a bekezdésétől számított 14 napon belül az intézmény értesíti az OKFŐ-t.

(5) Az OKFŐ a (4) bekezdés szerinti intézménytípus szerinti besorolást egyezteteti a NEAK-kal és a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központtal (a továbbiakban: NNGYK), majd a végleges besorolásról tájékoztatja a fekvőbeteg-szakellátást nyújtó intézményt, amely ennek megfelelően jár el az 1. melléklet szerinti feladatok végrehajtása során.

(6) Az irányító jogkört gyakorló egészségügyi intézmény felügyeli az intézménye által irányított egészségügyi intézmények infekciókontroll tevékenységét. Irányítói tevékenysége során az egységes, hatékony intézményi infekciókontroll stratégia és programok implementálása érdekében közreműködik az irányított egészségügyi

intézmények infekciókontroll programjának kialakításában, szakmai támogatást nyújt a tevékenység optimális végrehajtása érdekében.

(7) Az országos tisztifőorvos az intézménytípus 1. melléklet 2. pont 2.1–2.5. alpontja szerinti besoroláshoz módszertani levelet ad ki.”

**7. §** (1) Az R. 8/A. § (2) bekezdés a) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

*(Az infekciókontroll kapcsolattartó)*

„a) ellenőrzi az osztályon az 5. § (3) bekezdése szerinti helyi eljárásrend alapján az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésre magas kockázattal bíró vagy egyébként veszélyeztetett személyek azonnali azonosítására szolgáló kockázatértékelési eljárás elvégzését,”

(2) Az R. 8/A. § (2) bekezdése a következő d) ponttal egészül ki:

*(Az infekciókontroll kapcsolattartó)*

„d) rendszeresen ellenőrzi az osztályon az alkoholos kézfertőtlenítő szer adagolókat és a fertőtlenítő hatású folyékony szappan adagolókat használhatóság, feltöltöttség, csereigény szempontjából, és nemmegfelelőség esetén jelzést tesz a szervezeti egység vezető ápolója részére további intézkedés céljából.”

(3) Az R. 8/A. § (4) bekezdés d) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

*(A fekvőbeteg-ellátást végző szolgáltató klinikai szervezeti egységeit vezető valamennyi osztályvezető)*

„d) az IIAB segítségével értékeli a mikrobiológiai mintavételi gyakoriságot és gyakorlatot, az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések és az antimikrobiális rezisztencia előfordulását, valamint az antimikrobiális szerek és a kézfertőtlenítő szerek felhasználását a szervezeti egységben, és az értékelés alapján intézkedéseket hoz,”

**8. §** Az R. 9. §-a helyébe a következő rendelkezés lép:

„9. § (1) A fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató számára mikrobiológiai diagnosztikai szolgáltatást nyújtó laboratórium a bizonyítékon alapuló infekciókontroll és antibiotikum felügyeleti tevékenység elősegítése érdekében – a 8. § (1) bekezdése szerinti egészségügyi szolgáltatók esetében az infekciókontroll szervezeti egység egyidejű tájékoztatása mellett –

a) folyamatosan adatokat szolgáltat a 14. § (1) bekezdés b) pontja szerinti országos adatbázisba,

b) részt vesz – évente két alkalommal – az NNGYK körvizsgálataiban,

c) az optimális empirikus terápia támogatása érdekében az országos tisztifőorvos szakmai-módszertani iránymutatása alapján elkészíti az intézményi, illetve osztályos antibiotikum-érzékenységi táblázatokat, így az intézményben, osztályon ellátott betegekből izolált kórokozók antibiotikum-érzékenységének kórokozónként összesített táblázatát, amelyeket legalább évente frissít,

d) gondoskodik a törzsküldésről a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet alapján,

e) fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató által igényelt rendszerességgel és formában összeállítja a vizsgált mikrobiológiai minták számára és vizsgálati eredményeire vonatkozó, aggregált adatokat.

(2) A fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató – a 8. § (1) bekezdése szerinti egészségügyi szolgáltatók esetében az infekciókontroll szervezeti egységén keresztül –

a) az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvény, valamint a fertőző betegségek jelentésének rendjéről szóló 1/2014. (I. 16.) EMMI rendelet előírásainak megfelelően adatokat szolgáltat a 14. § (1) bekezdés a) pontja szerinti országos surveillance adatbázisba,

b) részt vesz az Európai Pont Prevalencia Vizsgálatban, az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések gyakoriságának és az antimikrobiális szerek alkalmazásának európai felmérésében,

c) az egészségügyi szolgáltatónál működő, a 10. § szerinti, az IIAB éves tevékenységére vonatkozó összesített beszámolót is tartalmazó éves jelentést készít a 3. § (1) bekezdése szerinti infekciókontroll tevékenységéről az országos tisztifőorvos által kiadott szempontok szerint, és azt a népegészségügyi feladatkörében eljáró fővárosi és vármegyei kormányhivatalnak a tárgyévét követő év február 20-ig megküldi,

d) az országos tisztifőorvos által kiadott módszertani levél mellékletét képező „Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) infekciókontroll-kockázatértékelő rendszere aktív fekvőbeteg-ellátó intézmények számára” kérdőív kitöltésével, értékelésével évenként elvégzi az egészségügyi szolgáltató saját infekciókontroll tevékenységének áttekintését az Egészségügyi Világszervezet (a továbbiakban: WHO) ajánlásának kulcselemei tekintetében, és az infekciókontroll szervezeti egysége javaslatot tesz az intézményi infekciókontroll program megerősítését célzó intézkedésekre,

e) a d) pont szerinti javaslatok és az intézménynél rendelkezésre álló, az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzése szempontjából releváns adatok, információk alapján az egészségügyi szolgáltató saját intézményére vonatkozó programot tervez az intézményi infekciókontroll megerősítésére, amelynek beszámolóját a c) pont szerinti éves jelentéssel egy időben megküldi a népegészségügyi feladatkörében eljáró fővárosi és vármegyei kormányhivatalnak, valamint az OKFŐ-nek,  
f) intézkedik az országos tisztifőorvos által kiadott módszertani levél szerinti, a négy leggyakoribb egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés megelőzésére szolgáló ellátási csomag bevezetéséről és alkalmazásáról, valamint a végrehajtás belső ellenőrzéséről."

**9. §**

- (1) Az R. 10. § (1) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:  
„(1) A fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltatóknak ágyszámtól függetlenül önálló IIAB-ot kell működtetniük; kivéve a 100 ágy alatti, az 1. melléklet szerint krónikus besorolású fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézményeket.”
- (2) Az R. 10. § (3) bekezdés a) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:  
(Az IIAB)  
„a) értékeli az intézményi, valamint szervezeti egység szinten előforduló egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések előfordulását adott időszak alatt, az intézményen belüli közegészségügyi-járványügyi, antibiotikum-rezisztencia helyzetet, valamint az antibiotikum-felhasználás gyakorlatát, a mikrobiológiai mintavételi gyakoriságot és gyakorlatot, valamint a kézfertőtlenítőszer-felhasználást;”
- (3) Az R. 10. § (3) bekezdése a következő i)–k) ponttal egészül ki:  
(Az IIAB)  
„i) az 5. § (3) bekezdése szerinti helyi eljárásrendeket rendszeres időközönként értékeli, és javaslatot tesz azok aktualizálására;  
j) kiemelt figyelmet fordít arra, hogy az egészségügyi szolgáltató valamennyi dolgozója a munkakörének és feladatainak megfelelően megismerje, elsajátítsa és alkalmazza a helyi eljárásrendben szereplő elvárásokat, különös tekintettel a kézhigiéne szabályainak betartása vonatkozásában;  
k) áttekinti, illetve a fertőzések gyakoriságával, az antibiotikum-rezisztenciával és antibiotikum-felhasználással összefüggésben elemzi az intézményi mikrobiológiai mintavételi gyakorlatra vonatkozó adatokat, és ennek alapján intézkedési tervet készít a mintavételi gyakoriság tekintetében.”
- (4) Az R. 10. § (5) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:  
„(5) Az IIAB elnöke az intézmény vezetője, titkára az intézményen belüli infekciókontroll tevékenységet irányító szakember. Tagja az intézményben foglalkoztatott  
a) orvos igazgató,  
b) ápolási igazgató,  
c) gazdasági igazgató,  
d) infektológus,  
e) kórházhygiénikus,  
f) mikrobiológus szakorvos vagy klinikai mikrobiológus,  
g) intézeti főgyógyász/gyógyász,  
h) sebészeti, illetve egyéb manuális szakma képviselője,  
i) intenzív terápiás szakember,  
j) az intézmény fő ellátási profiljának megfelelő egyéb klinikai szakma képviselője.  
Amennyiben a fekvőbeteg-ellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató számára a mikrobiológiai diagnosztikai szolgáltatást külső szerződött laboratórium biztosítja, úgy a külső szerződött laboratórium delegál mikrobiológus szakorvost vagy klinikai mikrobiológust az IIAB-ba.”
- (5) Az R. 10. § (7)–(9) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:  
„(7) Az IIAB legalább negyedéves rendszerességgel ülésezik, összehívásáról az elnök gondoskodik. Az IIAB működését az első ülésén elfogadott ügyrendben szabályozza.  
(8) A főigazgató az IIAB közreműködésével évente, továbbá – ha járványügyi esemény indokolta teszi – soron kívüli jelentést küld az országos tisztifőorvosnak, a MIAB-nak, valamint az OKFŐ-nek az intézményi szintű egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések és antimikrobiális rezisztencia járványügyi helyzetről, az infekciókontroll és antimikrobiális rezisztencia visszaszorítása érdekében végzett tevékenységéről és annak eredményeiről.  
(9) Az IIAB felelős az intézményi antibiotikum felügyeleti rendszer program kidolgozása és működtetése szakmai felügyeletért, és a programot évente értékeli és felülvizsgálja.”

- (6) Az R. 10. §-a a következő (10) bekezdéssel egészül ki:  
„(10) Az IIAB feladatainak megvalósulásáért a gyógyintézmény vezetője felelős.”

- 10. §** (1) Az R. 13. § (5) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:  
„(5) Az OIAB titkárát az országos tisztifőorvos jelöli ki. Az OIAB állandó tagja az országos tisztifőorvos, az országos tisztifőgyógyszerész, a NEAK főigazgatója, a Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal képviselője és az OKFŐ főigazgatója. Az OIAB további tagjait a miniszter kéri fel.”
- (2) Az R. 13. § (6) bekezdés e) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:  
(Az OIAB feladatai:)  
„e) a humánegészségügy és az állategészségügy együttműködésének elősegítése az antimikrobiális rezisztencia visszaszorítása érdekében a WHO Egy egészség elvének megfelelően;”
- 11. §** Az R. 14. § (1) bekezdés a) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:  
(Az országos tisztifőorvos)  
„a) működteti az Országos Szakmai Információs Rendszer (a továbbiakban: OSZIR) részét képező, az egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzések és kórokozók, valamint egyes kapcsolódó indikátorok monitorozására szolgáló országos adatbázist, az OSZIR Nemzeti Nosocomiális Surveillance Rendszert (a továbbiakban: OSZIR NNSR), és közzéteszi az OSZIR NNSR-be történő jelentésekre vonatkozó szakmai-módszertani iránymutatást;”
- 12. §** Az R. 14/A. §-a helyébe a következő rendelkezés lép:  
„14/A. § (1) A NEAK az országos tisztifőorvos megkeresésére adatot szolgáltat az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésekkel és az antimikrobiális szer felhasználással kapcsolatos helyzetelemzéshez, a járványügyi intézkedések megalapozásához, valamint a nemzetközi kötelezettségvállalások alapján történő adatszolgáltatások támogatásához.  
(2) A NEAK a fekvőbeteg-szakellátást nyújtó intézmények 8. § (5) bekezdése szerinti végleges, intézménytípus szerinti besorolását az éves „Kórházi ágyszám- és betegforgalmi kimutatás” című kiadványában közzéteszi.”
- 13. §** Az R. 15. §-a a következő (10)–(12) bekezdéssel egészül ki:  
„(10) Az országos tisztifőorvos az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről szóló 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet módosításáról szóló 20/2024. (IV. 17.) BM rendelettel (a továbbiakban: Módr.) megállapított 8. § (7) bekezdése szerinti módszertani levelet a Módr. hatálybalépésétől számított 30. napig adja ki.  
(11) E rendeletnek a Módr.-rel megállapított 8. § (7) bekezdése szerinti módszertani levél alapján valamennyi fekvőbeteg-szakellátást nyújtó intézmény elvégzi az intézményére vonatkozóan az intézménytípus szerinti besorolást, és azt a Módr. hatálybalépésétől számított 60 napon belül megküldi az OKFŐ-nek.  
(12) E rendeletnek a Módr.-rel megállapított 1. mellékletét a Módr. hatálybalépésétől számított 61. naptól kell alkalmazni. A Módr. hatálybalépésétől számított 60. napig a járóbeteg-szakellátást nyújtó önálló rendelőintézetekre és a fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltatókra vonatkozó minimumfeltételek tekintetében az 1. melléklet Módr. hatálybalépését megelőző napon hatályos előírásait kell alkalmazni.”
- 14. §** Az R. 1. melléklete helyébe az 1. melléklet lép.
- 15. §** Az R.
- a) 3. § (1) bekezdés d) pontjában a „nosocomiális” szövegrész helyébe az „egészségügyi ellátással összefüggő” szöveg,
- b) 4. § (7) bekezdésében a „2. b) és 2. c) pontja” szövegrész helyébe a „2. pont a)–c) alpontja” szöveg és az „infekciókontroll nővérekre vonatkozó” szövegrész helyébe az „epidemiológiai szakápolói munkakörre vonatkozó” szöveg,
- c) 8. § (1) bekezdésében a „2. pontjában” szövegrész helyébe a „2. pont b) és c) alpontjában” szöveg,
- d) 10. § (3) bekezdés b) pontjában a „fertőzés” szövegrész helyébe a „fertőzések” szöveg,
- e) 10. § (3) bekezdés e) pontjában az „ellenőrzi” szövegrész helyébe a „követi és értékeli” szöveg,
- f) 12. § (3) bekezdésében az „országos tisztifőorvos által kijelölt személy” szövegrész helyébe az „országos tisztifőorvos által kijelölt tisztifőgyógyszerész” szöveg és a „Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (a továbbiakban: NEAK)” szövegrész helyébe a „NEAK” szöveg,

- g) 14. § (2) bekezdésében az „eredményeit” szövegrész helyébe az „eredményeit országos, regionális és intézménytípus szerinti bontásban” szöveg lép.

**16. §** Ez a rendelet a kihirdetését követő harmadik napon lép hatályba.

*Dr. Pintér Sándor s. k.,*  
belügyminiszter

1. melléklet a 20/2024. (IV. 17.) BM rendelethez

„1. melléklet a 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelethez

### 1. Járóbeteg-szakellátást nyújtó önálló rendelőintézet\*

1.1. A járóbeteg-szakellátást nyújtó önálló rendelőintézetre vonatkozó személyi minimumfeltételek

	A	B	C
1.	Egészségügyi szolgáltatóra vonatkozó személyi minimumfeltételek	Munkakör	A munkakör betöltéséhez szükséges végzettség vagy szakképesítés
2.	Munkatárs	1 fő szakápoló vagy diplomás ápoló munkakörben	– epidemiológiai szakápoló, – ápoló OKJ (54, 55), – diplomás ápoló
3.		1 fő közegészségügyi-járványügyi ellenőr vagy közegészségügyi-járványügyi felügyelő	– közegészségügyi-járványügyi ellenőr, – közegészségügyi-járványügyi felügyelő, – népegészségügyi ellenőr, – népegészségügyi felügyelő, – okleveles népegészségügyi szakember népegészségügyi felügyelő szakon, – okleveles népegészségügyi szakember epidemiológia szakon, – egyéb, az infektókontroll szempontjából releváns MSc-képzéssel rendelkező szakember

1.2. A járóbeteg-szakellátást nyújtó önálló rendelőintézetre vonatkozó egyéb minimumfeltételek

	A	B
1.	Egészségügyi szolgáltatóra vonatkozó egyéb minimumfeltételek	Leírás
2.	Tárgyi feltételek	Irodahelyiség telefontal, OSZIR NNSR-be történő online adatszolgáltatáshoz internetkapcsolat és a szoftver futtatására alkalmas számítógép biztosítása.
3.	Infektókontroll minimálisan foglalja magába	– surveillance (csak egynapos sebészeti ellátás, valamint dialízis ellátás nyújtása esetén): 3. § (1) bekezdés a) pont aa) alpontja, valamint b) pontja szerinti tevékenység, – megelőző tevékenység: 3. § (1) bekezdés c), d), e) és g) pontja, valamint 3. § (2) bekezdése szerinti tevékenység, – képzés: 3. § (1) bekezdés i) pontja

\* Idetartoznak fenntartótól függetlenül a járóbeteg-szakellátás keretében dialízis ellátást nyújtó egészségügyi szolgáltatók is. Amennyiben ezen egészségügyi szolgáltató több önálló telephellyel rendelkezik, akkor az 1. pont 1.1–1.2. alpontja szerinti infektókontroll személyi és egyéb minimumfeltételeket legalább székhelyén/főtelephelyén köteles biztosítani és felügyelni az egészségügyi szolgáltató valamennyi telephelyének infektókontroll tevékenységét.

## 2. Fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltatók

2.1. Első szintű (primer, PRIM) besorolású fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézmények

2.1.1. Az első szintű (primer, PRIM) besorolású fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézményekre vonatkozó személyi minimumfeltételek

	A	B	C
1.	Egészségügyi szolgáltatóra vonatkozó személyi minimumfeltételek	Munkakör	A munkakör betöltéséhez szükséges végzettség vagy szakképesítés
2.	Kórházhygiénés szervezeti egység vezető*	1 fő kórházi epidemiológus	<ul style="list-style-type: none"> <li>– közegészségtan-járványtan szakorvos,</li> <li>– megelőző orvostan és népegészségtan szakorvos,</li> <li>– egyéb szakorvos kórházhygiénés és infektókontroll szakirányú továbbképzés birtokában,</li> <li>– legalább 5 éves, fekvőbeteg-szakellátásban szerzett infektókontroll szakmai gyakorlattal rendelkező,               <ul style="list-style-type: none"> <li>= orvostudományi diplomával vagy más, egészségtudományi területen szerzett, egyetemi végzettségnek megfelelő diplomával rendelkező szakember,</li> <li>= közegészségügyi-járványügyi ellenőr,</li> <li>= közegészségügyi-járványügyi felügyelő,</li> <li>= népegészségügyi ellenőr, okleveles népegészségügyi szakember népegészségügyi felügyelő specializációval,</li> <li>= okleveles népegészségügyi szakember epidemiológia – közegészségügyi-járványügyi felügyelő specializációval</li> </ul> </li> </ul>
3.	Munkatárs	1 fő közegészségügyi-járványügyi ellenőr vagy közegészségügyi-járványügyi felügyelő	<ul style="list-style-type: none"> <li>– közegészségügyi-járványügyi felügyelő,</li> <li>– közegészségügyi-járványügyi ellenőr,</li> <li>– népegészségügyi ellenőr,</li> <li>– okleveles népegészségügyi szakember epidemiológia szakon,</li> <li>– okleveles népegészségügyi szakember népegészségügyi felügyelő szakon,</li> <li>– egyéb, az infektókontroll szempontjából releváns MSc-képzéssel rendelkező szakember</li> </ul>
4.		500 ágyig 2 fő főállású epidemiológiai szakápoló, a fölött minden további megkezdett 250 ágyhoz újabb 1-1 fő epidemiológiai szakápoló	<ul style="list-style-type: none"> <li>– epidemiológiai szakápoló,</li> <li>– ápoló OKJ (54, 55),</li> <li>– ápoló (BSc, MSc)</li> </ul>

\* Vezetői munkakört csak főállású szakember láthat el.

2.1.2. Az első szintű (primer, PRIM) besorolású fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézményekre vonatkozó egyéb minimumfeltételek

	A	B
1.	Egészségügyi szolgáltatóra vonatkozó egyéb minimumfeltételek	Leírás
2.	Tárgyi feltételek	Irodahelyiség telefontal, OSZIR NNSR-be történő online adatszolgáltatáshoz internetkapcsolat és a szoftver futtatására alkalmas számítógép biztosítása; valamint az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvényben (a továbbiakban: Eüak.) foglalt célok érdekében és a szükséges mértékben betekintési jog a kórházi betegdokumentációs (medikai) rendszerbe és a mikrobiológiai leletekbe.
3.	OSZIR NNSR rendszerbe történő kötelező jelentések	Halmozódás/járványgyanú/járvány jelentése, MRK, CDI, VÁF modulok, alkoholos kézfertőtlenítő szer felhasználási adatok, Európai Pont Prevalencia Vizsgálat.
4.	OSZIR NNSR rendszerbe történő kötelezően választható jelentések	Azon egészségügyi szolgáltatók, amelyeknek a működési engedélye az általuk végezhető szakmák között tartalmazza az alábbi egészségügyi szakmakódok valamelyikét, az ellátás progresszivitási szintjének figyelembevételével: – 0502 szakmakód: intenzív neonatológiai osztály (PIC II.), perinatalis (neonatalis) intenzív centrum (PIC III.), – 1502 szakmakód: intenzív terápia II. vagy III. ellátási szint, – 0200 szakmakód: sebészet III. ellátási szint, kötelesek egy alkalommal három hónapos országosan irányított, és legalább egy alkalommal három hónapos szabadon választott surveillance programot végezni az OSZIR NNSR kötelezően választható moduljaiból (műtéti sebfertőzés, ITO, PIC surveillance).
5.	Infekciókontroll minimálisan foglalja magába	Éves infekciókontroll program terv szerint a 3. § (1) és (2) bekezdésében részletezett tevékenységek.*

\* Amennyiben a fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató a mikrobiológiai laboratóriumi háttérrel közreműködő által biztosítja, úgy a közreműködő egészségügyi szolgáltató végzi a 3. § (1) bekezdés a) pont ab) és ac) alpontjában előírtakat. A 3. § (1) bekezdés a) pont ad) alpontjában előírtakat az intézményi (vagy ennek hiányában szerződött) (fő)gyógyyszerész végzi.



## 2.2. Második szintű (secunder, SEC) besorolású fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézmények

## 2.2.1. A második szintű (secunder, SEC) besorolású fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézményekre vonatkozó személyi minimumfeltételek

	A	B	C
1.	Egészségügyi szolgáltatóra vonatkozó személyi minimumfeltételek	Munkakör	A munkakör betöltéséhez szükséges végzettség vagy szakképesítés
2.	Kórházhigiénés szervezeti egység vezető*	1 fő kórházi epidemiológus	<ul style="list-style-type: none"> <li>– közegészségtan-járványtan szakorvos,</li> <li>– megelőző orvostan és népegészségtan szakorvos,</li> <li>– egyéb szakorvos kórházhigiénés és infektókontroll szakirányú továbbképzés birtokában,</li> <li>– legalább 5 éves, fekvőbeteg-szakellátásban szerzett infektókontroll szakmai gyakorlattal rendelkező, <ul style="list-style-type: none"> <li>= orvostudományi diplomával vagy más, egészségtudományi területen szerzett, egyetemi végzettségnek megfelelő diplomával rendelkező szakember,</li> <li>= okleveles népegészségügyi szakember népegészségügyi felügyelő specializációval,</li> <li>= okleveles népegészségügyi szakember epidemiológia specializációval</li> </ul> </li> </ul>
3.		1 fő infektológus**	– infektológus szakorvos
4.	Munkatárs	1 fő főállású közegészségügyi-járványügyi ellenőr	<ul style="list-style-type: none"> <li>– közegészségügyi-járványügyi ellenőr,</li> <li>– közegészségügyi-járványügyi felügyelő,</li> <li>– népegészségügyi ellenőr,</li> <li>– népegészségügyi felügyelő,</li> <li>– okleveles népegészségügyi szakember epidemiológia szakon,</li> <li>– okleveles népegészségügyi szakember népegészségügyi felügyelő szakon,</li> <li>– egyéb, az infektókontroll szempontjából releváns MSc-képzéssel rendelkező szakember</li> </ul>
5.		500 ágyig 2 fő főállású epidemiológiai szakápoló, a fölött minden további megkezdett 250 ágyhoz újabb 1-1 fő epidemiológiai szakápoló	<ul style="list-style-type: none"> <li>– epidemiológiai szakápoló,</li> <li>– ápoló OKJ (54, 55),</li> <li>– ápoló (BSc, MSc)</li> </ul>

\* Mind a kórházi epidemiológus, mind az infektókontroll feladatokat ellátó infektológus vezetői kinevezése megfelelő; illetve vezetői munkakört csak főállású szakember láthat el.

\*\* Infektókontroll feladatok ellátására.



2.2.2. A második szintű (secunder, SEC) besorolású fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézményekre vonatkozó egyéb minimumfeltételek

	A	B
1.	Egészségügyi szolgáltatóra vonatkozó egyéb minimumfeltételek	Leírás
2.	Tárgyi feltételek	Irodahelyiség telefontal, OSZIR NNSR-be történő online adatszolgáltatáshoz internetkapcsolat és a szoftver futtatására alkalmas számítógép biztosítása; valamint az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvényben (a továbbiakban: Eüak.) foglalt célok érdekében és a szükséges mértékben betekintési jog a kórházi betegdokumentációs (medikai) rendszerbe és a mikrobiológiai leletekbe.
3.	OSZIR NNSR rendszerbe történő kötelező jelentések	Halmozódás/járványgyanú/járvány jelentése, MRK, CDI, VÁF modulok, alkoholos kézfertőtlenítő szer felhasználási adatok, Európai Pont Prevalencia Vizsgálat.
4.	OSZIR NNSR rendszerbe történő kötelezően választható jelentések	Azon egészségügyi szolgáltatók, amelyeknek a működési engedélye az általuk végezhető szakmák között tartalmazza az alábbi egészségügyi szakmakódok valamelyikét, az ellátás progresszivitási szintjének figyelembevételével: – 0502 szakmakód: intenzív neonatológiai osztály (PIC II.), perinatalis (neonatalis) intenzív centrum (PIC III.), – 1502 szakmakód: intenzív terápia II. vagy III. ellátási szint, – 0200 szakmakód: sebészet III. ellátási szint, kötelesek egy alkalommal három hónapos országosan irányított, és legalább egy alkalommal három hónapos szabadon választott surveillance programot végezni az OSZIR NNSR kötelezően választható moduljaiból (műtéti sebfertőzés, ITO, PIC surveillance).
5.	Infekciókontroll minimálisan foglalja magába	Éves infekciókontroll program terv szerint a 3. § (1) és (2) bekezdésében részletezett tevékenységek.*

\* Amennyiben a fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató a mikrobiológiai laboratóriumi háttérrel közreműködő által biztosítja, úgy a közreműködő egészségügyi szolgáltató végzi a 3. § (1) bekezdés a) pont ab) és ac) alpontjában előírtakat. A 3. § (1) bekezdés a) pont ad) alpontjában előírtakat az intézményi (fő)gyógyoszerész végzi.

2.3. Harmadik szintű (tercier, TERC) fekvőbeteg-ellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató intézmények

2.3.1. A harmadik szintű (tercier, TERC) fekvőbeteg-ellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató intézményekre vonatkozó személyi minimumfeltételek

	A	B	C
1.	Egészségügyi szolgáltatóra vonatkozó személyi minimumfeltételek	Munkakör	A munkakör betöltéséhez szükséges végzettség vagy szakképesítés
2.	Kórházhigiénés szervezeti egység vezető*	1 fő kórházi epidemiológus	– közegészségtan-járványtan szakorvos, – megelőző orvostan és népegészségtan szakorvos, – egyéb szakorvos kórházhigiénés és infekciókontroll szakirányú továbbképzés birtokában, – legalább 5 éves, fekvőbeteg-szakellátásban szerzett infekciókontroll szakmai gyakorlattal és okleveles népegészségtan szakember epidemiológia specializációval végzettséggel rendelkező orvos

3.	Munkatárs	1 fő kórházi epidemiológus (1000 aktív ágy felett főállásban)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– közegésztan-járványtan szakorvos,</li> <li>– megelőző orvostan és népegésztan szakorvos,</li> <li>– egyéb szakorvos kórházhigiénés és infektókontroll szakirányú továbbképzés birtokában,</li> <li>– legalább 5 éves, fekvőbeteg-szakellátásban szerzett infektókontroll szakmai gyakorlattal rendelkező, <ul style="list-style-type: none"> <li>= orvostudományi diplomával vagy más, egészségtudományi területen szerzett, egyetemi végzettségnek megfelelő diplomával rendelkező szakember,</li> <li>= közegésztügyi-járványügyi ellenőr,</li> <li>= közegésztügyi-járványügyi felügyelő,</li> <li>= népegésztügyi ellenőr,</li> <li>= közegésztügyi-járványügyi felügyelő,</li> <li>= okleveles népegésztügyi szakember</li> </ul> </li> <li>– népegésztügyi felügyelő specializációval,</li> <li>– okleveles népegésztügyi szakember epidemiológia specializációval</li> </ul>
4.		1 fő főállású infektológus**	– infektológus szakorvos
5.		1 fő egyetemeken és 1500 aktív ágy felett 2 fő főállású közegésztügyi-járványügyi ellenőr	<ul style="list-style-type: none"> <li>– közegésztügyi-járványügyi ellenőr,</li> <li>– közegésztügyi-járványügyi felügyelő,</li> <li>– népegésztügyi ellenőr,</li> <li>– okleveles népegésztügyi szakember epidemiológia szakon,</li> <li>– népegésztügyi felügyelő,</li> <li>– okleveles népegésztügyi szakember népegésztügyi felügyelő szakon,</li> <li>– egyéb, az infektókontroll szempontjából releváns MSc-képzéssel rendelkező szakember</li> </ul>
6.		500 ágig 2 fő főállású epidemiológiai szakápoló, a fölött minden további megkezdett 250 ágig újabb 1-1 fő epidemiológiai szakápoló	<ul style="list-style-type: none"> <li>– epidemiológiai szakápoló,</li> <li>– ápoló OKJ (54, 55),</li> <li>– ápoló (BSc, MSc)</li> </ul>

\* Vezetői munkakört csak főállású szakember láthat el.

\*\* Infektókontroll feladatok ellátására.

2.3.2. A harmadik szintű (tercier, TERC) fekvőbeteg-ellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató intézményekre vonatkozó egyéb minimumfeltételek

	A	B
1.	Egészségügyi szolgáltatóra vonatkozó egyéb minimumfeltételek	Leírás
2.	Tárgyi feltételek	Irodahelyiség telefonnal, OSZIR NNSR-be történő online adatszolgáltatáshoz internetkapcsolat és a szoftver futtatására alkalmas számítógép biztosítása; valamint az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvényben (a továbbiakban: Eüak.) foglalt célok érdekében és a szükséges mértékben betekintési jog a kórházi betegdokumentációs (medikai) rendszerbe és a mikrobiológiai leletekbe.

3.	OSZIR NNSR rendszerbe történő kötelező jelentések	Halmozódás/járványgyanú/járvány jelentése, MRK, CDI, VÁF modulok, alkoholos kézfertőtlenítő szer felhasználási adatok, Európai Pont Prevalencia Vizsgálat.
4.	OSZIR NNSR rendszerbe történő kötelezően választható jelentések	Azon egészségügyi szolgáltatók, amelyeknek a működési engedélye az általuk végezhető szakmák között tartalmazza az alábbi egészségügyi szakmakódok valamelyikét, az ellátás progresszivitási szintjének figyelembevételével: – 0502 szakmakód: intenzív neonatológiai osztály (PIC II.), perinatalis (neonatalis) intenzív centrum (PIC III.), – 1502 szakmakód: intenzív terápia II. vagy III. ellátási szint, – 0200 szakmakód: sebészet III. ellátási szint, kötelesek egy alkalommal három hónapos országosan irányított, és legalább egy alkalommal három hónapos szabadon választott surveillance programot végezni az OSZIR NNSR kötelezően választható moduljaiból (műtéti sebfertőzés, ITO, PIC surveillance).
5.	Infekciókontroll minimálisan foglalja magába	Éves infekciókontroll program terv szerint a 3. § (1) és (2) bekezdésében részletezett tevékenységek.*

\* Amennyiben a fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató a mikrobiológiai laboratóriumi háttérrel közreműködő által biztosítja, úgy a közreműködő egészségügyi szolgáltató végzi a 3. § (1) bekezdés a) pont ab) és ac) alpontjában előírtakat. A 3. § (1) bekezdés a) pont ad) alpontjában előírtakat az intézményi (fő)gyógyszerész végzi.

2.4. Specializált, aktív ellátást nyújtó kórházak (SPEC) besorolású fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézmények: személyi és tárgyi minimumfeltételeik azonosak a 2.2. pont szerinti második szintű fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézményekével.

2.5. Krónikus ellátást nyújtó kórházak (KRÓN) besorolású fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézmények: személyi és tárgyi minimumfeltételeik azonosak a 2.1. pont szerinti első szintű fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézményekével."

## IV. RÉSZ Útmutatók

## V. RÉSZ Közlemények

### A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és az epilepsziás betegek gondozásáról

<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
<b>Azonosító:</b>	002202
<b>Érvényesség időtartama:</b>	a megjelenés dátumát követően 3 év

#### I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

##### Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

- 1. Neurológia Tagozat**  
Dr. Óváry Csaba neurológus, elnök, társszerző
  - 2. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat**  
Prof. Dr. Bereczki Csaba csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia szakorvosa, elnök, társszerző
  - 3. Radiológia Tagozat**  
Prof. Dr. Gődény Mária radiológus, elnök, társszerző 2023. 03. 01-ig  
Prof. Dr. Battyáni István radiológus, elnök, 2023. 03. 01-től
  - 4. Klinikai szakpszichológia és pszichoterapeuta klinikai szakpszichológus Tagozat**  
Dr. Kovács Péter klinikai és mentálhigiénés szakpszichológus, elnök, társszerző
- Fejlesztő munkacsoport tagjai:**
- Prof. Dr. Fogarasi András gyermekneurológus, társszerző  
Prof. Dr. Janszky József neurológus, társszerző  
Dr. Juhos Vera neurológus, társszerző  
Dr. Rosdy Beáta gyermekneurológus, társszerző  
Dr. Hollódy Katalin gyermekneurológus, társszerző  
Dr. Bessenyei Mónika neurológus, gyermekneurológus, társszerző  
Prof. Dr. Barsi Péter neuroradiológus, társszerző  
Dr. Martos János neuroradiológus, társszerző  
Dr. Békés Judit klinikai szakpszichológus, társszerző  
Prof. Dr. Borbély Katalin DSc, Med. Habil., neurológia, izotópdiaгностиika szakorvosa, társszerző

##### Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

- 1. Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat**  
Prof. Dr. Molnár Zsolt, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, elnök, véleményező
- 2. Fog- és szájbetegségek Tagozat**  
Prof. Dr. Hermann Péter, fogpótlástan szakorvosa, parodontológus, orális implantológia szakorvosa, elnök, véleményező
- 3. Foglalkozás orvostan Tagozat**  
Dr. Nagy Imre, foglalkozás-orvostan szakorvosa, házi-orvostan szakorvosa, elnök, véleményező
- 4. Idegsebészet Tagozat**  
Dr. Fedorcsák Imre, idegsebész, klinikai onkológus, elnök, véleményező
- 5. Klinikai genetika Tagozat**  
Prof. Dr. Molnár Mária Judit, klinikai laboratóriumi genetika, neuropatológia, neurológia, pszichiátria, klinikai genetika, klinikai farmakológia, elnök, véleményező

- 6. Neonatológia tagozat**  
Dr. Gárdos László, csecsemő-gyermekgyógyász, gasztroenterológus, elnök, véleményező
- 7. Nukleáris medicina Tagozat**  
Dr. Györke Tamás, izotópdiaosztika és radiológia szakorvosa, elnök, véleményező
- 8. Orvosi laboratórium Tagozat**  
Prof. Dr. Miseta Attila, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező
- 9. Oxyológia – sürgősségi orvostan, toxikológia, honvéd és katasztrófa orvostan Tagozat**  
Dr. Varga Csaba, aneszteziológia-intenzív terápia, addiktológia, oxyológia, sürgősségi orvostan szakorvosa, elnök, véleményező
- 10. Pszichiátria Tagozat**  
Prof. Dr. Réthelyi János, pszichiátria, klinikai genetika, pszichoterápia szakorvosa, elnök, véleményező
- 11. Rehabilitáció, fizikális medicina és gyógyászati segédeszköz Tagozat**  
Dr. Fazekas Gábor, mozgásszervi rehabilitáció, neurológia, reumatológia és fizioterápia szakorvosa, elnök, véleményező
- 12. Sportegészségügy Tagozat**  
Dr. Soós Ágnes, sportorvostan szakorvosa, radiológus, elnök, véleményező
- 13. Szemészet Tagozat**  
Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt, szemész, elnök, véleményező
- 14. Szülészeti és nőgyógyászati Tagozat**  
Dr. Nagy Sándor, szülészeti-nőgyógyászati, klinikai genetika, szülészeti-nőgyógyászati ultrahang diagnosztika szakorvosa, elnök, véleményező
- 15. Házi orvostan Tagozat**  
Dr. Szabó János, házi orvostan, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan) szakorvosa, véleményező
- 16. Gyermek-alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás)**  
Dr. Kovács Tamás, csecsemő-, gyermekgyógyászati, csecsemő- és gyermekkardiológia, neonatológia szakorvosa, véleményező

*„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”*

*„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértettek.”*

**Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői**

**Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

**Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:**

Magyar Epilepszia Liga

**Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

**Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra

**Független szakértő(k):**

Nem került bevonásra.

## II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

### III. HATÓKÖR

**Egészségügyi kérdéskör:**

**Ellátási folyamat szakasza(i):**

Epilepszia

Diagnózis és differenciáldiagnózis. Kezelés beállítása és követése. Prognózis felállítása. Társult zavarok és társbetegségek felismerése és kezelési terv felállítása, valamint gondozás és rehabilitáció.

**Érintett ellátottak köre:**

0-élethosszig az epilepsziás rohamot elszenvedők, illetve az epilepsziával élők köre. Az epilepszia ellátás nagyrészt a felnőtt- és gyermekneurológia keretein belül történik, de miután felnőtt- és gyermek ideggyógyászati, pszichiátriai, klinikai neurofiziológiai, neuroradiológiai, klinikai pszichológiai és neuropszichológiai ismereteket igényel, egyre inkább határterületi speciális ellátásként (epileptológia) szerveződik világszerte és hazánkban is. Magyarországon a gyermekpopulációban 1%, a felnőtt népességben 0,5% körüli prevalenciával számolva, hozzávetőleg 50–60 ezer epilepsziás beteg él. A megbetegedés természete miatt több éves, de gyakran az élettartam jelentős részére kiterjedő ellátás szükséges, számos pszichoszociális és rehabilitációs vonzattal.

**Érintett ellátók köre**

**Szakterület:**

0204 idegsebészet  
 0400 szülészet-nőgyógyászat  
 0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat  
 0501 neonatológia  
 0511 gyermekneurológia  
 0515 csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia  
 0700 szemészet  
 0900 neurológia  
 0904 klinikai neurofiziológia  
 1501 aneszteziológia  
 1502 intenzív ellátás  
 1800 pszichiátria  
 2200 rehabilitációs medicina alaptevékenységek  
 2501 foglalkozás-egészségügyi alapellátás  
 4602 sürgősségi betegellátó egységben szervezett szakellátás  
 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika  
 5109 MRI diagnosztika  
 5301 teljeskörű ultrahang-diagnosztika  
 5405 neuropatológia  
 5501 PET-MRI  
 6200 mentés  
 6301 háziorvosi ellátás  
 6302 házi gyermekorvosi ellátás  
 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziorvosi ellátás  
 6306 iskola- és ifjúságorvoslás  
 6500 izotópdiagnosztika  
 6503 PET-CT  
 6700 klinikai genetika  
 6701 genetikai tanácsadás  
 7001 klinikai farmakológia  
 7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia  
 7104 pszichoterápia (klinikai szakpszichológusi képzéssel)  
 7202 gyógypedagógia (és annak szakágai)  
 7600 dietetika  
 7902 iskolai védőnői ellátás

<b>Ellátási forma:</b>	A1 alapellátás, alapellátás A2 alapellátás, ügyeleti ellátás J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás J3 járóbeteg-szakellátás, jellemzően terápiás beavatkozást végző szakellátás J7 járóbeteg-szakellátás, -gondozás D1 diagnosztika, diagnosztika
<b>Progresszivitási szint:</b>	I–II–III.
<b>Egyéb specifikáció:</b>	Nincs

#### IV. MEGHATÁROZÁSOK

##### 1. Fogalmak

**Epilepszia:** krónikus központi idegrendszeri kór állapot. Fő klinikai jellemzői az ismétlődő, rövidebb-hosszabb rohamszerű események (epilepsziás rohamok), amelyek általában spontán lépnek fel és önmaguktól szűnnek. Az epilepszia kialakulása olyan kórfolyamatok következménye, amik az idegsejtek ingerlékenységének tartós és kórosan fokozott megváltozását okozzák. Ha a klinikai jelenséget, illetve a rohamkészséget átmenetileg fokozó tényezők provokálják (láz, akut idegrendszeri betegség, mint gyulladás, trauma, görcsre hajlamosító anyagcsere- vagy elektroliteltérések), alkalmi provokált rohamról beszélünk, melyet az epilepsziától el kell különíteni.

##### 2. Rövidítések

<b>aCGH:</b>	Array comparative genomic hibridization/ tömb összehasonlító genomiális hibridizáció
<b>ACTH:</b>	Adreno-kortikotrop-hormon
<b>ADC:</b>	Apparent diffusion coefficient
<b>AE:</b>	Antiepileptikum
<b>AFP:</b>	Alfa-főtoprotein
<b>ALZ:</b>	Alkalmazkodási zavar
<b>ANT:</b>	Elülső talamusz mag
<b>BCTE:</b>	Benignus centro-temporális epilepszia
<b>BDZ:</b>	Benzodiazepin
<b>BRV:</b>	Brivaracetam
<b>CBZ:</b>	Karbamazepin
<b>CK:</b>	Kreatinin kináz
<b>CLB:</b>	Clobazam
<b>CLO:</b>	Clonazepam
<b>CT:</b>	Komputer tomográfia
<b>Cyt:</b>	Citokróm
<b>DBS:</b>	Deep brain stimulation/ Mélyagyi stimuláció
<b>DEM:</b>	Demencia
<b>DNS:</b>	Dezoxiribonukleinsav
<b>DSM-IV:</b>	Diagnostic and statistic manuel of mental disorders/ Mentális zavarok diagnosztikai és statisztikai kézikönyve
<b>EA:</b>	Esettanulmány vagy anekdotikus közlés
<b>EBM:</b>	Evidence Based Medicine/ Bizonyítékokra alapozott gyógyítás
<b>ECT:</b>	Elektro-konvulzív terápia
<b>EEG:</b>	Electroencephalogram
<b>EKG:</b>	Elektrokardiográfia
<b>ESES:</b>	Elektromos Status Epilepticus Alvásban
<b>ESETT:</b>	Efficacy of levetiracetam, fosphenyoin, and valproate for established status epilepticus/ randomizált kontrollált vizsgálat, három intavénás készítménnyel, status epilepticusban
<b>ESL:</b>	Eslicarbazepin
<b>ESM:</b>	Ethosuximid
<b>FBM:</b>	Felbamát
<b>FLAIR:</b>	Fluid attenuated inversion recovery/ MRI-vizsgálati szekvencia

<b>fMRI:</b>	Funkcionális MRI-vizsgálat
<b>GBP:</b>	Gabapentin
<b>GGE:</b>	Genetikai generalizált epilepszia
<b>GGT:</b>	Gamma-glutamil transzferáz
<b>GL:</b>	Guideline útmutató legalább három nemzeti és/vagy nemzetközi szakmai irányelvben/Útmutatóban egybehangzóan szereplő állítás
<b>GOT:</b>	Glutamát-oxálacetát aminoszferáz
<b>GPT:</b>	Glutamát-piruvát transzamináz
<b>GRE T2* vagy SWI szekvencia:</b>	Haemosiderinre érzékeny MRI-szekvencia
<b>ILAE:</b>	Nemzetközi Epilepsziellenes Liga
<b>Im:</b>	Intramuszkuláris
<b>Iv:</b>	Intravénás
<b>K:</b>	Kombinációban, csak adjuváns szerként
<b>LCM:</b>	Lakozamid
<b>LEV:</b>	Levetiracetam
<b>LGS:</b>	Lennox Gastaut-szindróma
<b>LTG:</b>	Lamotrigin
<b>MAD:</b>	Mucosal atomization device/ intranasalis porlasztó
<b>MAWI:</b>	Magyar Wechsler intelligenciateszt
<b>MLPA:</b>	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
<b>MMPI:</b>	Minnesota muliphasic personality inventory
<b>MRI:</b>	Mágneses rezonancia vizsgálat
<b>NEAK:</b>	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
<b>NGS:</b>	Újgenerációs szekvenálás
<b>NM:</b>	Nukleáris medicina
<b>NN:</b>	Nagy betegpopuláción (n > 500) végzett nyílt, prospektív naturalisztikus vizsgálat
<b>NNGYK:</b>	Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
<b>NTZ:</b>	Nitrazepam
<b>OXC:</b>	Oxcarbazepin
<b>PB:</b>	Fenobarbitál
<b>PER:</b>	Perampanel
<b>PET vizsgálat:</b>	Pozitronemissziós tomográfia
<b>PG:</b>	Pregabalin
<b>PHB:</b>	Fenobarbitál
<b>PHT:</b>	Fenitoin
<b>PNER:</b>	Pszichogén nem epilepsziás roham
<b>PPT:</b>	Pszichopatológiai tünetek
<b>PRM:</b>	Primidon
<b>PSZ:</b>	Pszichózis
<b>RG:</b>	Retigabin
<b>RKV:</b>	Randomizált kontrollált vizsgálat
<b>RM:</b>	Randomizált – kontrollált vizsgálatokból készült metaanalízis
<b>RUF:</b>	Rufinamid
<b>SE:</b>	Status epilepticus
<b>SPECT:</b>	Single Photon Emissziós tomográfia
<b>SUDEP:</b>	Sudden unexpected death in epilepsy/ hirtelen epilepsziás halál
<b>SUL:</b>	Sulthiam
<b>SZE:</b>	Személyiségzavarok
<b>SZO:</b>	Szomatizációs zavarok
<b>SZV:</b>	Szisztematikus vizsgálat
<b>SZZ:</b>	Szorongásos zavarok
<b>T2:</b>	T2 súlyozott mágneses rezonanciás vizsgálati szekvencia
<b>TGB:</b>	Tiagabin
<b>TPM:</b>	Topiramát



<b>UH:</b>	Ultrahang
<b>VEEG:</b>	Videó-EEG
<b>VGB:</b>	Vigabatrin
<b>VNS:</b>	Vagus ideg stimulátor
<b>VPA:</b>	Valproát
<b>WES:</b>	Teljes exom szekvenálás
<b>ZNS:</b>	Zonisamid

### 3. Bizonyítékok szintje

Az egészségügyi szakmai irányelv megállapításainak és ajánlásainak tudományos megalapozottsága a „Bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek fejlesztéséhez” [119] című dokumentumon alapul, amely meghatározta a bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek szintjeit és a bizonyítékok erősségét.

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő adatok gyűjtésére felhasznált forrásanyag osztályozása az alábbi:

<b>RM</b>	(metaanalízis) randomizált – kontrollált vizsgálatokból készült metaanalízis
<b>NN</b>	(nyílt klinikai vizsgálat) nagy betegpopuláción (n>500) végzett nyílt, prospektív naturalisztikus vizsgálat
<b>GL</b>	(útmutató – guideline) legalább három nemzeti és/vagy nemzetközi szakmai Irányelvben / Útmutatóban egybehangzóan szereplő állítás
<b>RK</b>	(randomizált, kontrollált vizsgálat) randomizált kontrollált vizsgálat
<b>SZV</b>	(szisztematikus vizsgálat) tudományos igényű vizsgálat, de nem NN és nem RK
<b>EA</b>	(esettanulmány vagy anekdotikus közlés) esetismertetés(ek), vagy jelentős szakemberek publikált vélekedésére alapozott megállapítás

### 4. Ajánlások rangsorolása

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt. [119]

<b>A</b>	Az ajánlás alapja RM és/vagy (NN és RK) és/vagy (RK és GL)
<b>B</b>	Az ajánlás alapja [NN és (SZV vagy EA)], illetve [RK és (SZV vagy EA)] vagy [GL és (SZV vagy EA)]
<b>C</b>	Az ajánlás alapja GL vagy NN vagy RK
<b>D</b>	Az ajánlás alapja SZV és /vagy EA

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

**Az epilepszia hazai előfordulásáról nem készültek epidemiológiai felmérések, így ezek hiányában a megadott adatok becsléseken alapszanak, melyek figyelembe veszik a fejlett, illetve közép-kelet európai országok epidemiológiai közleményeit.**

Incidencia: 0,4–1,0‰. Csecsemő- és gyermekkorban a legnagyobb, ekkor meghaladja az 1 ezreléket, csecsemőkortól a serdülőkorig csökkenő tendenciával. Mivel az epilepszia gyakran évtizedekig tart, ezért a kumulatív incidencia az életkor vége felé eléri a 3–5,0%-ot. A gyermekkori csúcstól a késői (> 60 év) követi.

Prevalencia: pontprevalenciája az összpulációban átlagosan 0,5–1,0%.

Morbiditás: Az epilepszia a népesség 0,3–0,6%-át érinti a fejlett ipari országokban, azaz feltételezhető, hogy Magyarországon 50–60 000 epilepsziás beteg él. A kórkép jelentőségét emeli, hogy epilepsziás rohamok a népesség 5%-ában, epilepsziás roham gyanúját keltő paroxizmális történések viszont a gyermekek 10%-ában jelennek meg.

Mortalitás: Rohammentes betegeknél lényegében megegyezik a normál populációéval. A nem-rohammentes betegek élettartama 5–10 évvel megrövidül, de ez epilepszia szindrómától függően más és más. A betegek ~0,1–0,5%-ánál fordul elő a betegséghez közvetlenül kapcsolódó halál, aminek leggyakoribb okai a rohamokból eredő sérülésveszély, a status epilepticus és a hirtelen epilepsziás halál. A gyermekkori mortalitás elenyésző [96].

**Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról 2017-ben készült egészségügyi szakmai irányelv érvényessége lejárt. Az elmúlt években a betegség korszerű**

ellátásáról új tudományos eredmények jelentek meg, ezért szükségét éreztük a korábbi szakmai ajánlás továbbfejlesztésének. Jelen egészségügyi szakmai irányelv az epilepszia ellátás kereteit, feltételrendszerét és általános ajánlásait tartalmazza a korszerű hatékony ellátás szervezési és finanszírozási feladatainak megvalósításához. Az egészségügyi szakmai irányelv az irányelvtervezet összeállításának időpontjában a rendelkezésre álló tudományos és szakmai tapasztalatok körültekintő mérlegelésének, valamint a nemzetközi ajánlásoknak a hazai viszonyokra történő adaptálásának eredménye, figyelembe véve a betegszervezetek összegyűjtött tapasztalatait. Fejlesztésének célja az epilepszia-ellátás standardjainak kialakítása, fejlesztési irányainak és ütemének meghatározása, az ellátás minőségbiztosításának elősegítése. Jelen egészségügyi szakmai irányelv tartalmazza az epilepszia ellátás gyermek- és felnőttkori alapelveit.

## 2. Felhasználói célcsoport

A felhasználói célcsoport kiterjed az egészségügyi alapellátás (a gyanú felvetése, szakvizsgálatra irányítás feladata), a járó-és fekvőbeteg szakellátás szakemberein kívül a kapcsolódó egészségügyi és nem egészségügyi végzettségű szakemberekre (EEG asszisztens, gyógytornász, pszichológus, gyógytornász, radiológus és nukleáris medicina (képalkotó) szakasszisztens, szakápoló, elektroterápiás asszisztens) és más egészségügyi, szociális, oktatási területen dolgozó szakemberekre és szakdolgozókra. **Az egészségügyi szakmai irányelv a napi gyakorlathoz igyekszik a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolható minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviselők és civil szervezetek számára, akik az egészségügyi szakmai irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.**

## 3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

### Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

<b>Azonosító:</b>	000829
<b>Cím:</b>	Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról
<b>Érvényes:</b>	2020. 02. 20.
<b>Nyomtatott verzió:</b>	Egészségügyi Közlöny
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aEEK.hu">https://kollegium.aEEK.hu</a>

### Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával készült.

#### I. Klasszifikációt érintő

<b>Szerző(k):</b>	Blümcke I, Thom M, Aronica E. et al.
<b>Tudományos szervezet:</b>	Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)
<b>Cím:</b>	International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods
<b>Megjelenés adatai:</b>	2013
<b>Elérhetőség: [9]</b>	Epilepsia. 2013; 54 (7):1315-29. doi: 10.1111/epi.12220.
<b>Szerző(k):</b>	Blümcke I, Thom M, Aronica E. et al.
<b>Tudományos szervezet:</b>	Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)
<b>Cím:</b>	The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission
<b>Megjelenés adatai:</b>	2011
<b>Elérhetőség: [80]</b>	Epilepsia. 2011; 52 (1):158-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777

<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [81]</b>	Shorvon SD. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) The etiologic classification of epilepsy 2011 Epilepsia. 2011; 52 (6):1052-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03041
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [82]</b>	Berg AT, Scheffer IE. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century 2011 Epilepsia. 2011; 52 (6):1058-62. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03101
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [112]</b>	Panayiotopoulos CP Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution 2011 Epilepsia. 2011; 52 (12):2155-60. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03288
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [113]</b>	Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 2010 Epilepsia. 2010; 51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [114]</b>	Fisher RS, Cross JH, French JA et al Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy 2017 Epilepsia. 2017 ;58(4):522-530

## II. Antiepileptikumokat érintő

<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [58]</b>	Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al ILAE Subcommittee on AED Guidelines Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes 2013 Epilepsia. 2013; 54 (3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [84]</b>	Birbeck GL, French JA, Perucca E. et al Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN 2012 Epilepsia. 2012; 53 (1):207-14. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03335.x
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [85]</b>	Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF. et al Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommittee on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies 2008 Epilepsia. 2008; 49 (7):1239-76. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561

## III. Diagnosztikus vizsgálatokat érintő

<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség:</b>	<p>–</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</p> <p>Epilepsies: Diagnosis and management</p> <p>2021. 05. 12.</p> <p><a href="http://www.nice.org.uk/epilepsy">www.nice.org.uk/epilepsy</a></p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b>  <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [86]</b>	<p>Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, et al</p> <p>Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)</p> <p>Task Force on Practice Parameter Imaging</p> <p>Guidelines for International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters</p> <p>2011</p> <p>Epilepsia. 2011; 52 (9):1750-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03155</p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b>  <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [87]</b>	<p>LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. et al</p> <p>Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)</p> <p>Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force</p> <p>2013</p> <p>Epilepsia. 2013; 54 (11):2005-18. doi: 10.1111/epi.12356</p>

## IV. Gyermek epileptológia

<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b>  <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [88]</b>	<p>Gaillard WD, Chiron C, Cross JH. et al</p> <p>ILAE Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy</p> <p>2009</p> <p>Epilepsia. 2009; 50 (9):2147-53. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02075</p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [89]</b>	<p>–</p> <p>World Health Organization</p> <p>Guidelines on Neonatal Seizures</p> <p>2011</p> <p>WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: 2011. ISBN 978 89 4 154830 4</p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b>  <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [71]</b>	<p>Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S et al</p> <p>International Ketogenic Diet Study Group</p> <p>Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study</p> <p>2018</p> <p>Epilepsia Open. 2018 21; 3 (2): 175-192. doi: 10.1002/epi4.12225. eCollection</p>

## V. Egyéb nemzetközi irányelvek

<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [90]</b>	<p>–</p> <p>Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)</p> <p>Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategie</p> <p>2013</p> <p>Epilepsia, 54 (12): 2025–2035, 2013</p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [91]</b>	<p>Thurman, D. J., Beghi, E., Begley, C. E. et al. for the ILAE Commission on Epidemiology</p> <p>Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)</p> <p>Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy</p> <p>2011</p> <p>Epilepsia, 2011;52 Suppl 7:2-26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121</p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [92]</b>	<p>Ottman, R., Hirose, S., Jain, S. et al</p> <p>Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)</p> <p>Genetic testing in the epilepsies – Report of the ILAE Genetics Commission</p> <p>2010</p> <p>Epilepsia, 2010; 51: 655–670. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02429</p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [93]</b>	<p>Beghi E, Carpio A, Forsgren L. et al</p> <p>Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)</p> <p>Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure.: Report from the ILAE Commission on Epidemiology</p> <p>2010</p> <p>Epilepsia. 2010; 51 (4):671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285</p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [94]</b>	<p>Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T. et al</p> <p>Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)</p> <p>Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies</p> <p>2010</p> <p>Epilepsia, 2010; 51:1069–1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397</p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [95]</b>	<p>Ingrid E. Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B. Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Solomon L. Moshé</p> <p>ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology</p> <p>2017. március</p> <p><a href="https://doi.org/10.1111/epi.13709">https://doi.org/10.1111/epi.13709</a></p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [115]</b>	<p>Tomson T, Battino D, Bromley R</p> <p>Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE)</p> <p>Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy</p> <p>2019</p> <p>Epileptic Disord. 2019 1;21 (6): 497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105</p>
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség: [116]</b>	<p>Harden C, Tomson T, Gloss D et al</p> <p>American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors</p> <p>2017</p> <p>Neurology. 2017 25;88: 1674-1680. doi: 10.1212/WNL.0000000000003685.</p>

<b>Szerző(k):</b>	Trinka E, Cock H, Hesdorffer D
<b>Tudományos szervezet:</b>	Tudományos Társaság: ILAE
<b>Cím:</b>	A definition and classification of status epilepticus–Report of the ILAE Task Force on Classification of Status epilepticus
<b>Megjelenés adatai:</b>	2015
<b>Elérhetőség: [61]</b>	Epilepsia. 2015 Oct; 56 (10): 1515-23. doi: 10.1111/epi.13121
<b>Szerző(k):</b>	Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, et al.
<b>Tudományos szervezet:</b>	Európai Nukleáris Medicina Társaság
<b>Cím:</b>	EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. Eur J Nucl 2009
<b>Megjelenés adatai:</b>	Med Mol Imaging. 2009;36(12):2093-2102.
<b>Elérhetőség: [117]</b>	doi:10.1007/s00259-009-1266-y

#### Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel.

## VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

### Az epilepszia betegség definíciója, tünetei, diagnózisa

#### Ajánlás1

**Az epilepszia diagnózis megállapításakor az alábbi feltételeknek kell teljesülni.**

**Epilepszia betegségnek tartjuk, ha az epilepsziás rohamok felismerhető provokáló ágens nélkül, ismétlődve lépnek fel. Az epilepszia diagnózisa egyetlen nem-provokált roham alapján is kimondható, ha nagy a valószínűsége a roham ismétlődésének (például epileptogén lézió, egyértelmű genetikai predispozíció, egyértelmű EEG eltérések esetén). (B) [95]**

#### Definíció

Az epilepszia krónikus központi idegrendszeri kór állapot. Fő klinikai jellemzői az ismétlődő, rövidebb-hosszabb rohamszerű események (epilepsziás rohamok), amelyek általában spontán lépnek fel és önmaguktól szűnnek. Az epilepszia kialakulása olyan kórfolyamatok következménye, amik az idegsejtek ingerlékenységének tartós és kórosan fokozott megváltozását okozzák. Ha a klinikai jelenséget, illetve a rohamkészséget átmenetileg fokozó tényezők provokálják (láz, akut idegrendszeri betegség, mint gyulladás, trauma, görcsre hajlamosító anyagcsere vagy elektrolit-eltérések), alkalmi provokált rohamról beszélünk, melyet az epilepsziától el kell különíteni.

Az egyes szindrómák jelentősen különböznek egymástól az etiológia, a patomechanizmus, a rohamformák, a klinikum, a kezelhetőség és a prognózis tekintetében.

#### Panaszok, tünetek, általános jellemzők

**Epilepsziás roham:** Megjelenését az epilepsziás góc anatómiai lokalizációja és patofiziológiai mechanizmusa határozza meg. Az epilepsziás kórfolyamat legmarkánsabb tünete. Az egyszerűsített rohambesorolás a következő:

**Parciális rohamok:** az agykéreg valamely körülírt területének a kezdeti kóros aktivációja hozza létre. Fő típusai: elemi (szimplex) parciális rohamok és összetett (komplex) parciális rohamok (utóbbi lényege a tudatállapot változás).

**Generalizált rohamok:** Körülírt anatómiai góc nem igazolható. Fő típusai: absence, mioklonusos roham, klónusos roham, tónusos roham, tónusvesztéses roham, tónusos-klónusos (grand mal) roham.

Másodlagosan generalizált rohamok. (A parciális rohamból a terjedés során generalizált forma fejlődik ki.)

#### Az epilepsziás rohamok etiológiai felosztása

Amennyiben a roham súlyos, központi idegrendszeri (pl. sinus trombozisz, encephalitis) vagy egyéb szervi, a központi idegrendszert érintő (pl. hipokalémia) akut betegség rész tünete, akkor akut szimptomás epilepsziás rohamról beszélünk. Amennyiben ismert, magas epileptogén hatással bíró provokáló faktor (pl. alkoholfogyasztás, láz: 3 hónapos–5 éves kor között) mellett jelentkezik, akkor provokált rohamról beszélünk. Amennyiben nem tudunk

semmilyen akut etiológiát kimutatni, akkor izolált rohamról beszélünk, mely előfordulhat önmagában, de lehet epilepszia részjelensége is. Krónikus neurológiai rendellenesség (mint például tumor) okozta epilepsziás rohamok az úgynevezett krónikus szimptomás rohamok, ilyenkor egyértelműen epilepsziáról beszélünk (szimptomás epilepszia).

Megjegyzés: A provokált rohamokat korábban „alkalmi” rohamoknak is hívták, de ez a kifejezés félrevezető, mert egyes nomenklatúrák sokszor egyszeri nem-provokált rohamot értenek alatta, mivel ez volt az eredeti definíciója (Gelegenheitsanfall).

### **Az epilepszia szindróma**

Az epilepszia klinikai megjelenése az etiológia és a patomechanizmus eredményeként, a rohamforma, az EEG jelenségek, a társuló neurológiai és pszichopatológiai tünetek, valamint a kezelhetőség és a prognózis alapján kategorizálható.

### **Epilepszia betegség**

Az epilepszia betegség, mint fogalom egy olyan patológiás folyamatot jelent, amelynek meghatározó (de nem egyetlen) eleme az agy epilepsziás működészavara. Az epilepszia etiológiai és szindromatológiai szempontból egyaránt heterogén (azonos kórok klinikailag különböző formákban megnyilvánulhatnak, illetve ugyanazon szindrómák hátterében különböző etiológiai tényezők is állhatnak). Bizonyos esetekben, főleg speciális kórok esetén a tünetek önálló betegség formájában jelennek meg. Az epilepszia súlyosságát legfőképpen (de nem kizárólagosan) a rohamgyakoriság, és részben a rohamforma határozzák meg. A betegség általános terhet befolyásolja még a rohamok napszaki eloszlása, halmozott jelentkezése, az általános sérülésveszély, valamint a roham időtartama és az azutáni restitúció minősége és tartama [1, 96].

### **Status epilepticus (SE)**

Az agykéreg körülrít területének, vagy egészének tartós (5 percet meghaladó folyamatos roham vagy 2 vagy több görcsroham, amelyben 5 perces periódus alatt nincs visszatérés) működészavara, ami elhúzódó vagy ismétlődő epilepsziás rohamok formájában nyilvánul meg. Epilepsziás betegek 0,5%-ánál fordul elő. A halmozott rohamok mindig status epilepticus veszélyével járnak. Gyakorlatilag bármely rohamtípus (Epilepsziás roham) jelentkezhet status epilepticusként [1, 18].

Konvulzív status epilepticus.

Ismétlődő vagy elhúzódó motoros rohamtünetek (általában generalizált tónusos-klónusos rohamok), amelyek vagy szünet nélküliek, vagy a rohamok között a tudat, illetve kontaktuskészség nem áll helyre. A generalizált tónusos-klónusos status epilepticus életveszélyes kórállapot [1, 18].

Egyszerű parciális rohamokból álló status megtartott tudat mellett zajlik, feltéve, hogy a status kiváltó ok nem okoz tudatzavart (pl. stroke és epilepsia partialis continua, Kozsevnyikov).

Nem-konvulzív status epilepticus.

Egymást követő, vagy folyamatosan fennálló szenzoros tünetekkel járó egyszerű parciális, komplex parciális, illetve az absence rohamok. Az (iktális) elektromos epilepsziás működészavar klinikailag nem görcsjelenségekben, hanem tudat- vagy memóriazavarban, homályállapotban, emlékezetkiesésben nyilvánul meg. Ezért felismerése sokszor nehéz (legtöbbször pszichiátriai zavarnak imponál). Az idő függvényében beszélünk korai status epilepticusról (30 percen belül) és állandósult vagy benzodiazepin-rezisztens status epilepticusról (30 percen túl). Ha az SE benzodiazepinre nem reagál, akkor automatikusan állandósult SE-ről beszélünk.

Refrakter status epilepticusról beszélünk akkor, ha benzodiazepin adását követően egy vagy két – adekvát módon és mennyiségben alkalmazott – nem-benzodiazepin antiepileptikum ellenére egy órán túl fennmarad az SE.

Szuper-refrakter status epilepticusról akkor beszélünk, ha 24 órán túli disconnectio (burst-suppression EEG melletti általános anesztézia) után is folyamatosan fennáll, vagy újraindul a status epilepticus [1, 18, 60-66].

### **A betegség leírása**

#### **Érintett szervrendszer**

Az epilepszia az agy betegsége. Alapját az idegsejtek kórosan fokozott ingerlékenysége képezi.



### Genetikai háttér

A szerzett és genetikai tényezők patoplasztikus szerepe az epilepsziákban is keveredik, a tüneti epilepsziákban az előbbieket az elsődlegesek. Az idiopátiás epilepsziák genetikai meghatározottságúak, a génhiba lehet örökletes, vagy de novo mutáció eredménye. Az öröklődésmenet általánosságban nem ismert. Bár jelenleg számos monogénes epilepsziás szindrómát ismerünk, a monogénes kórformák ritkák, az idiopátiás epilepsziák kevesebb, mint 1%-át alkotják [2].

### Jellemző életkor és nem

Az epilepsziás szindrómák indulása, illetve az etiológiai tényezők többsége életkorfüggő. Az epilepszia a gyermekkor első számú neurológiai betegsége. Az újszülött-, csecsemő-, gyermek-, serdülő-, felnőtt- és időskorhoz jellegzetes betegségtípusok köthetők. Az epilepsziák első tüneti megjelenése 60–70%-ban 0–18 éves kor közé esik. Idős korban az epilepszia gyakoribb, mint fiatal felnőtteknél.

Összességében azonos arányban érinti a nőket és a férfiakat, de néhány epilepszia szindróma esetében jelentős nemi különbségek mutathatók ki.

### Kiváltó tényezők

A betegség kialakulásában örökletes és szerzett faktorok egyaránt szerepet játszanak, a klinikai tünetek (roham) megjelenésében akut/szubakut külső vagy belső hatások érvényesülhetnek. E tényezők aránya jelentősen különbözik az egyes szindrómák esetén. Az idiopátiás epilepsziákban (az összes szindróma ~20–25%-a) az örökletes, a tüneti/kriptogén epilepsziákban (az összes szindróma ~75–80%-a) a szerzett (sérüléssel) tényezők az elsődlegesek. A heveny rohamprovokáló tényezők szerepével - egyénenként változó mértékben - minden esetben számolni kell [96].

### Szerzett tényezők

Minden, az agyat érő károsító hatás hajlamosít epilepszia kialakulására. Magas epileptogén kockázatot jelentenek: corticalis dysgenesisek, hippocampalis sclerosis, agytumorsek egy része, egyes neurometaboliás betegségek. Közepes epileptogén kockázatot jelentenek: perinatális sérülések, agyi érkatasztrófák, traumás agysérülések, agyi infekciók, illetve egyes genetikai rendellenességek, mint például a fakomatózisok.

### Akut rohamprovokáló tényezők

Bizonyos külső hatásokkal mindenkinél ki lehet váltani epilepsziás rohamot. Vannak olyan – a szokásost meghaladó – biológiai körülmények, amelyek arra érzékeny (úgynevezett fokozott rohamkészségű, vagy csökkent rohamküszöbű) embereken szörványosan elő is idézhetnek epilepsziás rohamot. „Epilepszia-specifikus” akut hatások: láz (3 hónapos–5 éves kor között), extracerebrális infectio lázzal vagy anélkül bármely életkorban, alváshiány, szaggatott fényingerlés, alkohol/drog megvonás, több gyógyszer, akut és elhúzódó stressz-hatás.

### Diagnózis

#### Ajánlás2

**Az epilepszia diagnózis felállításához szükséges részletes auto- és heteroanamnézis felvétele, pontos neurológiai, neurokognitív, pszichés és belszervi status rögzítése, valamint csecsemő és gyermekkorban a pontos pszichomotoros fejlettségi szint felmérése. (B)** [1, 4, 5, 81, 82, 96, 103]

A kórismézés során eldöntendő, hogy epilepsziáról, akut szimptomás, vagy provokált rohamról van-e szó. Ha epilepsziát állapítunk meg, be kell sorolni a megfelelő szindrómába és tisztázni kell a betegség háttérében álló okot [1].

#### Az auto- és heteroanamnézis speciális elemei

Hetero- és autoanamnézis felvétele a páciensről és a roham szemtanútól (gyermekkorban a szülőtől). A heteroanamnézis szerepe az epilepszia és az epilepsziás roham diagnózisában kulcsszerepet tölt be. A betegek autoanamnézise során a prodroma-, illetve auratünetek, a roham alatti tudatszint, a memóriaműködés tisztázása a cél. Kívánatos a rohamtünetek részletes elemzése. Mivel az orvos a rohamot közvetlenül ritkán látja, hasznos segítség a rohamról otthon készített videofelvétel.

Kikérdezendő: familiaritás, korábbi, agyi sérülést okozó betegségek, manifesztációs kor, a roham fellépésének körülményei, esetleges kiváltó tényezők, kezdeti tünetek, rohamlefolys, postictális tünetek. Indirekt rohamjelek (nyelvharpás, enuresis). Ha többféle roham jelentkezik, valamennyi részletes elemzése szükséges. Fontosak



a perinatális adatok, a pszichomotoros fejlődés, lehetséges alapbetegségek, kiváltó okok, rohamleírás, részletes betegségstörténet, benne az eddigi gyógyszerelés története, gyógyszer allergia stb [1, 4, 5].

### **A vizsgálati status rögzítése**

#### **Neurológiai és neurokognitív státusz felvétele**

A zajló görcsállapot esetén ABC-jellegű sürgősségi ellátási megközelítés elsődleges. Ezt követően a fizikális vizsgálattal észlelhető neurológiai kórjelek információt adhatnak a betegséget okozó agyi folyamatra és/vagy az epilepsziás rohamot követő funkciózavarra (pl. postictalis ún. Todd paresis), esetleg egyéb betegségek, illetve az agykárosodás egyéb jeleinek felismeréséhez. Indirekt rohamjelek (nyelvharapás, enuresis) jelenléte nemrég lezajlott epilepsziás rohamot tükrözhet [1, 4, 5].

#### **Pszichés státusz felvétele**

Közvetlenül a rohamot követő vizsgálat tájékoztat az esetleges tudat- és emlékezetzavar meglétéről, illetve megszűnéséről. A járulékos pszichés zavarok feltérképezése a komplex betegellátás feltétele. (A paroxizmálisan fellépő tartósabb motivációs zavar, illetve kognitív deficittünetek non-konvulzív status epilepticusra utalhatnak.)

#### **Belgyógyászati státusz felvétele**

A fizikális vizsgálattal észlelhető eltérések segíthetik egyes akut szimptomás, illetve provokált rohamok (alkoholmegvonás, metabolikus zavarok stb.) kiváltó tényezőinek, valamint belgyógyászati társbetegségek, egyéni gyógyszerelési szempontok felismerését.

### **Csecsemő- és gyermekkorban: pszichomotoros fejlettség pontos felmérése**

#### **Általánosságban elvégzendő diagnosztikai vizsgálatok [1]**

##### **Laboratóriumi vizsgálatok**

#### **Ajánlás3**

##### **A kivizsgáláskor elvégzendő laboratóriumi vizsgálatok a következők:**

**Teljes vérkép. Na, K, vércukor, májfunkciót tükröző enzimek (GOT, GPT, GGT), alkalikus foszfatáz, karbamid, kreatinin. (B) [86]**

#### **Genetikai vizsgálatokra vonatkozó ajánlás [102]**

Az epilepsziák 30%-a genetikai eredetű, a monogénes/multifaktoriális eredet aránya ismeretlen, folyamatosan kerülnek felfedezésre új, epilepszia asszociált gének.

A betegség genetikai hátterének feltárása segítheti a betegség prognózisának a megítélését és alapvetően módosíthatja a terápiát. Napjainkban, azokban az esetekben javasolható genetikai kivizsgálás, amelyekben a jellegzetes klinikai kép alapján a genetikai vizsgálat jó eséllyel vezet diagnózishoz, másrészt refrakter epilepsziákban a pontos genetikai diagnózis alapján tervezhető a terápia.

A klinikai tünetegyüttes, a családi anamnézis, a laboratóriumi (plazma biotin, liquor glycin, szérumsav, szérumsav, szérumsav /pyruvát koncentráció) és a képalkotó vizsgálatok eredménye (MRI: corticalis migrációs defektus, corticalis fejlődési rendellenesség, vascularis rendellenesség, corpus callosum és/vagy cerebellaris malformáció) alapján a genetikai vizsgálatok megtervezését, továbbá a tesztet megelőző és az eredményről történő tájékoztatást klinikai genetikusnak kell elvégeznie.

#### **Mikor milyen vizsgálat ajánlható?**

1. Egyedi gén tesztek: ha specifikus a klinikai kép
  - a) Dravet syndroma *SCN1A*,
  - b) Rett syndroma *MECP2*,
  - c) GGE paroxysmalis terhelés indukálta dyskinesiaival vagy korai kezdetű absence epilepszával különösen, ha az autosomalis domináns öröklődésű (*SLC2A1*),
  - d) Bilateralis nodularis heterotopia esetén a nőbetegekben az *FLNA* gén hibáját keressük a neuronális migrációs zavar hátterében.

2. Ha az egyedi génteszt negatív, akkor kópiaszám vizsgálat, azaz aCGH, MLPA, NGS vagy WES panel követi a fenotípustól függően.
3. aCGH vizsgálat: elsőként választandó, ha az epilepszia mentális retardációval társul, különösen, ha a betegnek minor rendellenességei is vannak.
4. MLPA azon gének vizsgálatára, ahol gyakori a kópiaszám eltérés olyan rendellenességekben, amelyek intragénikusak (pl. *SCN1A*, *CDKL5*).
5. NGS panel szekvenálás: infantilis epilepsiákban a legnagyobb, közel 50%-os a sikerráta.
6. WES csakis abban az esetben jön szóba, ha a társtünet nem specifikus (pl. mentális retardáció és az aCGH negatív lett).

#### **Személyre szabott kezelési elvek epilepsiákban**

- Dravet-szindrómában kerülni kell a Na csatorna blokkolókat, de jó az *SCN1A*-t targetáló antisense oligonucleotid.
- A *KCNQ2*-related DEE-ben a Na-csatorna blokkolók javasoltak.
- Glucose transporter deficienciában (*SLC2A1* genetikai hiba) ketogén diéta követendő.
- Pyridoxine dependens epilepsiában korai pyridoxin szupplementáció.
- *POLG1* gén asszociálta kórképekben (pl. Alpers-szindróma) gyakran találkozunk valproát toxicitást eredményező ritka variánssal, mely miatt a valproát kerülendő, mivel az hepatotoxicitást okoz.

Gyermekkori epilepsiák esetén speciális vizsgálatok is szükségessé válhatnak: pl. szérum ammónia, laktát, piroszőlősav, Astrup, speciális vizsgálatok neurometaboliás betegség irányában, genetikai (kromoszóma és DNS) vizsgálatok. Gyulladásos idegrendszeri betegség gyanújakor liquorvizsgálat is szóba jöhet.

#### **EEG-vizsgálatok speciális (minimális) követelményei**

##### **A standard EEG-vizsgálat**

##### **Ajánlás<sup>4</sup>**

##### **A kivizsgáláskor elvégzendő EEG vizsgálatok:**

**Legalább 16 csatornás regisztráció, hiperventiláció, szaggatott fényingerlés (fotostimuláció) alkalmazása, egycsatornás EKG regisztráció lehetőségével. (C)** [3, 6, 8]

Minden EEG laboratóriumban kívánatos szakképzett EEG asszisztens, illetve minősített elektroencephalográfus (lelevező) jelenléte. Negatív skalp-EEG nem zárja ki az epilepsiát, és klinikai tünetek nélkül kóros EEG alapján nem diagnosztizálható epilepszia.

##### **Speciális EEG-vizsgálatok**

- Alvásmegvonást követő tartós regisztráció,
- 12–24 órás EEG-monitorvizsgálat,
- Úgynevezett rohamprovokációs EEG-tesztvizsgálat (pszichogén nem epilepsiás rohamok igazolására),
- Video-EEG regisztráció.

##### **Az EEG vizsgálatok indikációi**

1. Epilepsiás működészavar kimutatása. A rohamot követő 24 órán belül elvégzett standard EEG jelentősen növeli a diagnózis pontosságát.
2. Epilepszia formájának (epilepszia szindróma) tisztázása.
3. Az epilepszia esetleges etiológiájára utaló eltérések kimutatása.
4. Egyes esetekben terápiás hatás monitorozása.
5. Ismeretlen okú állapotrosszabbodás okának felderítése a következő esetekben: a rohamok gyakoriságának érthetetlen okú emelkedése, a rohamspektrum változása, pszichogén nem epilepsiás rohamok társulásának gyanúja, szubklinikai elektromos rohamtevékenység gyanúja, új vagy progrediáló idegrendszeri kórjelek, bármilyen epizodikus vagy elhúzódó tudatzavar, nem magyarázható kognitív hanyatlás, pszichotikus állapot stb.

##### **Az EEG vizsgálatok relatív kontraindikációi**

Mivel az epilepszia a legstigmatizálabb betegségek egyike és az EEG az egyik leggyakrabban tévesen interpretált (legtöbbször „túlinterpretált”) orvosi diagnosztikai eljárások egyike, ezért az epilepszia téves diagnózisának oka leggyakrabban az EEG „túlinterpretálása”.

Amennyiben a paroxizmális eseményt követően epilepsziás roham természete valószínűtlen (például klinikailag típusos formában jelentkező vasovagális syncope), az EEG-vizsgálat nem javasolt. Az alvásmegvonásos EEG nem javasolt, amennyiben alvásmegvonásra szenzitív (idiopátiás generalizált) epilepszia fennállása egyértelmű már a klinikum, képpalkotó eljárás és a rutin EEG-vizsgálatot követően is. A relatív kontraindikációt a roham ismétlődésének veszélye jelenti.

#### **Speciális, egyénre szabott vizsgálati elrendezések**

A szokásos protokolltól eltérő fényingerlés, hangingerlés, egyéb behatások okozta átmeneti agyi működésváltozás (pl. tranziens kognitív deficit) vizsgálata, ún. reflex-epilepsziák vizsgálata, munka- és gépjárművezetői alkalmasság és fotoszenzitivitás megítélése esetén speciális EEG-eljárásokat lehet alkalmazni. Újszülötteknél, csecsemőknél, illetve csökkent kooperációjú gyermekeknél speciális EEG regisztrációs protokollt kell alkalmazni. Gyermekeknél célszerű, ha ébrenléti és spontán alvásban is történik EEG-regisztrálás. Nem kooperáló, értelmi fogyatékos gyermeknél pedig gyógyszeresen indukált alvásban is történhet a vizsgálat.

#### **Képpalkotó vizsgálatok [1, 86, 88]**

##### **Ajánlás5**

**A koponya CT- és koponya UH-vizsgálat célja az agyi strukturális károsodások kimutatása és az epileptogén lézió azonosítása.**

**Általában csak sürgősségi vizsgálatként javasolt (de ott kötelező), epilepsziás tünetet okozó neurológiai betegség igazolására. A koponya MRI elvégzését követően, bizonyos szindrómákban kiegészítő vizsgálat is lehet. Gyermekekben a jelentős sugárterhelés miatt a CT-vizsgálat különösen megfontolandó. Csecsemőkorban a koponya UH is informatív lehet (pl. hydrocephalus és térfoglaló folyamatoknál). (A) [88]**

Relatív ellenjavaslat: minden egyes roham után rutinszerűen újabb koponya CT készítése, ha azt indokló körülmény (pl. recens fejsérülés), vagy addig nem észlelt idegrendszeri kórjelek nincsenek.

##### **Ajánlás6**

**A koponya MRI minden lokalizációhoz-kötött epilepsziában elvégzendő, amennyiben korábbi CT-vizsgálat nem tisztázta egyértelműen az etiológiát (pl. stroke, traumás károsodás). (A) [1, 86, 88, 104, 107]**

A kötelező vizsgálat célja az agyi strukturális károsodások kimutatása és az epileptogén lézió azonosítása. (Kivételt csak az idiopátiás generalizált – pl. absence- epilepsziák típusos és kezelésre jól reagáló esetei képeznek, ahol a képpalkotó vizsgálatoktól eltekinthetünk.) Segítséget nyújt az epilepszia klasszifikációjához, a prognózis megítéléséhez, öröklődő formákban a genetikai tanácsadáshoz. Műtét előtt a megoldás tervezéséhez nélkülözhetetlen. Speciális protokollok használata szükséges a kérdéses strukturális károsodásoknak megfelelően.

Minden lokalizációhoz-kötött epilepsziában elvégzendő, amennyiben korábbi CT-vizsgálat nem tisztázta egyértelműen az etiológiát (pl. nagy tumor, roncsoló vérzés, stroke, traumás károsodás). Az idiopátiás generalizált epilepsziák, illetve benignus gyermekkori epilepsziák klinikai diagnózisa esetén elvégzése egyéni megítélést igényel. Speciális vizsgálati protokollt kell alkalmazni az epileptogén léziók morfológiai vizsgálatára. Az epilepszia protokoll szerint elkészített felvételek értékelése neuroradiológiai jártasságot igényel. Csecsemők és fiatal vagy kooperálni nem tudó gyermekek esetén a koponya MRI-vizsgálat aneszteziológiai felügyelettel, altatásban végzendő.

#### **A vizsgálatok utáni véleményalkotás, terápiás és követési terv**

Amennyiben neurológiai alapbetegség állapítható meg, úgy mind az epilepsziás rohamokat, mind az alapbetegséget kezelni kell. Provokált alkalmi roham esetén a provokáló tényező kiiktatása szükséges. Amennyiben az alkalmi roham nem provokált változatban ismétlődik, az ismételt, nem-provokált alkalmi roham általában antiepileptikum beállítást igényel. Egyetlen nem-provokált roham esetén a roham ismétlődési kockázatának függvényében és az egyéni helyzettől függően mérlegelni lehet az antiepileptikum beállítást.

## Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, illetve vizsgálatok speciális populációkon

### A műtéti kezelés mérlegelését megelőző vizsgálat

#### Ajánlás7

#### **Az epilepszia preoperatív kivizsgálása során nagyfelbontású, megfelelő szakember által leletezett koponya MRI-vizsgálat kötelező. (A) [86, 87]**

Az MRI-vizsgálat eljárása epilepsziás beteg esetén:

- legalább 1,5 Tesla térerő, negatív eredmény esetén dedikált 3 T MRI,
- jó minőségű 3D T1 szekvencia a belőle készült koronális és axiális síkú, 1–2 mm vastag rekonstrukciókkal, a koronális síkú rekonstrukciók a hippocampusok síkjára merőlegesen kell, hogy készüljenek,
- nagy felbontású koronális FLAIR és T2 mérések a hippocampusok síkjára merőlegesen, legfeljebb 4, inkább 2 vagy 3 mm szeletvastagsággal. FLAIR esetében a jó minőségű 3D is megfelelő,
- diffúziós vagy még inkább diffúziós tenzor mérés és kötelezően ADC feldolgozás,
- a haemosiderinre érzékeny GRE T2\* vagy SWI szekvencia.

Minden további mérésre (kontrasztanyagot T1, MRI perfúzió, MRI spektroszkópia, MRI angiográfiák) szükség lehet, ha olyan elváltozásra derül fény, amely ezeket igényli.

MRI-vizsgálatot speciális intézetben, megfelelő gyakorlattal és hozzáértéssel rendelkező szakember végezzen. Egyéni esetekben elvégzendő vizsgálatok: funkcionális és más „kvantitatív” MRI-technikák, MRI-spektroszkópia, agyi SPECT és PET vizsgálat, angiográfia.

Koponya CT-vizsgálatot súlyos akut neurológiai tünetek esetén sürgősségi beavatkozást igénylő elváltozás kizárására érdemes végezni, illetve nagyon ritkán differenciál diagnosztikai céllal, egyébként a CT-vizsgálatnak nincs helye az epilepsziás beteg képalkotó diagnosztikájában.

#### **Nukleáris Medicina vizsgálómódszerei [108-111]**

##### **1. Agyi ictális (/interictális) SPECT-vizsgálat.**

##### **2. Agyi 18F-FDG (sz.e. receptor/aminosav/stb.) trészerek felhasználásával PET/CT vagy PET/MRI-vizsgálat.**

A gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek műtéti kivizsgálásában a neuro-nukleáris medicina képalkotás evidenciákkal bír [108]. Ezen fejlett hibrid funkcionális képalkotási technológiákra (PET, SPECT alapú mérések) jól körülhatárolt indikációkban van szükség: invazív monitorozást, illetve beavatkozást megelőzően, amennyiben a nem-invazív (EEG, MRI) vizsgálatok nem meggyőzőek, az elektro-klinikai és képalkotó adatok ellentmondásosak, MRI-negatív betegekben, kettős patológia, többszörös fókusz jelenléte esetén.

A kimutatott MRI-elváltozás jelenléte nem bizonyítja, hogy az epilepsziáért az adott MRI-patológia a felelős. További NM vizsgálatok végzésének a javallata áll fenn az EEG és a videó-EEG mellett, az elektro-klinikai és MRI-adatokkal való összhang igazolására. Nem ritkán, még a speciális funkcionális MRI-szekvenciákkal végzett vizsgálatok során sem észlelnek elváltozást. Ez esetekben az „epileptogén zóna” jelenlétét molekuláris, metabolikus, receptor, aminosav vagy áramlás NM képalkotó vizsgálatokkal javasolt igazolni: FDG/Flumazenil/Triptofán PET alapú mérések (PET/CT, PET/MRI), véráramlás képalkotásban az ictális-interictális SPECT (SISCOM) javallata szerepel. Agydaganatok esetében specifikus PET trészerek, és azok kombinációja javallattal rendelkezik, mint a <sup>11</sup>C-Metionin (ciklotronnal nem rendelkező PET munkahelyeken <sup>18</sup>F-Fluor-etil-tirozin stb.).

#### **Vizsgálati eljárások:**

##### **1. Agyi vérátáramlás SPECT(/CT):**

- a) Interictális SPECT és
- b) Ictális SPECT, minden esetben video-EEG monitorizálással

ictális-interictális szubtrakció [SISCOM], ictális -interictális szubtrakció MRI koregisztrációval [SISCOM]

##### **2. PET:**

- a) **FDG PET alapú mérések (PET/CT, PET/MRI)**
- b) További radiofarmakonok epilepsziában: flumazenil, triptofán;(agydaganatok esetén: <sup>11</sup>C-MET, <sup>18</sup>F-FET, <sup>18</sup>F-FDOPA stb.) [108]

**Indikáció**

A molekuláris NM képalkotó eljárások szükségességét, a kivizsgálási algoritmus menetét az epilepszia-sebészeti team (NM szakorvos hiányában, azzal konzultálva) indikálja. Az NM vizsgálatok értékeléséhez szükséges a hipotézis, a valószínű, feltételezett epileptogén zóna ismerete, mivel ezek a tesztek meglehetősen munkaigényesek és költségesek [108].

Temporális és extratemporális epilepsziában, a műtéti kivizsgálás részeként, az invazív beavatkozásokat megelőzően, az oldaliság eldöntésében, ha a morfológiai vizsgálatok nem jutottak biztos eredményre (dedikált-MRI-negatív és ellentmondásos elektro-klinikai és MRI-adatok, több-gócú patológia esete), az agyi metabolikus aktivitás felmérésében,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT vagy PET/MRI (szimultán, ugyanazon vizsgálat alkalmazásával integrálja a metabolikus PET mérések adatait a morfológiai- és funkcionális-MRI-vizsgálatok eredményeivel) vizsgálat végzésének a javallata áll fenn [108–111]. Szükség esetén receptor-PET és aminosav-PET alapú mérések indikációja is javallatként szerepelhet. A fókusz detektálás céljából, a műtéti kivizsgálás részeként, az invazív beavatkozásokat megelőzően, iktális (interiktális vizsgálatokkal kombinálva) agyi vérátáramlás SPECT(/CT) vizsgálat végzése javallt.

**Javallatok a fejlett hibrid molekuláris képalkotó technológiai vizsgálatok kivitelezésére és értékelésére:****Javallatok:**

Ellentmondásos elektro-klinikai adatok, MRI-negatív betegek, több gócú patológia.

A betegség oldaliságának meghatározása és lokalizálás kérdése:

*PET alapú mérések: PET/CT, PET/MRI:*

1.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET (metabolikus, neuronális deficit felmérése),
2. más, nem-FDG ligandumok: flumazenil, triptofán stb. (receptor-, illetve aminosav-vizsgálatok). Az agytumorkhoz társuló epilepsziák kivizsgálásában és műtéti tervezésében egyéb, a célnak legjobban megfelelő trészter alkalmazása javallt (PET specialistával konzultálva).

*SPECT alapú mérések: Ictal SPECT*

1. Ictal-interictális SPECT szubtrakció (SISCOS), ictalis-interictális szubtrakció MRI-vel fuzionálva (SISCOM). Az alkalmazott trészter: perfúzió-trészter, leggyakrabban  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (jó felbontást eredményez).

**NM-vizsgálatok kivitelezése során az alábbi tevékenységek ajánlottak:**

Erre képzett szakasszisztensek készítik elő a beteget.

Ictal SPECT(/CT)

1. Epileptológus vagy neurológus (ismeri a beteg habituális rohamát) jelenlétében:
  - a) folyamatos video-EEG monitorizálás.
  - b) A radiofarmakon beadását, minimum 2 órás EEG-monitorozás előzi meg. (Hasznos a betegek egyidejű csoportosítása gazdasági és felügyeleti szempontok miatt.) Roham-kezdet idejében kerül i.v. (állandó kanül behelyezése segítségével) beadásra a radiofarmakon ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO vagy -ECD). A postictális beadás a vizsgálat diagnosztikus értékét szignifikánsan csökkentheti.

Interictális  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

2. Epileptológus vagy neurológus szakember (ismeri a beteg habituális rohamát) jelenlétében:
  - a) A radiofarmakon beadását, minimum 2 órás EEG-monitorozás előzi meg és a steady state állapotig (30–45 perc) tart az EEG-monitorozás, az esetleges szubklinikus rohamok felismerése céljából.

A „nem-FDG” PET/CT-vizsgálatok ( $^{11}\text{C}$ -Metionin,  $^{18}\text{F}$ -Flumazenil,  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -FET) esetében [108], EEG monitorozás nem szükséges.

Interictális  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/MRI lásd interictális  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT kivitelezése + 3 T MRI Epi protokollra vonatkozó radiológiai előírások.

**NM vizsgálatok értékelése:**

Ictal SPECT(/CT) esetében mindig készül interictális SPECT/CT és ahhoz történik a perfúziós mintázat viszonyítása.

1. Neuro-nukleáris medicinában jártas szakember vagy,
2. NM szakvizsgálóval rendelkező, neurológiában jártas szakember
3. epileptológus szakemberrel együtt.

**<sup>18</sup>F-FDG PET/CT**

1. Neuro-PET-ben jártas szakember vagy,
2. NM szakvizsgálóval rendelkező, neurológiában jártas szakember,
3. MRI - (epilepsziában jártas) neuroradiológus és,
4. epileptológus szakemberrel együtt.

**Összefoglalva**, az „epileptogén zóna” lokalizálása jelenleg önmagában egyetlen technikával, illetve vizsgálattal nem megoldható. Többféle, hagyományosan alkalmazott vizsgálat elvégzésére lehet szükség. A 1. strukturális képalkotás (MRI, epilepszia protokoll szerint), 2. elektromos lokalizáció (EEG, VEEG) mellett jól körülhatárolt (fenti) indikációkban javallt a 3. funkcionális NM képalkotás (SPECT és a PET alapú mérések (PET/CT, PET/MRI), szükség szerint különböző trészerek kombinálásával (pl. <sup>18</sup>F-FDG, <sup>18</sup>F-Flumazenil, Triptofán) [108].

**Speciális vizsgálatok gyermekkori epilepsziás encephalopathiákban**

A gyermekkori epilepsziás encephalopathiák [Ohtahara-szindróma, West-szindróma, Dravet-szindróma, Lennox-Gastaut-szindróma, Landau-Kleffner-szindróma és az Elektromos Status Epilepticus Alvásban (ESES)] csecsemő-, illetve koragyermekkorban keletkeznek. Diffúz v. többgócú működészavarok, amelyek oka az agy morfológiai vagy funkcionális károsodása. Az agy fejlődését kóros irányba befolyásolják. Ezeknél a betegeknél a strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatok korai és kiterjedt alkalmazása szükséges. A kivizsgálás továbbá kiterjed a genetikai, endokrinológiai és neurometabolikus módszerekre is.

**Neuropszichológiai vizsgálat****A vizsgálatok indikációi**

1. kognitív tünetek jelentkezése és tanulási nehézség esetén,
2. epilepszia műtéti kivizsgálása,
3. bizonyos szakértői tevékenység keretében.

**A vizsgálatok célja**

Általános értelmi szint, figyelem, memória funkciók, kezesség és beszédközpont megállapítása, rohamok és interiktális EEG jelenségek hatásának kimutatása stb.

**Klinikai pszichológiai, rehabilitációs, gyógypedagógiai vizsgálat****A vizsgálatok indikációi**

1. pszichopatológiai tünetek jelentkezése során (epilepsziával kapcsolatos /szövődő/ pszichopatológiai tünetek, epilepsziától független tünetek, pszichogén, nem epilepsziás rohamok),
2. pszichoterápiás és rehabilitációs lehetőségek felmérése érdekében.

Beilleszkedési, munka- illetve tanulási, vagy speciális magatartási zavar esetén, továbbá életminőséget, teljesítményt befolyásoló hangulatzavar fennállásakor pszichológiai vizsgálat segítheti a lelki zavarok felismerését és az ellátást [12]. Sajátos nevelési igényű, részképességzavarral/zavarokkal bíró vagy értelmi sérült epilepsziás gyermek gyógypedagógiai és/vagy pszichológiai felmérése, vizsgálata szükséges lehet. A korai fejlesztés elkezdése valóban a lehető legkorábban történjen. A gyermek mellett gondot kell fordítani a család megfelelő edukációjára. Az epilepsziás gyermeket oktató/ nevelő óvodapedagógusokkal, tanárokkal, fejlesztő pedagógusokkal való folyamatos kapcsolat kívánatos.

**Differenciál diagnosztika****Nem epilepsziás paroxizmális jelenségek**

Epilepsziás tünetet utánzó paroxizmális klinikai tünetek. A leggyakoribb jelenségek újszülött és csecsemőkorban az agytörzsi liberációs jelenségek, a reszketés, az affectív apnoe és a Sandifer-szindróma. Gyermek- és felnőttkorban syncope, pszichogén nem epilepsziás rohamok (PNER), pánik attack, (hiperventillációs) tetánias jelenségek, cerebrovasculáris történések, extrapyramidális, alvás alatti és egyéb paroxizmális mozgászavarok, migrén, kataplexiás roham stb.

### Provokált és akut szimptomás rohamok

Az idegrendszer akut sérüléséhez vagy betegségéhez kötöttek, illetve az anyagcsere vagy az elektrolitháztartás anomáliái provokálják. Amennyiben azok visszatérő jelleggel jelentkeznek, el kell különíteni az epilepsziától. Máskor a provokáló tényező nem betegség, hanem specifikus, nem-fiziológiás inger: repetitív fényinger, alvásmegvonás, láz. A visszatérő „provokált roham” sokszor antiepileptikum beállítást igényel, amennyiben a provokáló tényező nem kerülhető el (pl. komplikált vagy gyakori lázgörcs, többműszakos munkakör stb.).

### Diagnosztikai algoritmusok

#### Alapkérdések

A kórismézés során négy alapkérdést kell megválaszolni:

1. Epilepsziás természetű-e a roham?
2. Ha epilepsziás, akkor akut szimptomás, provokált (alkalmi), egyszeri nem-provokált, vagy ismétlődő nem-provokált (tehát epilepszia keretében jelentkező) rohamról van-e szó?
3. Van-e az epilepszia háttérében kezelést igénylő egyéb központi idegrendszert érintő kórfolyamat?
4. Ha epilepsziával van dolgunk, akkor milyen epilepszia szindrómáról lehet szó?

A vizsgálati terv a fenti kérdésekre adott válaszok vagy a válaszok hiányának függvénye. A „kötelező” vizsgálatokat fentebb taglaltuk.

#### Epilepszia diagnózisakor besorolás a megfelelő szindrómába

A betegek ellátásának standardjai ma az ILAE 2010-es klasszifikációjához kapcsolódnak, mely teljesen új szemléletet hozott a korábbiakhoz képes.

#### Etiológia alapján:

- genetikusan meghatározott epilepszia szindrómák,
- strukturális vagy metabolikus eltérések alapján meghatározott epilepszia szindrómák,
- ismeretlen etiológiájú epilepszia szindrómák.

#### A betegség jelentkezése (életkorfüggő) alapján:

- neonatalis epilepszia szindrómák,
- csecsemőkori epilepszia szindrómák,
- gyermekkori epilepszia szindrómák,
- adolescens korban, illetve felnőtt korban induló epilepszia szindrómák,
- életkori kezdettől független epilepszia szindrómák.

### Az epilepszia kezelése

#### Ajánlás

**Az epilepszia betegség terápiája gyógyszeres, sebészi és egyéb elemekből áll. A kezelés alapvető célja kell, hogy legyen a rohammentesség elérése és az életminőség javítása. (B)** [13, 14, 15, 16, 51, 56, 57, 83, 84, 85]

Ma már körülhatárolhatók olyan epilepszia szindrómák, amelyekben a műtéti terápia meghaladja a farmakoterápia eredményeit. Speciális esetekben pszichoterápiás eljárások (stresszkezelés, szorongáscsökkentés, rohamgátló magatartás terápia), biológiai (pl. bio-feedback), illetve kombinált sebészeti-biológiai módszerek (pl. nervus vagus stimuláció, mélyagyi stimuláció, DBS) egészítik ki a gyógyszeres kezelést. Összességében elmondható, hogy az epilepszia jól kezelhető betegség, a betegek 70–75%-a rohammentessé válik a megfelelő antiepileptikumok hatására. A gyógyszer-rezisztens betegek 30–40%-ánál a műtéti kezelés szüntetheti meg a rohamokat. Különösen jó prognózist mutatnak az idiopátiás generalizált epilepsziák (a betegek több mint 90%-a rohammentes lesz megfelelő gyógyszeres kezelés mellett).

#### Gyógyszeres kezelés

Az epilepszia betegség fő terápiás módszere a gyógyszeres kezelés. Az antiepileptikumok hatását elsődlegesen klinikai szempontból tudjuk megítélni. A gyógyszeres kezelés mellékhatásait klinikai, szükség esetén neuropszichológiai és laboratóriumi eszközökkel kell ellenőrizni. Az első antiepileptikum beállítását megelőzően fontos mérlegelni a krónikus



mellékhatások megelőzését és kiküszöbölését, valamint a biztonságos családtervezést. A kezelés hatékonyságának mérésére új paraméter, az életminőség mérése is bevezetésre került [83, 85, 101].

### **A megfelelő egészségügyi ellátás szintje**

Az epilepszia gyógyszeres kezelésének irányítása minimális igényként gyermekneurológus, neurológus, ajánlott szinten epileptológus szakember feladata. Az ellátás szintjei az I. fejezetben részletesen ismertetésre kerültek.

### **Antiepileptikumok**

Jelenleg Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező antikonvulzív gyógyszerhatóanyagok: acetazolamid (ACTH), brivaracetam (BRV), diazepam, eslicarbazepin (ESL), ethosuximid (ESM), felbamát (FBM), fenitoin (PHT), fenobarbitál (PB), gabapentin (GBP), karbamazepin (CBZ), klobazam (CLB), klonazepam (CLO), lakozamid (LCM), lamotrigin (LTG), levetiracetam (LEV), nitrazepane (NTZ), oxcarbazepin (OXC), perampanel (PER), pregabalin (PG), primidon (PRM), retigabin (RG) rufinamid (RUF), szteroid, sulthiam, (SUL), tiagabin (TGB), topiramát (TPM), valproát (VPA), vigabatrin (VGB), zonisamid (ZNS). [96]

### **Kontraindikációk**

Abszolút kontraindikációk: A gyógyszerrel szemben ismert allergia, illetve idioszinkráziás reakciók. Ez azonban csak akkor képez abszolút kontraindikációt, ha az ok-okozati összefüggés fennállása igen valószínű.

Relatív kontraindikációk: Valamennyi antiepileptikum alkalmazása körültekintést igényel terhesség és szoptatás alatt. Azonban a gyógyszeres antiepileptikus kezelést folytatni kell terhesség és szoptatás idején is, de ismerni kell az adott gyógyszer alkalmazási előírásában szereplő adatokat, valamint alkalmazni kell a terhességgel/szoptatással kapcsolatos szakmai ajánlásokat és speciális teendőket. Az egyes antiepileptikumokra vonatkozó egyéb relatív ellenjavallatokat a gyógyszer alkalmazási előírásai tartalmazzák.

Speciális, epileptológiai kontraindikációk: Az antiepileptikumok többsége nem alkalmazható minden epilepsziás formakörben, mert egyes szerek bizonyos szindrómákban hatástalanok, sőt rohamot provokálhatnak [13, 14, 96].

### **Gyógyszerkölcsönhatások**

Több szer együttes alkalmazásánál számolni kell gyógyszer-interakciók lehetőségével, mind társbetegség kezelése esetén, mind az epilepszia betegség politerápiával való kezelése esetén. A kölcsönhatások több szinten valósulhatnak meg. A két legjelentősebb a metabolizmus változása (enzimindukció és annak gátlása), illetve a fehérjekötés mértékének változása (szabad- és kötött arány módosulása). A farmakokinetikai tulajdonságok megváltozása módosíthatja a szerek (antiepileptikumok és más gyógyszerek) hatékonyságát [13, 14, 30, 96].

Az antiepileptikumok interakciós potenciálja:

A/ Fehérjekötődés szempontjából

- Magas: VPA, BDZ, CBZ, PHT, PHB, PRM
- Közepes: LTG, ESM, FBM, OXC
- Nincs: BRV, LEV, TPM, GBP, PG, VGB, ZNS

B/ Máj enzimatis rendszerei szempontjából:

- Cyt P450 3 A4:
  - induktor: CBZ, OXC, PHT, PHB, PRM
- CytP450 1A2: induktor: CBZ
- CytP450 2 C9, 2C19:
  - inhibitor: VPA
  - induktor: CBZ, PHT, PHB, OXC

Enzim effektussal egyáltalán nem rendelkező AE-ok: GBP, LTG, LEV, VGB, ZNS

### **Kiegészítő gyógyszeres és diétás kezelés speciális epilepszia szindrómákban**

#### **ACTH vagy per os szteroid**

#### **Ajánlás<sup>9</sup>**

**ACTH vagy szteroid kezelés javasolt West-szindróma kezelésében (a vigabatrin kezelés alternatívájaként), valamint antiepileptikum rezisztens epilepszia mioklonus-asztatikus rohamokkal és Landau-Kleffner-**



**szindróma, ESES (elektromos status epilepticus alvásban) szindróma, Lennox-Gastaut-szindróma speciális eseteiben. (B)** [13, 14, 32, 35]

#### **Immunglobulin**

West-szindrómában alkalmazható vigabatrin és ACTH hatástalansága esetén. Rasmussen encephalitisben és – extrém ritkán – terápiarezisztens epilepsziában „ultima ratio” [32].

#### **Karboanhidráz enzim gátlók**

Benignus gyermekkori fokális epilepsziák, valamint katameniális epilepsziák kiegészítő kezelése [13, 14].

#### **B6-vitamin (piridoxin), ritkábban piridoxal foszfát**

Speciális újszülött- vagy csecsemőkori (piridoxinfüggő) rohamok kezelése, illetve West szindrómában bevezető vagy kísérő gyógyszerelésként [36].

### **A farmakoterápia gyakorlati szempontjai**

#### **A kezelés célja, prognózis, farmakorezisztencia**

Általánosságban elmondható, hogy a kezelés célja a tartós és teljes rohammentesség biztosítása. A farmakorezisztencia relatív fogalom. Akkor tekintjük terápiarezisztensnek a beteget, ha az epilepszia szindrómának megfelelő kezelés során kipróbálásra kerül legalább 2–4 elsővonalbeli antiepileptikum (monoterápiában vagy kombinációban, megfelelő adagban) és ez nem eredményez hatásos rohamkontrollt [28].

A műtéti kezelés lehetőségére már az első két bázis szer kudarc után gondolni kell, különösen, ha műtétileg kezelhető epilepsziáról van szó (lásd az epilepszia műtéti kezelése című fejezetet).

#### **Az első gyógyszerbeállítás indikációja**

##### **Ajánlás10**

**Első roham után nem javasolt mindig tartós gyógyszeres kezelést indítani, mivel az első nem-provokált roham az esetek egy részében nem ismétlődik és a hosszú távú remisszió a rohamismétlődés után kezdett gyógyszerelés esetén sem rosszabb. (A)**

Antiepileptikus gyógyszeres kezelés bevezetésének feltételei: [13, 14, 42]

1. igazolt az epilepszia diagnózis,
2. a tartós gyógyszeres kezelés várható előnyei felülmúlják a hátrányokat.

Már az első roham után elkezdett kezelés mellett szólnak: malignus epilepszia szindróma, epileptogén lézió, kiterjedt és aktív epilepsziás működészavarra utaló interiktális epileptiform EEG-eltérések, (kivéve egyes benignus gyermekkori fokális epilepsziák), elhúzódó súlyos roham, veszélyeztető munka- és életkörülmények, individuális hozzáállás a beteg részéről, 3 év alatti életkor, valamint, ha az előzményben lázgörcs szerepel. A döntést a szakmai szempontok figyelembevételével a beteggel és gyermek esetében a szülőkkel megbeszélve, közösen hozzuk meg.

#### **A gyógyszeres kezelés technikája**

Kezdetben mindig monoterápia ajánlott. Az első antiepileptikum beállításánál mindig figyelembe kell venni az életkort, a nemet, a fogamzóképeséget és a beteg egyéni sajátosságait, mivel a betegek 70%-a az első adekvátan választott szer mellett tartósan tünetmentessé válik. Az antiepileptikumot általában kis dózisban kezdjük adni, majd az adagot fokozatosan emeljük. Egyes esetekben el kell érni az egyéni terápiás tartomány felső dózis határát, amikor toxikus tünetek még nem jelentkeznek. Megjegyzendő, a betegek kb. 8–10%-a csak az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő maximális napi dózissal nagyobb dózissal és az ajánlott felső határt meghaladó vérszint mellett lesz rohammentes. Ezért szükség esetén sor kerülhet a javasoltnál nagyobb dózis vagy vérszint elérésére. Az antiepileptikumoknál csak az állandó vérszint biztosít megfelelő rohamvédelmet, ezért a napi gyógyszerbevitel számát a gyógyszer felszívódása, disztribúciója, metabolizmusa és eliminációja határozza meg. A késleltetett felszívódású (retard) készítményeket rendszerint előnyben kell részesíteni. Általában a legelőnyösebb a napi kétszer (reggel és este) történő gyógyszerbevitel, de zoniamid, fenobarbitál és valproát esetében napi egyszeri bevétel is javasolható. A gyógyszerbevételek száma jelentősen befolyásolja a compliance-t. Amennyiben hatástalan az első szer, akkor a kezelést alternatív monoterápiával (az első antiepileptikum helyett másik szer alkalmazása) vagy biterápiával (az első szer mellé második szer hozzáadása) lehet folytatni. A kétféle terápiás stratégia hatékonysága

között eddig még nem mutattak ki különbséget, ezért második lépésként mindkettő választható. Amennyiben a második monoterápiás szer is hatástalan, akkor általában kombinált kezelést kell alkalmazni. Az antiepileptikum cseréje, csökkentése, elhagyása megvonásos roham veszélye miatt fokozatosan történjék. Váltásnál az első szert akkor kezdjük csökkenteni, ha a második szer már várhatóan kifejti rohamgátló hatását. Azonnali váltás teljes dózissal csak kevés szernél lehetséges (CLO-CLB, CBZ-OXC). Hármass kombináció csak ritkán, terápiarezisztens esetekben szükséges [14, 24, 25, 83, 96].

### Terápiás algoritmusok

#### Ajánlás11

**A gyógyszerválasztást az epilepszia szindróma és/vagy a rohamtípus határozzák meg, a potenciális mellékhatásokat a páciens biológiai, mentális és szociális adottságai szempontjából is mérlegelni kell. A lehetséges szerek közül olyat válasszunk, amely a beteg egyedi sajátjaival, komorbiditásával, a már szedett gyógyszerekkel nem interferál. (B) [58]**

További fontos szempont a rendelkezésre álló és a beteg számára elérhető kínálat. Ez utóbbit mindenkor az aktuálisan törzskönyvezett gyógyszerek listája, a gyógyszer-rendelhetőséget meghatározó hatályos rendelkezések és a támogatás határozzák meg [28].

Több, az epilepszia kezelésére használt gyógyszer egy bizonyos életkor alatt nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. (FBM: 14 év, LGS-ben 4 év; GBP: 6 év, CLB: 6 hó; LTG: 2 év; LEV: 1 hó; OXC: 6 év; pregabalin: csak felnőtteknek; rufinamid: LGS: 4 év; sulthiam: csak BCTE-re on-label, életkori kötöttség nélkül; TPM: 2 év; ZNS: 6 év, a többi antiepileptikum életkori korlátozás nélkül rendelhető), illetve vannak olyan régen használatos, egyes esetekben elsőként választandó gyógyszerek (pl. ACTH, prednisolon), melyek epilepszia kezelésére Magyarországon egyáltalán nem is kerültek engedélyezésre. Emiatt fontos hangsúlyozni, hogy egyes esetekben, a kockázat és haszon gondos mérlegelése és a beteg/szülők megfelelő tájékoztatása után szükség lehet egyes gyógyszereknek a törzskönyvezettnél fiatalabb életkorban történő (off-label) alkalmazására, a megfelelő hatósági engedélyek beszerzését követően. Az off-label probléma az egész medicinát érinti, helyzetetele generális, a jelen egészségügyi szakmai irányelv kereteit meghaladó kérdés [13, 14, 15, 16, 24, 25, 96].

Az első választandó antiepileptikum kiválasztásában sokat segítenek az RKV vizsgálatok. Ez alapján generalizált vagy nem-kategorizálható epilepsziában a valproát, lokalizációhoz-kötött epilepsziában a lamotrigin vagy karbamazepin az első választandó szer [24, 25, 48].

#### Ajánlás12

**Az ILAE 2006-ban megjelent összefoglalójában lefektette a gyógyszerek elsőnek választhatóságának kritériumait. Ezek alapján 2013-ban megjelent ILAE összefoglaló szerint, a legmagasabb evidencia-szintet figyelembe véve, a carbamazepin, fenitoin, levetiracetam és zonisamid választható elsőként. Közülük a gyakori mellékhatásokkal járó fenitoint és zonisamidot nem ajánljuk első választandó szernek a hazai gyakorlatban. A valproát alkalmazásakor figyelembe kell venni az European Medicines Agency 2018 márciusában megjelent korlátozó intézkedéseit a fogamzóképes korú populációnál. (A) [83]**

Szemben az ILAE összefoglalójával, a fenitoint hosszú távú mellékhatásai és interakciós készsége miatt nem javasoljuk első választandó szernek [76].

Más a helyzet az első választandó gyógyszerre nem reagáló (rezisztens) epilepszia esetében. Az egyetlen széles körben elfogadott RKV vizsgálat alapján két antiepileptikumra rezisztens temporális lebeny epilepsziában, ha lehet, a műtéti kezelés választandó. Megfelelő RKV vizsgálatok hiányában nem világos, hogy mi a következő lépés, ha a beteg nem reagál az első antiepileptikus kezelésre. Nem világos, mely gyógyszereket kell alkalmazni kombinációban vagy monoterápiában. Az első antiepileptikumra rezisztens epilepszia kezelése jelenleg nem alapvető EBM evidenciák, hanem az epileptológusok tapasztalata, „expert opinon” alapján történik, mely elsősorban az adott „másodiknak választott” gyógyszer vélt vagy valós előnyeit és hátrányait veszi figyelembe az adott epilepszia szindrómában. A gyógyszerválasztásban azonban jelentős szerepet játszanak a beteg egyedi sajátosságai, különösen az életmód, életkor, nem és a komorbiditás. Mindezekeken felül a gyógyszerválasztást jelentősen befolyásolja, hogy a gyógyszer milyen régen van a piacon és milyen a beteget terhelő költsége. A hatás-mellékhatás, nemzetközi ajánlások, meta-analízisek és randomizált kontrollált vizsgálatok alapján az antiepileptikumok választása az alábbi szempontok alapján javasolt [24, 25, 28, 48].

**Ajánlás13**

**Az antiepileptikumokat az alábbi táblázat szempontjai alapján kell kiválasztani. Egyes antiepileptikumokra vonatkozó ajánlások szintjei a táblázatban található.** [13, 14, 15, 16, 24, 25, 28, 49, 83, 85, 96]

**1. táblázat:** Javaslat az antiepileptikumok választására. [14, 15, 16, 24, 25, 28, 38, 39, 83, 85, 96]

Javaslat az antiepileptikumok választására
<p><b>A. Első választandó szerek (A)</b>            karbamazepin (fokális epilepsziában), lamotrigin (fokális epilepsziában), valproát (generalizált vagy nem-kategorizálható epilepsziában nem fogamzóképes korú populációban), levetiracetam (generalizált és fokális epilepsziában), succinimid (iskoláskori absence).</p> <p><b>B. „A” csoportbeli szerekkel nem kezelhető (azokra nem reagáló, illetve mellékhatások miatt azokat nem toleráló) betegeknek használatos szerek (C)</b>            valproát (amennyiben elsőnek nem választható), lamotrigin (amennyiben elsőnek nem választható), levetiracetam (amennyiben elsőnek nem választható), karbamazepin (amennyiben elsőnek nem választható), zonisamid, oxcarbazepin, gabapentin.</p> <p><b>C. Speciális helyzetekben és ritka epilepszia szindrómákban első választandóként is használható szerek (C)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Multirezisztens epilepsziában (A és B csoportban 1–1 gyógyszerre rezisztens): topiramát, klobazam (K), klonazepam (K), fenitoin, fenobarbitál, vigabatrin (K), acetazolamid, tiagabin (K), felbamát, primidon, sulthiam (K), pregabalin (K), brivaracetam (K), eslicarbazepin, perampanel (K)</li> <li>Fogamzó képes nőknél: lamotrigin vagy levetiracetam is választható elsőnek bármelyik epilepszia szindrómában (ilyenkor valproát adása nem ajánlott)</li> <li>Időskori epilepszia (&gt; 60 év), polimorbiditás, gyógyszerinterakció veszélye, öröklött metabolikus betegség esetén: lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, brivaracetam (K), lakozamid</li> <li>West-szindróma: vigabatrin, ACTH</li> <li>Absence epilepszia: succinimid származékok</li> <li>Mioklonusokkal járó epilepsziában: levetiracetam (K), klonazepam (K), valproát (K), perampanel (K)</li> <li>Lennox-Gastaut szindrómában: levetiracetam, lamotrigin, topiramát, rufinamid, felbamát</li> <li>Akut rohamgátlásra: rektálisan adott diazepam, intranasalis/buccalis midazolam</li> <li>Landau-Kleffner, ESES szindróma: ACTH, sulthiam (K)</li> <li>Benignus centrotemporális epilepsziában: clobazam, sulthiam, oxcarbazepin, valproát</li> <li>Súlyos csecsemőkori myoclonus epilepszia (Dravet): valproát, clobazam, stiripentol, topiramate</li> </ol> <p>Rövidítés K: csak kombinációban, adjuváns szerként.</p>

**A gyógyszeres kezelés tartama és befejezése****Ajánlás14**

**Az antiepileptikus kezelés javasolt tartama individuálisan döntendő el, a rohammentesség elérése után általában 3 évvel merül fel az antiepileptikum elhagyása. Amennyiben az antiepileptikum elhagyás mellett döntünk, a kezelés végén a gyógyszeres kezelés nagyon lassan (hónapok alatt) történjen. (C)** [58]

A gyógyszeres kezelés tartama szempontjából az epilepsziák három csoportba sorolhatók:

- Bizonyos epilepszia szindrómák (pl. benignus újszülöttkori és csecsemőkori formák, gyermekkori absence epilepszia, benignus parciális epilepsziák) meggyógyulnak egy idő után és elhagyható lesz az antiepileptikum.
- Olyan formakörök, ahol a gyógyszerek tartós rohammentességet eredményeznek, de a kezelést akár élethosszig kell folytatni, mert a gyógyszerelhagyás rohamrecidívát okoz. Ilyenek pl. idiopátiás generalizált epilepsziák (a gyermekkori absence epilepszia kivételével), egyes tüneti/kriptogén parciális epilepsziák.
- Az epilepsziák számos csoportjában nem prognosztizálható előre pontosan, hogy a gyógyszerelhagyás okoz-e recidívát.

Felnőtteknél globálisan 50%, gyermekeknél 25% visszaesési kockázattal jár a gyógyszerelhagyás. Javítja az esélyeket: kimutatható epileptogén lézió hiánya, jó intellektus, egyféle rohamtípus, sikeres monoterápia, provokált rohamok túlsúlya, hosszú rohammentesség. Felnőtt/serdülőkorban is fennálló idiopátiás generalizált epilepsziákban általánosságban nem javasolt a gyógyszerelhagyás.

4. Az interiktális epileptiform EEG aktivitás parciális epilepsziában és gyerekkorban jobban, felnőttkorban gyengébben függ össze az epilepszia klinikai aktivitásával. Idiopátiás generalizált epilepsziákban csak a gyógyszermentes

állapotban végzett EEG mérvadó, mert pl. a VPA elnyomja a kisüléseket. Ha a gyógyszer-csökkentés megkezdése előtt az EEG interiktális epileptiform tevékenységet mutat, a roham-recidíva gyakorisága kb. a kétszerese annak, ami normális EEG lelet mellett várható.

#### **Azonos hatóanyag tartamú antiepileptikumok cserélhetősége (generikus vs. eredeti készítmény kérdése) [19]**

##### **Ajánlás15**

**Az alábbiak miatt az azonos hatóanyagú, de más gyártmányú gyógyszerek cseréje kizárólag a beteg epilepsziában jártas kezelőorvosával történő konzultáció után lehetséges. Sem a beteg háziorvosa, sem a gyógyszerész nem kompetens ebben a kérdésben. (B) [13, 14, 19, 33]**

(I) Egy adott gyógyszerre rohammentes vagy közel rohammentes betegnél a generikus készítményre való csere kockázatosnak tekinthető, hiszen ezeknél a betegeknél egyetlen új roham is jelentős egészségügyi és pszichoszociális változásokat indíthat be. Ilyen esetekben azonos hatóanyagú gyógyszerek sokszor nem terápia-ekvivalensek, cseréjük rohammentes betegekben általában nem ajánlott.

(II) Az elnyújtott hatású (retard) készítmények klinikai szempontból nem ekvivalensek a nem-retard készítményekkel.

(III) A nehezen kezelhető betegek esetében az azonos hatóanyagú, de különböző gyártmányú gyógyszerek között minden valószínűség szerint nincsen jelentős terápiás különbség, ilyenkor a kisserelések cseréjének nincsen akadálya.

(IV) Az újonnan beállított epilepsziás betegek esetében nem tartjuk lényegesnek a gyógyszer gyártmányát. Fontos azonban, hogy olyan gyógyszert válasszunk, melynek hosszú távú ellátása – már amennyire ez megítélhető – biztosítottnak tűnik.

#### **D-vitamin szerepe az epilepszia kezelésében**

##### **Ajánlás16**

**Az epilepsziás, illetve antiepileptikumot szedő páciensek D-vitamin-szint mérése javasolt. (C) [56]**

A hagyományos antiepileptikumok többségének ismert a D-vitamin-szintet csökkentő hatása. Az esetleges AE politerápia pedig tovább fokozza a D-vitamin-hiány valószínűségét és várható mértékét [45, 46]. Mindez ahhoz a tényhez adódik hozzá, hogy az általános népességben eleve rendkívül prevalens a D-vitamin-hiány [44, 45]. Ha a vizsgálat D-vitamin deficienciát (<20 ng/ml, azaz 50 nmol/l) vagy inszufficienciát (20–30 ng/ml, azaz 50–75 nmol/l) jelez, szupplementáció szükséges. A D-vitamin feltöltő és fenntartó adagolásához a „Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében” részletes útmutatást ad [44, 45, 46, 47].

Speciális gondozási teendők a farmakoterápia alkalmazásakor

#### **Speciális gondozási teendők a farmakoterápia alkalmazásakor**

**Antiepileptikum vérszint-meghatározás [13, 14, 72, 85]**

##### **Ajánlás17**

**Új antiepileptikum beállításakor a vizsgálatot a stabil állapot (ún. steady state) elérése után kell elvégezni. Nem kellő gyógyszerhatás esetén a vérvételt a várható minimum idejére kell időzíteni (a reggeli gyógyszerbevétel előtti idő). Ha toxikus mellékhatásra van gyanú, akkor a vérvételt a várható csúcsidőben kell időzíteni. (B) [72, 85]**

Az antiepileptikum vérszint-meghatározás alapja, hogy a populációs szinten a vérszint-hatás viszony szorosabb, mint a dózis-hatás viszony. De kiemelendő, hogy ez elsősorban a klasszikus szerekre (PB, PHT, CBZ) igaz, a valproátra kevésbé, több újabb szert pedig még nem vizsgáltak meg kellően e tekintetben. Ahol a vérszint-mérés hatásosságát empirikusan igazolták, az elősegítheti az optimális gyógyszerelés fenntartását. A terápiás tartomány kijelöli azt a szérumkoncentrációt, amelyen belül átlagos metabolizmus esetén megfelelő hatékonyság várható toxikus tünetek jelentkezése nélkül. A vizsgálat értékelésének fontos eleme a vérvétel időzítése. Az antiepileptikum szint meghatározás sokszor segíthet a compliance megítélésében. A vérszint vizsgálat a gyógyszer szérumban mérhető koncentrációját jelenti. Ez mind a szabad, mind a fehérjéhez kötött hatóanyagot magába foglalja, holott a hatásosságáért a szabad frakció a felelős. Politerápia esetén, mikor az egyes molekulák versengenek a plazmafehérjékhez való kötődésért, megváltozhat a szabad/kötött frakciók aránya. Mindezt a mindennapi gyakorlatban is figyelembe kell venni, a vérszinteket nem szabad mereven kezelni. Szabad frakció mérésére hazánkban csak korlátozottan van lehetőség. Terhességben, veseelégtelenségben, idős korban a szabad/kötött frakciók aránya megváltozik. Ilyenkor kiváltképp igaz, hogy nem a vérszint értékek, hanem a klinikailag észlelhető hatás/mellékhatás az irányadó. Fontos tudni, hogy

a hatásos sávot statisztikai úton állapították meg, individuálisan ennél alacsonyabb vagy magasabb szint is hatásos lehet egyes betegeknél.

A vizsgálat indikációi:

**Abszolút indikációk:** gyógyszertoxicitásra utaló panaszok és tünetek, gyógyszer-interakciók gyanúja, PHT-kezelés, biológiai változások (kor, testméret, terhesség, máj- és vese-betegségek stb.) alkalmával dózis korrekcióhoz, status epilepticus kezelése során.

**Relatív indikációk:** egyensúlyi állapot vérszint tükrének megállapítása, elégtelen hatás okának tisztázása, dózis- illetve gyógyszerváltoztatások követése, pszichopatológiai tünetek és kognitív deficit jelentkezése, compliance ellenőrzése.

### **Antiepileptikumok nem kívánatos hatásai, diagnosztikus és terápiás teendők**

Az antiepileptikumok mellékhatásait két csoportra oszthatjuk: dózistól független (oka általában allergiás, idioszinkráziás reakció) és dózisfüggő mellékhatások. Utóbbiakból elsősorban a „közös” idegrendszeri mellékhatásokat emeljük ki: álmoság, koncentráció-, és memóriazavar, hányinger, hányás, egyensúlyzavar, szédülés és diplopia. Neurológiai vizsgálatnál ilyenkor sokszor nystagmust látunk. A dózisfüggő központi idegrendszeri mellékhatások elkerülése céljából az antiepileptikumok többségét – az OXC, LEV, BRV és GBP kivételével – a végső adag negyedével – ritkán (LTG, TPM, ZNS) a tizedével – kell elkezdni és csak lassan, fokozatosan szabad emelni.

Fontos már itt is elmondani, hogy bár a legtöbb antiepileptikumnak lehet hematológiai vagy májkárosító hatása, ezek a mellékhatások igen ritkák. A májban metabolizálódó antiepileptikumok szedése (pl. CBZ, VPA, PHT) mellett gyakran észlelünk kisebb-nagyobb (az antiepileptikum elhagyását követően) reverzibilis gamma-GT és elvéve más májenzim emelkedést. Ez általában stagnál, nem májkárosodás jele, hanem az egyes antiepileptikumok enzim-induktor hatását tükrözi. Fontos elkülöníteni a tényleges májkárosodástól, melyre az enzimértékek folyamatos – különösen a GOT, GPT, ALP szignifikáns – növekedése hívja fel a figyelmet. Ilyenkor belgyógyászati, hepatológiai kivizsgálásra van szükség. A hematológiai eltérések is gyakran ártalmatlanok, nem mindig indokolják az adott kezelés felfüggesztését, ezért az egyes antiepileptikumoknál végzett periodikus laborkontrollt a gondozó orvos határozza meg a beteg állapota és panaszai alapján.

**Allergiás jelenség.** Minden antiepileptikummal előfordulhatnak. A célszerv elsősorban a bőr. Bizonyos antiepileptikumok között (CBZ-OXC-ESL) keresztallergia lehet. A gyógyszert el kell hagyni, az egyéb kezelés a tünetek súlyosságától függ.

**Szervspecifikus krónikus mellékhatások.** Gyógyszer-specifikusak, krónikus kezelés kapcsán alakulnak ki (hónapok, évek, évtizedek alatt), nem vagy csak kevésbé dózisfüggők. Valamennyi szervet érinthetik, de a leggyakoribbak a máj, a vérképző szervek, az endokrin rendszer, a központi idegrendszer, a perifériás idegek, a csont, a kötőszövet és a reprodukív szervek. A krónikus mellékhatások általában enyhék, sokszor csak laboratóriumi eltéréseket okoznak. A megelőzésre és a korai észlelésre kell hangsúlyt fektetni. A teendők a tünetek súlyosságától, az érintett szervrendszertől és a károsodás mértékétől függenek.

**Kiszámíthatatlan (idioszinkráziás) mellékhatások.** Ritkák, a kezelés bármelyik időszakában jelentkezhetnek, a lamotrigint kivéve nem dózisfüggők, egy részük súlyos, életveszélyes is lehet. CBZ, OXC (allergiás bőrreakciók, Stevens-Johnson-szindróma), ESM (rash), PHT (allergiás bőrreakció, Stevens-Johnson-szindróma), FBM (agranulocytosis, aplasticus anaemia, májelégtelenség), VPA (rash, Stevens-Johnson-szindróma), valproát (encephalopátia, pancreatitis), LTG (allergiás bőrreakciók, rash, Stevens-Johnson-szindróma), ZNS (allergiás bőrreakciók, rash, Stevens-Johnson-szindróma) alkalmazása során relatíve gyakoribbak. Az idioszinkráziás mellékhatások nem jelezhetők előre „periodikus rutin labor” szűrésekkel sem.

Az idioszinkráziás reakciók kockázatának csökkentésének módjai:

1. Lassú gyógyszeritralás, különösen LTG és CBZ esetén.
2. Hematológiai betegség vagy az immunrendszer zavara esetén kerülni kell az FBM-et és csak különös óvatossággal alkalmazható a VPA és az LTG.
3. A nagy rizikójú betegek biomarkerek (speciális enzimaktivitás mérése) vagy genetikai markerek (HLA-típusozás) segítségével kiszűrhetők.

### **Antiepileptikumok mellékhatásainak megelőzése**

1. minél kevésbé toxikus antiepileptikum alkalmazása,
2. egyéni kockázatok felmérése (kórelőzmény, rizikócsoportba tartozás, egyéb betegség, várható gyógyszer-interakciók),

3. monoterápiára való törekvés,
4. a legkisebb hatásos dózis alkalmazása,
5. a beteg felvilágosítása a lehetséges nemkívánatos hatásokról,
6. klinikai és szükség szerint egyéb (laboratóriumi, műszeres) monitorozás.

#### **A laboratóriumi és szakorvosi ellenőrzés a kezelés során**

##### **Ajánlás18 (B) [85]**

- 1. Minden életkorban javasolt a kezelés kezdetén a vérképzés, májműködés, vesefunkció, ionok vizsgálata.**
- 2. A későbbiekben végzett periodikus laborkontrollok módját a gondozó orvos határozza meg a beteg állapota és panaszai alapján, de évente legalább egy alkalommal.**
- 3. Retigabin esetén félévente szemészeti, és bőrgyógyászati vizsgálat pigmentképződés zavar kockázata miatt.**
- 4. VGB kezelésnél félévente látótérvizsgálat szükséges.**
- 5. Gyermekkorban célzott szakkonzílium szükséges a következő szituációkban: VPA szedés és hasi panaszok esetén (GOT, GGT, amiláz, megfontolás alapján hasi ultrahang), nem típusos panaszok jelentkezésekor, potenciálisan toxikus antiepileptikumoknál, politerápiánál, hepatosplenomegalia, a folyadékháztartás bármilyen okú zavara esetén.**
- 6. Csecsemőknél gyakoribb ellenőrzés szükséges.**
- 7. Célzott laboratóriumi (valamint egyéb műszeres) vizsgálatok, emellett bármilyen antiepileptikum-okozta szervi károsodás vagy működészavar gyanújában indokoltak.**

#### **Status epilepticus kezelése**

##### **Általános elvek**

Az epilepsziás rohamok és status epilepticus nem-osztályos sürgősségi kezelését (házi orvos, mentőegységek és sürgősségi betegellátó osztályok feladatait) nem részletezzük, kizárólag a neurológiai és neurointenzív ellátás irányelveire szorítkozunk.

Súlyos, generalizált konvulzív status epilepticus esetén potenciálisan életveszélyes állapot áll fenn, mortalitása 10–30%, mely elsősorban az etiológiától függ. Megfelelő ellátás mellett a status epilepticus mortalitása csak akkor magas, ha súlyos alapbetegség áll mögötte. A status epilepticus sürgős ellátást igényel, lehetőleg neurológiai vagy általános intenzív osztályon, epilepsziában jártas szakember bevonásával. Az aspecifikus intenzív és az antikonvulzív ellátást az adott lehetőségek szerint már az észleléskor el kell kezdeni.

#### **Terápiás algoritmusok**

##### **Ajánlás19**

**A status epilepticus ellátásának a következő terápiás algoritmust kell követni. (A) [17, 18, 50, 60-67, 69]**

##### **1. A vitális funkciók folyamatos biztosítása.**

##### **2.a. Felnőttkorban:**

##### **Korai status epilepticus ellátása (prehospitális kezelés, 0–30 perc)**

A gyors beavatkozással a korai szakaszban az esetek 50–75%-ában meg tudjuk állítani a status epilepticust. Első lépésben a vitális paramétereket kell ellenőrizni, a szabad légutat biztosítani, hypoxaemia esetén O<sub>2</sub> adása, O<sub>2</sub> szaturációmérés és lélegeztetésre való felkészülés javasolt. Összes többi eszközös vizsgálat csak a benzodiazepin beadása után javasolt. A felnőttkori status epilepticus specifikus kezelésének első lépése az i.m. midazolam (0,2 mg/tskg, max 10 mg). Szabad véna esetén lehet vénásan is adni a benzodiazepint: 10 mg diazepam i.v., esetleg clonazepam i.v. Amennyiben injekció adására nincs mód (pl. az ellátást végző személyzetnek nincs kompetenciája invazív beavatkozásra vagy laikus kezdi el a status epilepticus kezelését), akkor intranasalis vagy buccalis adott midazolam (0,2 mg/tskg, max 10 mg) javasolt. Ennek alternatívája a rektális diazepam oldat (0,2–0,5 mg/tskg, max 10–20 mg), de ez utóbbi hatása gyengébb. Terhességi eclampsiában MgSO<sub>4</sub> az első választandó kezelés [60–67].

##### **Állandósult status epilepticus kezelése (30–60 perc)**

Ha az első benzodiazepin bólusra nem reagál a status epilepticus, akkor megismételhetjük a benzodiazepin adását, de ekkor nem-benzodiazepin típusú, gyorsan ható vénás antiepileptikumot is adni kell. ESETT vizsgálat (Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus) nyújtja a legmagasabb



evidencia-szintet a benzodiazepin-refrakter status epilepticus kezelésére [95]. Ezt figyelembe véve és a korábbi meta-analízis tanulmányokat [66], hazánkban benzodiazepin-rezisztens SE kezelésére elsősorban intravénás valproát (40 mg/kg, max 3000 mg, 10 perc alatt) vagy levetiracetam (60 mg/kg, max 4500 mg, 10 perc alatt) javasolt. A dozírozás az ESETT-ben alkalmazott adagolást tükrözi. Fontos megemlíteni, hogy ezek a dózisok jóval magasabbak, mint a fenntartó dózisok, melyre a „telítő” dózist követően átállítjuk a betegeket. Amennyiben ezek a szerek kontraindikáltak vagy nem állnak rendelkezésre, úgy intravénás fenitoin, esetleg intravénás lacosamid vagy intravénás brivaracetam adása is lehetséges.

**2.b. Gyermekkorban:** Gyermekneurológiai gyakorlatban 2 éves kor felett, az i.m. midazolam a leghatásosabb (40 kg felett 10 mg i.m., 40 kg alatt: 5 mg) – amennyiben nem áll rendelkezésre szabad véna a kezelés megkezdésekor. Ezt követi hatásosságban a buccalis seu MAD midazolam, mely hazánkban is elérhető magisztrális készítmény formájában. 6 hónapos életkor felett 0,2 mg/kg/ adagban alkalmazható (max 10 mg). Hamarabb hat, mint a rektális diazepam, kevesebb az egy órán belüli visszaesés, beadása könnyebb, szociálisan elfogadhatóbb. Ezek hiányában gyermekekben 0,5–0,7 mg/kg rektális diazepam oldat is jó terápiás effektust biztosít. Vénás kapcsolat esetén pedig, a Magyarországon csak egyedi importtal megrendelhető lorazepam (0,1 mg/kg i.v. max. 4 mg) bizonyult a leghatékonyabbnak. Ezt követi hatásosságban a midazolam (0,1 mg/kg i.v. max. 5 mg), majd a diazepam (0,15–0,30 mg/kg – hígítatlanul), illetve a clonazepam (0,025 mg/kg). A légzésdepresszió veszélye lassú beadás esetén alacsony, de mindenképpen fel kell készülni az esetleges légzésleállásra.

A kifejtett status epilepticus kezelésében annak eldöntésére, hogy a fenti készítmények közül melyik a leghatásosabb, nincs evidencia. Gyermekkorban 6 hónapos életkor felett a benzodiazepinek után levetiracetam (40 mg/kg i.v.) 5 perc alatt hasonlóan hatásosnak bizonyult, mint a fenitoin (20 mg/kg i.v. max 50 mg/perc sebességgel beadva), de mellékhatás profilja lényegesen kedvezőbb. 1 éves kor felett valproát (30 mg/kg i.v.) is alkalmazható. Rezisztencia esetén phenobarbital (15–20 mg/kg i.v.) is adható 10–15 perc alatt. Ezt EEG monitorozás kísérje. Újszülött esetében első választandó szer a phenobarbital (20 mg/kg i.v.) 10 perc alatt, majd fenntartó adag. Terápiás hatást újszülötteknél 40 microg/ml vérszint felett várhatunk. 1 hónapos kortól már levetiracetam is adható.

Amennyiben a status epilepticus nem ismert epilepsziás betegnél alakult ki, akkor i.v. glükóz és B1-, B6-vitaminokat adjunk a terápia kezdetekor.

**3. A rohamvisszatérés** megelőzésére és a tartós antiepileptikus védelem kialakítására a per os fenntartható terápia elindítását mérlegelni kell.

**4. A status epilepticushoz** vezető esetleges akut etiológiai tényező kimutatása és kezelése (általános belszervi, neurológiai, neuroinfektológiai, neuroimmunológiai, neuroradiológiai, illetve toxikológiai megközelítés, ismert, gyógyszer szedő epilepsziás betegnél a szedett gyógyszer(ek) vérszintjének mérése, az esetlegesen kihagyott gyógyszer pótlása).

**5. Ismert epilepsziás beteg esetén a korábbi kezelés szerepének értékelése, a fenntartó kezelés biztosítása már az akut szakaszban:** szondán át a beteg szokásos gyógyszere, ha a státusz esetleges gyógyszerkihagyás miatt következett be illetve parenterálisan VPA, LEV, LCM esetleg PHB, PHT, brivaracetam, rectalis CBZ.

**6. A szövődmények (hypotenzió, légzésdepresszió, hyperthermia, kardiorespiratorikus insufficiencia, aspiráció és annak szövődménye, renalis tubularis insufficiencia kapcsán) megelőzése és kezelése.**

#### **7. További terápiás lépések rezisztens status epilepticus esetén**

Refrakter status epilepticust neurointenzív osztályon, teljes narcosisal (indukált kómával) kell kezelni. Ezt rövid hatású barbituráttal (pentobarbitál vagy tiopentál), midazolammal, propofollal vagy ketaminnal érhetjük el. A teljes narcosist megfelelő mélységig kell folytatni, úgy, hogy az EEG-n ún. burst-suppression mintázat jelenjen meg, és ezt fenntartani 24 órán keresztül. Ilyenkor a coricalis aktivitás átmeneti felfüggesztésével „kiütjük” a status epilepticust. Az indukált kómát minimum 24 óráig fenn kell tartani és maximum 48 óra elteltével kell fokozatosan (további 24 óra alatt, kontrolláltan) megszüntetni, hogy a status epilepticus újra indulása esetén időben vissza lehessen térni az előző, hatékony kezeléshez, egy újabb 24 órás ciklust kezdve. Az indukált kóma alatt i.v., vagy nasogastricus szondán keresztül antiepileptikum felépítését is el kell kezdeni, illetve folytatni lehet az állandósult status epilepticus fázisában adott antiepileptikumot, hiszen a kóma feloldása után, ha az alapbetegség nem oldódott meg, akkor továbbra is szükséges az epilepsziás rohamok, illetve a status epilepticus prevenciója [60–63]. A rövid hatású narkotikum választást illetően nincsenek evidenciáink. Midazolam monoterápiával rendszerint nem lehet tartósan burst suppression mintát elérni, így inkább kombinációban használatos. Ha mégis önmagában adjuk, 0,2 mg/kg telítés után javasolt céldózis 0,1 mg/kg/óra, sikertelenség esetén fokozatosan akár 2 mg/kg/óra. Kis esetszámú tanulmányok és meta-analízisek illetve számos szakmai ajánlás alapján inkább a propofol javasolt első választandónak a barbiturátokkal szemben. Ez praktikus is, hiszen az intubáció során a beteg úgyis kap propofolt. A dózisokat leginkább a hatékonyság (burst suppression stádium) és mellékhatások (pl. propofol infúziós szindróma veszély) határozzák meg, de általában

a propofolt a szokásos anesztéziai beavatkozásokhoz képest magasabb adagokban kell adni a mély kóma elérése céljából.

Legtöbb ajánlás 1–10 mg/kg/óra propofol dózis-sávot javasol. Egyes ajánlások – különösen szuper-refrakter status epilepticusban – akár 24 mg/kg/óra propofol dózist is javasolnak [65–67]. **Fokozottan kell odafigyelni a propofol infúziós szindrómára:** ez a tartósan és nagy dózisban alkalmazott propofol mellett gyakrabban lép fel. Minden betegnél, aki > 24 órán keresztül kap propofolt vagy > 3,5 mg/kg/óra adagban kapja, legalább 12 óránként laktát, CK, triglicerid, myoglobin, PH meghatározás javasolt, folyamatos EKG kontroll mellett fokozottan kell odafigyelni a coved típusú (Brugada szindrómához hasonló) ST elevációra. Mivel a propofol infúziós szindróma dózis- és időfüggő, ezért **javasolt a propofol „spórolás”:** propofolt és midazolamot kombináljuk, különösen 24 órán túli kezelés esetén (egyes centrumok ketaminnal vagy barbituráttal is javasolják a propofolt kombinálni) [98]. **Mivel a refrakter status epilepticus sokszor téves diagnózis, hiszen pszichogén nem-epilepsiás roham is állhat mögötte, ezért a refrakter status epilepticus kezelésekor mindenképpen szükséges epilepszia specialista bevonása. A teljes narkózis alatt i.v., kúp esetleg per os (nasogastrikus szondán át) antiepileptikus kezelést kell kezdeni, mely legtöbbször valproát, levetiracetam, carbamazepin.**

#### **Az akut kezelés mellékhatásai**

Hypotensio (26–34%), hypoventilatio (10–17%), szívritmuszavar (2–7%), propofol infúziós szindróma.

#### **Akut/alkalmi (provokált, akut szimptomás) rohamok kezelése**

##### **Ajánlás20**

**Az újszülöttkori alkalmi rohamok kezelése során:**

**1. A metabolikus zavar korrigálása és oki kezelése ajánlott. (A)** [7, 37, 89]

**2. A roham oldása: a metaboliás és elektrolitzavarok korrigálása mellett ajánlott, elsőként választandó szer a phenobarbital. (A)** [7, 37, 41, 43]

2019 őszén zárult le a phenobarbital levetiracetammal való összehasonlító vizsgálata [70].

A második illetve harmadik vonalbeli szerek vonatkozásában számottevőek a protokoll béli eltérések, így fenitoin, lidocain, benzodiazepin, phenobarbital, refrakter neonatalis rohamok esetén piridoxin és pirodoxálfoszfát alkalmazása is lehetséges. Hozzáférhető a pirodoxin dependens görcsrohamok molekuláris genetikai diagnosztikája, következképp a neonatális piridoxin terápia bevezetésével az újszülöttkori görcsök ezen típusa megelőzhető.

Neonatalis görcsrohamok kezelésekor szem előtt tartandó az egyes antiepileptikumok életkorfüggő hatásmechanizmusa. Agresszív antiepileptikus gyógyszeres terápia alkalmazása különösen indokolt hypoxiás-ischaemias encephalopathia, cerebrális haemorrhagia, cerebralis malformatio, központi idegrendszeri infekció, neonatalis epilepszia szindróma fennállása esetén. Terápiás cél a további roham generálás és a későbbi központi idegrendszeri funkció károsodások megelőzése. Megfontolásra javasolt specifikus neuroprotektív hatású antiepileptikum a topiramate.

Jelenleg koraszülötteken jelentkező görcsrohamok kezelését tekintve kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Görcsrohamok esetén jelenleg az érett újszülöttekkel megegyező terápiás protokoll alkalmazása javasolt, szem előtt tartva a metabolikus funkciók fokozott éretlenségével kapcsolatos sajátosságokat.

**3. Tartós görcsgátló kezelés csak a rohamok tartós ismétlődése esetén indokolt neonatalis görcsrohamok esetében, általában phenobarbital alkalmazásával. (B)** [89]

##### **Lázgörcs kezelése** [16, 17, 34, 42]

A lázas görcsrohamoknak csecsemő és gyermekkorban két formáját különböztetjük meg, az egyszerű lázgörcsöt és a komplikált lázgörcsöt. A klinikai kritériumokon alapuló elkülönítésnek terápiás és prognosztikai relevanciája van. Az egyszerű lázgörcs generalizált tónusos–klónusos rohamnak felel meg, a rohamtartam kevesebb, mint 10 perc.

##### **Ajánlás21**

**A lázgörcs ellátása során az alábbi szempontrendszert kell figyelembe venni. (B)** [17, 34, 42]

**a) Az egyszerű lázgörcs jóindulatú betegség, azaz akut görcscsillapítás (általában rectális diazepam) mellett lázcsillapítást igényel.**

**b) Elhúzódó (>2 min) lázgörcs oldására rectalis diazepam vagy buccalis/ MAD midazolam adása javasolt. Terápiás sikertelenség esetén intravénás akut görcscsillapítási protokoll alkalmazása javasolt.**



**Profilaktikus terápia komplikált lázgörcs vagy görcs halmozódás esetén indokolt. Terápiás cél az újabb elhúzódozó lázgörcsök megelőzése a következő két terápiás opció egyikének alkalmazásával:**

- a) tartós – folyamatos antikonvulzív terápia levetiracetam (hatástalanság esetén valproát) formájában,**
- b) intermittáló terápia alkalmazása lázcsillapító és diazepam együttes adása, illetve intermittáló levetiracetam alkalmazásával. E terápiás opciók igazoltan csökkentik a lázgörcs recidíva rátáját. Tartós karbamazepin, fenitoin terápia a lázgörcs ismétlődését tekintve hatástalannak bizonyult. Jelenleg nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok az újabb antiepileptikumok ez irányú hatásosságáról.**

#### **Felnőttkori provokált és akut szimptomás rohamok kezelése**

1. A kiváltó tényező megszüntetése, oki kezelés.
2. Ismételt rohamok esetén, vagy magas rizikójú betegségek fennállásakor átmeneti antiepileptikus gyógyszerelés alkalmazható.

#### **Alkohol megvonásos rohamok kezelése [31]**

90%-ban krónikus alkoholfogyasztás felfüggesztését követő 48 órában alakul ki. 24 órás megfigyelés javasolt, különösen oda kell figyelni a megvonásos szindróma (delírium, predelírium) kialakulására, észlelésekor annak megfelelő ellátását kell kezdeményezni. Mind az akut rohamgátlásra, mind a megvonásos szindróma kezelésére benzodiazepin (hazánkban diazepam vagy klonazepam) javasolt. Krónikus antiepileptikum beállítás nem javasolt. Alkohol-megvonáshoz kapcsolt status epilepticus kezelése megegyezik a status epilepticus általános kezelésével.

#### **Nem gyógyszeres, nem sebészeti terápiás lehetőségek**

##### **A megfelelő egészségügyi ellátás szintje**

Nem gyógyszeres terápiás eljárások epilepszia centrumban, vagy epilepszia szakrendelő és az adott módszer alkalmazásában jártas intézmény együttműködésével történhetnek.

##### **Általános intézkedések**

A nem gyógyszeres kezelési eljárások a gyógyszeres, és/vagy a műtéti terápia kiegészítői.

##### **Speciális ápolási teendők**

Szükségességét és szintjét a beteg körülményei, állapota, illetve a terápiás célkitűzés szabja meg.

#### **Fontosabb kezelési módok**

##### **Diétás kezelés [10, 51, 52, 53, 54, 71]**

##### **Ajánlás22**

**A ketogén diéta abszolút ajánlott egyes metabolias betegségekben, így újszülött, illetve kora csecsemőkorban görcsrohamokkal manifesztálódó glükóz transzporter -1 enzimhiány (GLUT-1D) és piruvát-dehidrogenáz-komplex (PDHD) hiány állapot esetén. Ketogén diéta során a potenciális mellékhatások átmenetiek és jól kezelhetőek, különösen bevezető éhezés esetén. Alkalmazását tekintve ellenjavallatot jelent a piruvát-karboxiláz-defektus, a zsírsav-oxidációs zavar és egyes szerves aciduriák. (A) [71]**

Alkalmazásának feltételei a diéta ellenjavallatát képező anyagcsere- vagy egyéb betegség hiánya. Módszerek: Ketogén diéta, mely hazánkban jól hozzáférhető és biztonságosan alkalmazható elsősorban csecsemő és kisgyermekkorban. Ismert továbbá a többszörösen telítetlen zsírsav diéta, közepesen hosszú láncú trigliceridekben gazdag diéta, Atkins diéta. Az utóbbiak gyermekkori alkalmazásáról megfelelően kontrollált vizsgálatok jelenleg nem állnak rendelkezésre. A ketogén diéta magas zsír, adekvát fehérje és minimális szénhidrát bevitelen alapul, lényegi kalória megszorítás nélkül. Farmakoterápia-rezisztens epilepsziák kiegészítő kezelésére ajánlott, elsősorban csecsemő és kisgyermekkorban, de szakirodalmi adatok alapján serdülő- és felnőttkorban is (RM). A gyógyszeres illetve epilepszia műtéti terápiával nem, illetve nehezen befolyásolható epilepszia szindrómák, így pl. epilepsziás encephalopathiák vonatkozásában a ketogén diéta alkalmazása relatíve indikált. Alkalmazásával igazoltan javulhat a rohamtartam, a rohamgyakoriság, a rohamok súlyossága, a beteg életminősége.

### **Rohamok megelőzése magatartás-terápiás módszerekkel**

Alkalmazásának feltételei:

1. a beteg motiváltsága,
2. a roham előtt figyelmeztető jelenségek fennállása, illetve a roham alatt, illetve legalább a kezdetén fennmaradó kontaktusképesség.

Módszerek:

1. Prodroma, aura jelenléte esetén egyéni tapasztalat alapján kidolgozott rohamgátló módszerekkel, illetve az éberségi szint stabilizálásával, kislökés emelésével.
2. Kiváltó (trigger) tényező semlegesítése habituációval vagy deszenzitizációval, illetve progresszív relaxációval vagy autogén tréninggel.
3. Biofeedback technikák.
4. Relaxációs módszerek.

### **Önfigyelés és annak megosztása az orvossal**

Az epilepsziával élő segítheti az orvos munkáját, ezzel saját gyógyulását, kezelési napló vezetésével. Ennek tartalma elősegítheti az epilepszia betegség egységes tanulmányozását, mely visszahathat annak gyógyítására. A beteg sokat tehet gyógyulásáért rendszeres életmóddal: a mozgás és szellemi élet egyensúlyának fenntartásával, a rohamprovokáló tényezők kerülésével, az orvosával való folyamatos együttműködéssel.

### **Betegoktatás/ Megelőzés/ Ismeretterjesztés**

A nem gyógyszeres kezelési módszereket a betegség, a páciens biológiai, személyi és szociális adottságainak figyelembevételével kell kialakítani és elsajátíttatni. A hatékony együttműködés és a legeredményesebb hatás elérése céljából a beteg hozzátartozójának bevonása is ajánlott. A betegoktatás a betegségből való felgyógyulás, a betegséggel, de gyógyszerrel rohammentes életet élve, illetve a rohamokkal tudatosan minőségi életet élni bármelyikéhez alapvető szükséglet. Azért is, mert habár az epilepszia évezredek óta ismert betegség, talán mégsem eléggé ismert nem erre a betegségre specializálódott orvosi körökben, és nem ismert a laikus számára. Különösen fontos a pontos tájékoztatás a várandósok számára. A krónikus betegségekről szóló ismeretterjesztést már az általános iskolákban szükséges megkezdeni.

### **Műtéti kezelés**

A bizonyítékokon alapuló tanulmányok alapján a farmakorezisztens epilepsziás betegek negyede-fele műtéttel sikeresen kezelhető.

### **A megfelelő egészségügyi ellátás szintje**

A műtéti kezelés előkészítése az Epilepszia Centrumok feladata. Az epilepszia-sebészet speciális igényei miatt a teljes preoperatív kivizsgálást ajánlott multidiszciplináris Epilepszia Műtéti Centrumokban végezni, melyek nagy gyakorlattal rendelkeznek az epilepszia-sebészeti kivizsgálás (minimum évi 20 db) és epilepszia műtét (minimum évi 5 db) területén.

### **Általános intézkedések, műtét előtti kivizsgálás [20, 21, 22, 26, 29]**

Az epilepszia-sebészeti kivizsgálás alapvető tárgyi feltételei: a rutin epileptológiai vizsgálatok eszköztárán felül a nagyfelbontású, epilepszia-protokoll alapján elvégzett, a feltételezett fókusra centrált MRI; long-term (0/24 órás) folyamatos videó-EEG monitorozás és a neuropszichológiai vizsgálat.

Személyi feltétele az epilepsziában és műtéti kivizsgálásban jártas neurológus vagy gyermekneurológus, idegsebész, neuroradiológus, klinikai szakpszichológus vagy pszichiáter és neuropszichológus (Műtéti Véleményező Bizottság), a folyamatos videó-EEG monitorozáshoz megfelelő személyi (EEG asszisztensi, szakápolói, epileptológiai és intenzív terápia) háttér.

Bonyolultabb esetekben a műtét előtti kivizsgálás kiterjedhet a legszélesebb körű képalkotó (fMRI, PET, iktális és interiktális SPECT kombinációja, MRI-volumetria, T2-relaxációidő mérés, MRI-spektroszkópia) és elektrofiziológiai (intracranialis illetve subduralis, foramen ovale elektródákkal történő invazív) módszerek alkalmazására.

### **Speciális ápolási teendők**

A műtéti indikáció felállítását megelőzően a műtét előtti kivizsgálás a betegek intenzív video-EEG monitorozását foglalja magába, centrumonként kismértékben változó protokollok szerint. Ez alatt a betegek intenzív észlelést igényelnek, mert a rohamfelvételek nyérése érdekében átmeneti antiepileptikum csökkentésre is sor kerülhet. A műtét előtt kell mérlegelni és beállítani a műtétet követő fenntartó antiepileptikus (és egyéb) kezelést is.

### **A műtéttel gyógyítható epilepsziák [20, 26, 29]**

A leggyakoribb sebészileg gyógyítható epilepszia felnőttkorban a temporális lebeny epilepszia, a betegek 60–90%-a gyógyul meg a műtétet követően. Léziós extratemporális neokortikális epilepsziákban ez az arány 50–80%, gyermekkori hemispheriális epilepsziáknál 70–80%.

### **Ajánlás23**

**Temporális lebeny epilepsziában, hemispheriális epilepsziákban és léziós neocorticalis epilepsziákban amennyiben két-három, megfelelően választott antiepileptikum 1–1,5 éven belül nem hoz rohammentességet, el kell indítani az epilepszia-sebészeti kivizsgálást. (A) [20, 94]**

Egyéb epilepsziákban a sebészi kezelés mérlegelésének feltételei:

1. A racionális gyógyszeres kezelés lehetőségeit kimerítették.
2. Megfelelő kooperáció biztosítható.
3. A műtét várhatóan jobb életfeltételeket biztosít.
4. A rohamokért felelős terület, az epileptogén area meghatározható (palliatív illetve funkcionális műtétekre nem érvényes).
5. Az epileptogén area rezekálható neurológiai, neuropszichológiai deficit előidézése nélkül, illetve a deficit kialakulása kevésbé rontja a beteg életminőségét, mint a műtét nélkül fennálló rohamok.

### **Az epilepszia műtéti kezelési formái [20, 26, 29, 105, 106]**

#### **Temporális lebeny epilepszia műtét**

Elülső temporális részleges lobektómia a leggyakoribb műtéti eljárás. Eltávolításra kerülnek: a temporális lebeny csúcsa és a laterális temporális cortex egy része, felnőttek esetében a csúcstól számított 1–3 cm távolságig, valamint a mesiotemporális struktúrák: az uncus, amygdala és a hippocampus feje és teste és az alatta fekvő gyrus parahippocampalis része. Electro corticographiás kontroll nem szükséges.

#### **Extratemporális epilepszia műtét**

A műtét kiterjesztése az epilepszia-sebészeti kivizsgálás eredményétől függően individuális, nagysága a tiszta lezionectomiától a totális lobectomiáig terjedhet. A nem-léziós esetekben, ellentmondásos elektroklinikai és képalkotó diagnosztikai eredmények esetén, a műtéti kivizsgálás részeként, a subdurális vagy intrakraniális elektródákkal történő kivizsgálást megelőzően, a nem-invazív hibrid interictális metabolikus <sup>18</sup>F-FDG PET, a Flumazenil-receptor PET, szükség esetén Triptofán-aminosav PET (PET/CT vagy PET/MRI), illetve az iktális (és interiktális) vérátáramlás SPECT/CT-vizsgálatok javallata fennáll. Ezekben a nem-léziós, extratemporális esetekben skalp, subdurális vagy intrakraniális elektródákkal video monitorozással egyidejűleg vizsgálva, lehetőség szerint meg kell állapítani rohamok kiinduló zónáját és a műtét során nem rezekálható területeket is, elektromos ingerléssel végzett funkcionális agyi térképezéssel, melynek sokszor előfeltétele az fMRI-vizsgálat is. A műtét az esetektől függően postrezekeciós electrocorticographiás kontroll mellett történik. Amennyiben a tervezett minimális rezekeciót követően az intraoperatív electrocorticogram perilezionalis tüske-aktivitást mutat, agyi diszorganizációk esetében ezt a területet is lehetőség szerint rezekálni kell.

#### **Hemispherotómia**

Olyan esetben, amikor a lézió multilobárisan kiterjedt és az epileptogén area is kiterjedt illetve multifokális, de egy féltekére korlátozódik. Feltétele az ellenoldali motoros funkciók jelentős károsodottsága (felső végtag distális plegia vagy súlyos paresis) és a beszédfunkció reprezentációja vagy reorganizációs lehetősége (fiatal életkor) az ellenoldalon. Indikációk: Rasmussen encephalitis, hemimegalencephalia, Sturge-Weber kór, stroke, kiterjedt perinatalis, vagy postencephalitis noxa.

**Részleges callosotomia**

Palliatív műtét, a tónusos axiális v. tónusvesztéses sérülésveszéllyel járó rohamok csillapítása céljából.

**Vagus ideg ingerlő készülék beültetés [59]**

Újabb neuromodulációs kezelésmód. Elsősorban gyógyszerekre kifejezett rezisztens, műtéti kezelésre sem alkalmas betegeknek jön szóba. A bal oldali vagus ideg krónikus ingerlése vagus ideg stimulátorral. Hatásossági mutatók: átlag 45% rohamredukció, 36% 1 éven belül, 1 év után 51%. Rohamentesség extrém ritka, és 25% egyáltalán nem reagál.

**Elülső talamuszmag kétoldali mélyelektrodás stimulációja (ANT-DBS) [55]**

Gyógyszerekre kifejezett rezisztens, műtéti kezelésre sem alkalmas (vagy sikertelen műtéten átesett) betegeknek jön szóba. A betegek 10–20%-a válik rohammentessé. (Törzskönyvezett eljárás.)

**Betegoktatás epilepszia műtét esetén**

Mivel az epilepszia műtét nem életmentő beavatkozás, elvégzéséhez a beteg (és hozzátartozójának) beleegyezése és szoros együttműködése szükséges. Ezért a műtéti kimenetel és rizikó valószínűségét – egyes epilepszia szindrómáktól függően – a beteg elé kell tárni, a végső döntést a haszon-rizikó figyelembevételével, alapos tájékoztatás után kell meghozni. Rendszeres pszichoedukációs tréning javasolt mind a műtétet megelőzően, mind utána. Betegoldalról: amennyiben a beteg életvitelében a beteg a műtéti kockázattal együtt javulást láthat, úgy dönthet a műtét mellett. Tudnia kell azt is, ha mégsem döntene a műtét mellett, ebből a továbbiakban hátrány nem érheti. Ehhez a döntéshez szükséges az orvos-beteg közti bizalmas viszony, s az, hogy az orvos/ok a betegüket a megfelelő mennyiségű információval ellássák, hogy a beteg döntése alanyi jogon létezzen.

**Rehabilitáció****Ajánlás24****Az epilepszia műtéten átesett betegek tartós és komplex (mozgásszervi, pszichés, gyógypedagógiai, szociális) rehabilitációja szükséges. (C) [11–12]**

Egyéb terápiás eszközök: pszichoterápia, gyógypedagógiai foglalkoztatás

**A megfelelő egészségügyi ellátás szintje**

A kezeléseket ajánlatos epilepszia szakrendelő vagy centrum ellátási keretében végezni.

A klinikai pszichológus speciális terápiás feladatai: stresszkezelés, compliance erősítés, szocializációs és adaptációs nehézségek megoldása, krízis intervenció, társulási pszichés zavarok ellátása, habitáció és rehabilitáció.

**Pszichoterápiás tevékenység**

A pszichoterápia leggyakoribb javallatai a betegség zajlása során:

1. epileptológiai betegség folyamat során fellépő krízisállapotok (a betegség diagnosztizálásakor, a gondozás során jelentős életvezetési válságok esetén, esetleg a gyógyuláskor) [75],
2. pszichopatológiai tünetek megjelenésekor,
3. ha a beteg-család rendszer diszfunkcionálissá válik,
4. pszichogén, nem epilepsziás rohamok (PNER) esetén,
5. a pszichoszociális helyzet, az életminőség javításának céljából,
6. speciális pszichoterápiás feladat a rohamok önszabályozásának elősegítése, melynek célja a rohamok megjelenése szempontjából alacsony és magas rizikójú szituációk felismerése, a rohamok számának csökkentése, illetve a beteg által észlelt roham-előjelek alapján a rohamok leállítására.

A pszichoterápiás beavatkozás időtartama egy-két alkalomtól több éves kezelésig terjedhet. Alapvetően fontos a pszichoedukációs módszer alkalmazása. Ennek leghatékonyabb formája a betegek és hozzátartozóik több napon át tartó, csoportos oktatása a betegséggel kapcsolatos korszerű ismeretekről, melynek során a beiktatott csoportterápiás jellegű üléseken kifejezetten kedvező pszichoterápiás hatások érvényesülhetnek.

## Rehabilitáció és gondozás

### Rehabilitáció

Az epilepsziás betegek rehabilitációját és rehabilitációját az teszi szükségessé, hogy a betegség zajlása során a személyiségfejlődési zavarok, pszichopatológiai tünetek, a kognitív-amnesztikus deficittünetek kockázata magasabb, és a beteget az állapot stigmatizáltsága is súlyosan terheli. A prevenció, rehabilitáció és pszichoszociális ellátás megfelelő működése jelentősen csökkentheti a pszichiátriai és pszichológiai szövődmények miatti osztályos felvételek számát, az orvoshoz fordulás gyakoriságát és jelentősen növelheti a mentális egészséget, a munkába állíthatóság lehetőségét. Betegoldalról fokozott jelentősége van az orvos és más egészségügyi dolgozókkal való bizalmas viszony kialakulásának.

### Iskola

#### Általános elvek

Az epilepsziás megbetegedések kétharmada 0–14 év között kezdődik, ami a személyiség és kognitív funkciók fejlődésének, az ismeretek megszerzésének egyik legaktívabb szakasza. Az epilepszia önmagában nem jelent értelmi problémát. Ennek ellenére a csökkent értelmi képességük aránya 11–15% az epilepsziás gyermekpopulációban, ugyanakkor átmenetileg vagy tartósan tanulási és/vagy viselkedési zavar a betegek 50%-ában észlelhető. Ez abból ered, hogy a betegek jelentős részében az epilepsziáért felelős agyi károsodás halmazott sérülést okoz (cerebrális paresis, mentális károsodás, látás- halláscsökkenés) Az átmeneti rohamhalmazódás, az antiepileptikumok kognitív mellékhatásai, a környezeti tényezők (család, óvoda, iskola) jelentősen befolyásolhatják a gyermek fejlődését, a tanuláshoz, a közösséghez való viszonyulását, és személyiségének alakulását. Általános elv, hogy minden epilepsziás gyermek számára biztosítani kell a képességeinek megfelelő iskola típust (normál iskola, speciális tantervű iskola, alternatív iskolák, magántanuló), majd szükség esetén a foglalkoztatókban történő elhelyezést.

#### Képzési formák a betegség súlyosságának megfelelően

Tartós rohammentesség esetén: Az elvárások képességeiknek megfelelőek. Életviteli megszorítások gyakorlatilag nincsenek.

Ritka rohamok, vagy átmeneti roham halmazódás esetén: Hiányzást a legszükségesebb minimumra csökkenteni, a gyermeket be kell vonni a közösségi, tanórán kívüli munkába, nyári táboroztatáson részt vehet. Megfelelő kapcsolattartás, felvilágosítás az iskolában – rövid roham esetén ne rögtön kórházba küldjék a gyermeket.

Gyakori rohamok: lehetőség szerint biztosítani kell az iskolalátogatást, a gyermeket be kell vonni a közösségi, tanórán kívüli munkába még magántanulás esetén is. Terhelhetőségét állapota és a rohamprovokáló tényezők szabják meg. Hosszabb kórházi tartózkodás esetén biztosítani számára az oktatást.

#### A rehabilitációs program elemei

1. A gyermek képességeinek, pszichés státuszának részletes felmérése a gyógyszerbeállítás előtt, és követése a kezelés során, főként, ha a szülő vagy iskola problémát jelez. Felmérést végző: leghatékonyabb a komplex gondozást végző intézet, Nevelési Tanácsadó, Tanulási Képességet Vizsgáló Szakértői Bizottság-konzultálás szükséges a kezelőorvossal.
2. Korai életkorban induló epilepszia esetén induláskor, majd évente szükséges a felmérés.
3. Egyénre szabott fejlesztés.
4. Pozitív önértékelés kialakítása.
5. Életviteli korlátozás a gyermek epilepszia jellemzőinek megfelelően: vegyen részt az iskolai tornaórán, de úszáson közvetlen felügyelettel. Számítógép, TV csak akkor korlátozott, ha gyógyszereszedés mellett is rohamot provokál, rohammentes gyermek a gyógyszer szedése mellett közösséggel kirándulhat, táborozhat, rohamok esetén alkalomtól függően.
6. Törekedni kell, hogy a gyermeket egyenértékűen bármely irányú megkülönböztetés nélkül kezeljék. Ennek érdekében szükség esetén az iskolával szoros kapcsolattartás javasolt, melynek célja: a kedvezőtlen változások időbeli felismerése, a problémák, téves hiedelmek kialakulásának megelőzése, az átmeneti, nehezebb helyzetek körülményekénti kezelése, a gyermek képességeinek megfelelő elvárás a tanár és szülő részéről minden területen.

7. A gyermekközösségben rohammentes gyermek esetében is tanácsos a betegség fennállását közölni, de ezt a helyi szempontok figyelembevételével kell mérlegelni. Előnyösebb és biztonságosabb, ha tisztában vannak az iskolatársak és a pedagógusok a betegséggel élő társuk várható rohamával, mintha az ismeretek hiánya miatt a váratlan roham felkészületlenül éri őket.

8. Betegszervezetek szervezésében családi programokon keresztül segíthető elő a család rehabilitációja.

### **Pályaválasztás**

A pályaválasztás megítélését az aktuális szakiskola, vagy a Pályaválasztási Intézet orvosa végzi, de ki kell kérnie a gondozó orvos szakvéleményét. A fontosabb adatok a következők: epilepszia szindróma, várható prognózis, tünetmentes időszak, a rohamok gyakorisága, formája, napszaki jelentkezése, a beteg személyisége, compliance. Szükség lehet a pályaválasztást elbíráló orvossal történő konzultáció a munka jellegének, esetleges veszélyhelyzetek ismerete miatt.

1. A kisgyermekkorban vagy iskolás korban induló epilepsziánál a betegség prognózisának, a gyermek adottságainak, érdeklődési körének és a várható elhelyezkedési lehetőségnek figyelembevételével kell megkezdeni a pályára irányítást az iskola befejezése előtt legalább 2 évvel.

2. Gimnázium elvégzése kedvező lehet a választás idejének kitolására.

3. Szakmunkás tanulók esetében a 9–10. osztály idôt adhat a végleges döntéshez.

4. A korlátozás csekély: terápia mellett tartósan tünetmentes beteg, tudatzavar hiánya /enyhe elemi rohamok, csak provokáló tényezők jelenlétében mutatkozó rohamok, speciális rohamformák / oligoepilepszia, csak alváshoz kötött, ritka rohamok.

### **Sportág választás**

Epilepsziás betegek sportág választásánál az Egészségügyi Szakmai Kollégium Sportegészségügy Tagozat állásfoglalása a mérvadó.

### **Munkaképesség csökkenés elbírálása**

#### **Alapvető megfontolások**

Az Orvosszakértői Intézet orvosai számára az epileptológusnak olyan véleményt kell adnia, ami komplex módon tartalmazza a betegség, a várható prognózis és a munkaképességet befolyásoló adatokat úgy, hogy szakmailag és formailag igazodjon a hatályos munkaképesség csökkenés elbírálási szempontjaihoz. Ezek a következők: az epilepszia fennállásának ideje, az epilepszia típusa, a rohamforma (eszméletvesztés, kontaktusképtelenség, görcsös állapot, inadekvát magatartás, rohambevezető és roham utáni tünetek), napszaki eloszlás, sérülésveszély, rohamgyakoriság, gyógyszeres kezelés, pszichés státusz (mentális elmaradás, egyéb kognitív tünetek, pszichiátriai komorbiditás), releváns vizsgálati leletek, egyéb betegségek, compliance, szükség esetén a szociodemográfiai adatok.

A szakmai összefoglalók minőségbiztosítása és egységesítése céljából a Magyar Epilepszia Liga segéd táblázatot szerkesztett (Melléklet/2. segéd táblázat), amelynek kitöltése és a véleményhez csatolása javasolt.

#### **Munkavégzés megítélése alkalmi rohamok esetén**

1. Önmagára vagy másokra veszélyeztető munkakör betöltésénél 1 éves megfigyelési idő szükséges.
2. Alkohol- és gyógyszerfüggőségben szenvedő betegeknél az alkalmasság megítélése addiktológus feladata.
3. Belgyógyászati betegséghez kapcsolódó alkalmi rohamok esetén belgyógyászati szakvizsgálat és véleményezés szükséges.
4. Egyéb alkalmi rohamok (pl. alvásmegvonást követő) esetén egyedi megítélés szükséges az ismétlődés lehetősége alapján.

#### **Gépjárművezetési alkalmasság**

A jelenleg hatályos jogszabályok alapján az ismételt epilepsziás roham észlelése, vagy aktív epilepszia betegség ismerete bejelentési kötelezettséggel jár. Mivel a gépjárművezetői egészségügyi alkalmassági engedélyt a családorvos, illetve a foglalkozás-egészségügyi szolgálat orvosa állítja ki, a nem egyértelmű esetekben az epilepszia szakellátás véleményének beszerzése szükséges. Az alkalmasság véleményezésében az alábbi kettős elvnek kell érvényesülni: a baleseti rizikó felmérése és az egyenértékű társadalmi helyzet elismerése.

A szakorvosi elbírálásnak a hatályos jogszabályokhoz kell igazodnia [118].

### **Rendszeres időszakos szakorvosi ellenőrzés, gondozás**

Az epilepsziás beteg hatékony kezelése több szempontból a hagyományos (pszichiátriai betegségek, egyes belgyógyászati betegségek ellátásából ismert) beteggondozás módszereit igényli. Hasonlóságának lényege, hogy az eredményes kezelés és megfelelő életminőség eléréséhez a beteggel és személyes környezetével folytonos és szoros partnerkapcsolat kialakítása szükséges. Az epilepszia ugyanis a beteg életének összes területén kifejti hatását, alapvetően befolyásolja egzisztenciális előmenetelét és magánéletének alakulását. Továbbá megfelelő intézményi háttér híján a betegek rehabilitációs programja is jelenleg többnyire csak a gondozás keretein belül történhet. A gondozás a beteg és kezelőorvosa (mindig azonos orvos) közötti folyamatos, hosszú távú kapcsolatot feltételez, előre tervezett találkozásokkal és sürgősségi elérhetőség biztosításával. A gondozás elvileg bármelyik ellátási szinten megvalósulhat. Az epilepsziás gyermek gondozását lehetőség szerint gyermekideggyógyász végezze szorosan együttműködve a gyermek alapellátását, iskolaorvosi ellátását végző orvossal. Az eredményes gondozás magában foglalja:

1. az epilepszia betegség és kezelésének,
2. a beteg alapszemélyiségének,
3. személyes és tárgyi-anyagi környezetének,
4. általános és aktuális lelkiállapotának,
5. konfliktuskezelési képességének és megküzdési stratégiáinak ismeretét.

Az eredményes gondozás feltételezi a gondozó orvos személyes vagy közvetlen munkatársainak ismereteit vagy tapasztalatát az alábbi területeken: neurológia, pszichiátria, pszicho- és szocioterápia, neuropszichológia. A leghatékonyabb betegellátás során a betegség alakulásának értékelése a fenti tényezők figyelembevételével történik és fordítva: a külső életesemények és belső (testi és lelki) történések értékelése az epilepszia alakulásának elemzésével valósul meg. A betegek gondozásának keretén belül történhetnek meg a legeredményesebben az alkalmassági véleményezések és egyéb konzultációk, valamint a rehabilitációs programok kialakítása.

### **Megelőzés**

Az epilepszia kialakulása jelen ismereteink és lehetőségeink alapján nem előzhető meg orvosszakmai szinten. Természetesen az epilepsziát kiváltó alapbetegségek népegészségügyi szintű megelőzésével és kezelésével igen (pl. stroke-megelőzéssel és az akut stroke-ellátás javításával egyben a post-stroke epilepsziát, a közlekedésbiztonság növelésével a poszt-traumás epilepsziát is megelőzzük). Az epilepsziás betegeknél a rohamok ismétlődésének az esélye az alábbiak megvalósításával minimalizálható.

1. Megfelelő kivizsgálás és pontos diagnózis.
2. Az epilepszia formakörnek megfelelő gyógyszeres kezelés (gyógyszerválasztás, dózis).
3. Jó orvos-beteg kapcsolat, megfelelő beteg compliance.
4. Az ismert rohamprovokáló tényezőkről és az elkerülésükről történő betegfelvilágosítás.
5. A társuló betegségek, szövődmények, a gyógyszeres kezelés hatásainak folyamatos elemzése és szükség szerinti legkorábbi kezelése.

A társuló pszichológiai-pszichiátriai zavarok megelőzéséhez szükséges preventív szemlélet gyakorlatához pszichológiai szűrés, korai egyéni vagy családi pszichológiai konzultáció, a korai fejlesztési szükségletek felmérése és kielégítése, a pszichoedukációs módszerek, pálya korrekciós tanácsadás, szociális és jogi konzultáció tartozik.

6. Kötelező védőoltások.

Míg korábban – félve az oltóanyag vagy az oltás okozta láz rohamprovokáló hatásától – egyes oltások beadása epilepszia esetén ellenjavallt volt, addig a mai álláspont, hogy valamennyi kötelező védőoltást kapjanak meg a betegek. Ezzel elkerülhetőek azok a súlyos infekciós betegségek, melyek maguk lehetnek rohamprovokáló tényezők (pl. elhúzódó lázas állapot miatt).

7. Az alapellátás feladatköre:

- Rohamellátás.
- A beteg további ellátása lezajlott rosszul után.
- Sürgősségi osztályos kórházi beutalás.
- Epilepszia ellátásában specializált ambulanciával történő kapcsolattartás.
- Akut gyógyszer-mellékhatások észlelése, elsődleges ellátása.



## Lehetséges szövődmények

### Epilepsziás rohamok

A rohamok többsége váratlanul, minden előjel nélkül lép fel, és gyakran jár tudatzavarral. A roham körüli idő fokozott veszélyt jelent a betegre nézve: részleges vagy teljes cselekvőképtelenség alakulhat ki, sérülésveszéllyel jár, bizonyos szituációk esetén (pl. gépjárművezetés, bizonyos munkatevékenység) veszélyeztetheti a környezetét.

### Kognitív zavarok

Bizonyos csecsemő- és gyerekkori epilepszia betegségeknél (úgynevezett epilepsziás encephalopátiák) a gyakori rohamok és/vagy az aktív interiktális epilepsziás tevékenység hátráltatja a tanulási folyamatokat és károsan befolyásol bizonyos kognitív funkciókat. Tartós fennállás esetén a kognitív károsodás irreverzibilis lehet, ami végleges mentális deficittünetek kialakulásához vezethet. Temporális lebeny epilepsziában a hippocampalis károsodás arányában tapasztalunk memória zavart, a nem domináns féltékében a téri és vizuális, a domináns féltékében a verbális emlékezet érintett. Landau-Kleffner szindrómában szerzett epilepsziás aphasia alakul ki és a sokszor ehhez társuló alvásban észlelt status electricus esetében globális mentális leépülés is [27, 73].

### A gyógyszeres kezelés szövődményei

A gyógyszeres kezelés esetleges szövődményeit (akut, toxikus mellékhatások, allergiás jelenségek, kiszámíthatatlan mellékhatások, krónikus szervspecifikus mellékhatások) az egyes készítmények alkalmazási előiratai tartalmazzák.

### SUDEP [68, 77, 78]

Említettük, hogy a terápiareszisztens epilepsziás betegek élettartama 2–18 évvel rövidebb a népességhez képest. Náluk a hirtelen halál (ún. SUDEP) gyakorisága 8–17%. Fiatal epilepsziás betegeknek ez a vezető halálok. A hirtelen halál oka valószínűleg generalizált tónusos-klónusos roham utáni másodpercekben vagy percekben fellépő komplex vegetatív zavar, mely elsősorban apnoe és ahhoz kapcsolódó szívritmuszavarban esetleg primer kardiális ritmuszavarban nyilvánul meg.

### SUDEP előfordulása gyermekekben

#### Ajánlás25

**Nehезen kezelhető – különösen grand mal rohamokkal járó vagy Dravet-szindrómához társuló rohamok – gyermekkori epilepszia kapcsán az epilepsziás gyermekek esetén, a statisztikai adatok alapján, minimálisan magasabb halálozási kockázattal kell számolni, egészséges társaival összehasonlítva. (B) [77]**

1 adott évben a SUDEP előfordulása 1/4,500 gyermekenként, tehát 4500 epilepsziás gyermek közül 4,499 NEM fog hirtelen halált halni.

### SUDEP előfordulása felnőttekben

#### Ajánlás26

**A felnőtt beteget informálni kell arról, hogy minimálisan nagyobb az esélye a hirtelen halálra. (B) [68]**

1 adott évben a SUDEP előfordulása 1/1000 epilepsziás betegenként, tehát 1000 felnőtt epilepsziás beteg közül 999 NEM fog hirtelen halált halni.

### SUDEP fő rizikófaktora a grand mal rohamok előfordulása és a gyógyszerrezisztencia

#### Ajánlás27

**Informálni kell a betegeket arról, hogy rohammentesség, és főleg a grand mal rohamtól való mentesség (ami sokszor a jó compliance következménye) jelentősen csökkenti a SUDEP rizikót. (B) [75, 77]**

#### Ajánlás28

**Az olyan gyógyszerrezisztens betegeknek, akiknek grand mal rohamai fordulnak elő, fokozottan és aktívan kell törekedni a rohammentességre. (B) [75, 77]**



### Ajánlás29

**Gyakori grand mal rohamok és alvás alatti rohamok esetében – egyes esetekben – javasolható, hogy a beteg éjjel ne aludjon egyedül vagy az alvás alatt egyéb – pl. elektromos eszközzel történő – éjjeli megfigyelés is felvethető. Ezt a javaslatot csak azután szabad megtenni, hogy ismerjük a családi dinamikát, illetve mérlegeltük a pszichoszociális körülményeket, az overprotekciónak a veszélyét és a SUDEP rizikót. (C) [68]**

### Szövődmények veszélyeztetettség

Epilepsziás betegek körében átlagosan ötször gyakoribb az öngyilkosság az átlagpopulációhoz viszonyítva. Néhány antiepileptikum feltehetőleg fokozza az öngyilkossági hajlamot, elsősorban azok, melyeknél mellékhatásként impulzív viselkedés lép fel. Ilyen gyógyszerek szedése mellett – de a lelkiileg érzékenyebb epilepsziás betegeknél általában – fontos az esetleges szuicid tematika feltárása, akár kérdőívek segítségével [75].

### A szövődmények kezelése

Az ellátás az adott szakterület egészségügyi szakmai irányelvei szerint történik. A fokozott sérülés – és balesetveszély elhárítása az alapvető ismeretek elsajátításának, a terápia hatékonyságának, illetve a betegségtünetekhez történő alkalmazkodás lehetőségének függvénye. Amennyiben a szövődményeket az epilepsziát előidéző, illetve fenntartó agyi kórfolyamat idézi elő, neurológiai illetve pszichiátriai rehabilitáció szükséges. Terápiás algoritmus antiepileptikum okozta szövődmények esetén:

1. az akut/szubakut tünetek azonnali ellátása, a biológiai diszfunkció monitorozása,
2. az antiepileptikum elhagyása (esetleg csökkentése), a kombináció megváltoztatása,
3. átmeneti akut rohamgátló kezelés beállítása (diazepam i.v./rektálisan vagy clonazepam i.v.),
4. új antiepileptikum beállítása (felépüléséig az akut kezelés fenntartásával).

### A kezelés várható időtartama, prognózis

Az epilepszia kezelése évekig tart, esetenként a beteg élete végéig.

Az életkorfüggő epilepsziák jelentős részében több éves fennállás után spontán gyógyulás várható. Ma a gyermekek 75–80%-a tartós (2–5 éves) gyógyszeres kezelés után meggyógyul, és még kb. 5%-uk ezen felül is rohammentessé tehető, de esetenként a gyógyszerek szedése náluk nem hagyható abba.

A prognózis szempontjából az epilepszia betegségeket négy csoportba sorolhatók.

1. Kiváló prognózis. Ezekben a szindrómákban (pl. benignus újszülöttkori és csecsemőkori formák, BCTE stb.) ritkák a rohamok, nem mindig igényelnek gyógyszeres kezelést és a betegek spontán remisszióba kerülnek (meggyógyulnak egy idő után).
2. Jó prognózis. Ezekben a szindrómákban (pl. gyermekkori absence epilepszia stb.) a gyógyszeres kezelés szükséges, ez tartós rohammentességet eredményez és a betegség remisszióba kerül egy idő után, és elhagyható a gyógyszer.
3. Kezelésfüggő jó prognózis. Ezekben a formakörökben (pl. idiopátiás generalizált epilepsziák, kivéve a gyermekkori absence epilepszia, egyes tüneti/kriptogén parciális epilepsziák stb.) a gyógyszeres kezelés általában tartós rohammentességet eredményez, de a betegség nem gyógyul meg és a kezelést élethosszig kell folytatni (a gyógyszerelhagyás rohamrecidívát okoz).
4. Kezelésfüggő prognózis megfelelő életminőséggel: Gyógyszerelés mellett rohammentesség nem alakul ki, de a rohamforma / rohamfrekvencia / roham körüli jelenségek olyan mérvű javulása következik be, amely az önálló és eredményes életvitelt lehetővé teszi.
5. Rossz prognózis. A jól vezetett gyógyszeres kezelés ellenére is jelentkeznek epilepsziás rohamok (terápiarezisztens formák).

### Az ellátás megfelelőségének indikátorai

#### Kimeneti indikátorok

#### Alapvető megfontolások

A jelenleg forgalomban lévő antiepileptikumok – rohamgátló hatásuk ellenére – nem képesek az epilepsziás kórfolyamat megszüntetésére. Egyes epilepszia típusokban (pl. Landau-Kleffner-szindróma) a rohamok tartósan szünetelhetnek vagy ritkán jelentkezhetnek, és a betegség egyéb tünetei (pl. beszédzavar vagy elmeegógyászati tünetek) állnak előtérben. A betegség krónikus természete és a tünetekkel járó szociális hátrányok miatt a rohammentesség elérése is lelki krízisállapottal járhat.

### **A terápiás hatékonyság mutatói**

A kezelés biztos klinikai hatékonyságát a teljes rohammentesség elérése jelenti. Az epilepszia gyógyulása akkor feltételezhető, ha az 1–3 évig tartó gyógyszerelés melletti rohammentesség a gyógyszer leépítése után is 2 évig fennmarad.

A gyógyszerhatékonysági vizsgálatokban a hatékonyságot a 75, illetve 50%-os rohamfrekvencia-csökkenéssel jellemzik, a beteg életminősége szempontjából azonban ennél realitásabb mutató a teljes rohammentesség elérése. Az antiepileptikumok hatékonyságának korszerű mutatója az ún. relatív terápiás potenciál. Ez a rohamgátló hatás mellett a szer mellékhatásprofilját is tekintetbe veszi. Az újabb antiepileptikumok magasabb relatív terápiás potenciállal rendelkezhetnek. Ezt elsősorban kedvezőbb mellékhatás profiljuk okozza.

### **Compliance**

A kezelés minőségileg legfontosabb szubjektív paramétere, egyben minőségi mutatója a beteg (és az orvos) együttműködési készsége. Ennek elemei az ellenőrzéseken történő részvétel, a gyógyszereszedés pontossága (szérumszint méréssel ellenőrizhető), az előírások (esetleges korlátozások) betartása, a kölcsönös és feltétlen bizalom, valamint a rohamkiváltó tényezők kerülésével kapcsolatos erőfeszítések.

### **Ellátási folyamat algoritmus (ábrák):**

Nem készült.

## **VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ**

### **1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban**

#### **1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása**

Az epilepszia progresszív ellátása az alapellátás (primer) – járó- és fekvőbeteg (neurológiai, gyermek-neurológia vagy gyermekpszichiátriai) szakellátás (szekunder) és az epilepszia szakrendelő/centrum hálózat (tercier ellátási szint) keretében történik.

Az egészségügyi szakmai irányelv az epilepsziás betegek legszélesebb körű szakellátására vonatkozó ajánlásokat tartalmazza, de nem határozza meg részletesen az epilepsziás tünettellel rendelkező, azonban más szakterülethez tartozó alapbetegséggel rendelkező páciensek szakmai ellátási szabályait.

#### **Az alapellátás feladatköre**

##### **Rohamellátás**

1. Az akut fizikai és biológiai sérülésveszély elhárítása.
2. Rohammegfigyelés és adatszolgáltatás a szakellátás számára.
3. Spontán nem szűnő roham oldása (rectalis vagy i.v. diazepam; im, nasalis vagy buccalis midazolam).

##### **A beteg további ellátása lezajlott rosszullét után**

1. Hetero- és autoanamnézis, tájékozódó betegvizsgálat.
2. A roham esetleges kiváltó okának felderítése, ismert beteg esetén a gyógyszerbevitel ellenőrzése.
3. A tudatállapot és esetleges maradványtünetek ellenőrzése és rögzítése.
4. Ismételt roham vagy annak veszélye esetén preventív kezelés (diazepam rectalisan vagy i.v.).

##### **Sürgősségi osztályos kórházi beutalás**

1. Roham kapcsán történő sérülés esetén.
2. A roham rövid időn belüli ismétlődése vagy a tudatzavar tartós fennállása.
3. Status epilepticus esetén.
4. Új neurológiai vagy általános tünetek jelentkezése vagy fennmaradása.
5. Veszélyeztető pszichiátriai tünetek, intoxikáció gyanúja, pszichogén krízisállapot.
6. Első konvulzív roham.
7. A megszokottól eltérő rohamlefolyás (mérlegelést igényel).

**Epilepszia ellátásában specializált ambulancia, illetve osztályra beutalás nem sürgősséggel**

1. Kórismézés és a kezelés beállítása.
2. Az epilepszia diagnózis revíziója.
3. Krónikus pszichés zavarok esetén.

**Az ellátás befejezése**

A/ EDDIG NEM ISMERT BETEG ESETÉN

1. Neurológiai/epileptológiai szakvizsgálat szervezése.
2. Átmeneti betegállomány/korlátozások foganatosítása.

B/ ISMERT EPILEPSZIÁS BETEG ESETÉN

1. Nem szokásos történések, illetve a hosszmetzeti értékelés alapján eredménytelen terápia esetén neurológiai/epileptológiai szakvizsgálat szervezése.
2. A rohammal összefüggésbe hozható orvosi eltérések további vizsgálata, szükség esetén kezelése.
3. Segítségnyújtás szociális, vagy pszichogén krízisállapot, konzultáció nagy jelentőségű életeseemény esetén.
4. Nem epilepsziás természetű rosszullet után a rohammechanizmusnak megfelelő szakvizsgálat és ellátás (pl. kardiológiai, pszichiátriai stb.) megszervezése.

**Az ambuláns szakellátás feladatköre (lehetőség szerint epilepszia szakrendelés keretében)****Diagnosztikai tevékenység**

A/ EDDIG NEM ISMERT BETEG ESETÉN

Általános és neurológiai vizsgálatok a rohamok etiológiájának tisztázására.

B/ ISMERT ÉS KEZELT BETEG ESETÉN

1. Kivizsgálás a tüneti kép változása esetén.
2. Vizsgálatok eredményesebb terápia kialakítása érdekében.
3. Vizsgálatok a társuló vagy következményes tünetek meghatározására.
4. Vizsgálatok a krónikus gyógyszeres kezeléssel kapcsolatban.
5. Vizsgálatok pszichogén vagy egyéb nem epilepsziás rohamok kiszűrésére.

**Terápiás tevékenység**

A/ EDDIG NEM ISMERT BETEG ESETÉN

1. A beteg és hozzátartozóinak, nyilatkozattételre jogosult személyek részletes tájékoztatása a betegségről és a kezeléstről.
2. Az antiepileptikus kezelés beállítása, hatékonyságának ellenőrzése.
3. A hosszú távú gondozás megszervezése és egyeztetése (házi orvos/szakrendelő/centrum).

B/ ISMERT ÉS KEZELT BETEGEK ESETÉN:

1. Az optimális terápia kialakítása.
2. Műtéti kezelés mérlegelése és műtéti kivizsgálás kezdeményezése.
3. Nem gyógyszeres és nem sebészi (kiegészítő) kezelések mérlegelése (pl. VNS, ketogén diéta, akaratlagos rohamgátlás stb.).
4. A kísérő és következményes tünetek kezelése.
5. Pszichogén nem epilepsziás rohamok kezelésének megszervezése.
6. Véleményezés pályaválasztási/munka- és gépjárművezetői alkalmassági kérdésekben.
7. A kezelés megszüntetésének tervezése és ellenőrzése.
8. Gondozási tevékenység.
9. Csecsemő- gyermekkorban a motoros, pszichomotoros fejlődés követése, fejlesztési javaslat és annak ellenőrzése.

**A regionális epilepszia centrumok feladatköre**

– Feladata az epilepszia komplex ambuláns és osztályos ellátása a területéhez tartozó betegpopulációban.

– Speciális kérdésekben konzíliumot ad, illetve állást foglal a házi orvos/szakrendelő megkeresésére:

1. Bonyolultabb diagnosztikai, vagy terápiás kérdésekben, beleértve a műtét előtti kivizsgálás kérdését. Ez utóbbi miatt szoros kapcsolatot tart fenn a hazai epilepszia-műtéti centrumokkal.
2. Komorbid állapotok ellátásában (a társszakmákkal szoros munkakapcsolatban).
3. Pszichopatológiai tünetek esetén.

4. Tanulási nehézség, társuló részképesség zavar, egyéb neuropszichológiai problémák esetén.

5. Családtervezési, genetikai kérdésekben.

6. A betegek sorsdöntő életeseményei esetén.

– Hatósági ügyekben megkeresésre orvosi vizsgálatot végez és szakvéleményt ad.

– Gondozási tevékenységet lát el.

– Rehabilitációs tervet alakít ki és segítséget nyújt a program kivitelezésében.

– Részt vesz a betegellátás módszertani fejlesztésében és a képzésben.

(Megjegyzés: Az egyes feladatok megoszlása az ellátás különböző szintjein a személyi adottságok és érdeklődés, valamint a tárgyi és intézményi feltételek szerint különbözhetnek.)

### **1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)**

Az egészségügyi szakmai irányelv a betegellátás jelenlegi hazai rendszeréhez illeszkedik.

### **1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai**

Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai heterogének.

A beteget, illetve 18 év alatti gyermek esetében a szülőt, illetve gondviselőt minden esetben (iskolázottságának, szociális és kulturális specialitásának megfelelően), jól érthetően tájékoztatni kell a betegség természetéről, a kezeléséről, a visszarendelési, a diagnosztikai és gondozási folyamat lépéseiről.

### **1.4. Egyéb feltételek**

Nem kerültek meghatározásra.

## **2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája**

### **2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nem készültek.

### **2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**

Nem készültek.

### **2.3. Táblázatok**

**1. táblázat:** Javaslat az antiepileptikumok választására.

**2. táblázat:** Segéd táblázat alkalmassági véleményezés szakorvosi összefoglalójához

### **2.4. Algoritmusok**

Nem készültek.

### **2.5. Egyéb dokumentumok**

1. Az epilepsziához társuló pszichiátriai zavarok és ellátásuk

2. Multidiszciplináris feladatok

3. Pályaválasztás

4. Időskor

5. Terhesség, szülés, szoptatás

## **3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok**

A betegség természetéből következően kevés mérhető paramétert tudunk megjelölni, mely azt tükrözi, hogy az egészségügyi szakmai irányelvet megfelelően alkalmazzák-e.

Hány esetben történt vizsgált felnőtt betegek esetében tájékoztatás SUDEP vonatkozásában?

Első mutató: a status epilepticus miatt kórházba került éves esetek számának alakulása.

Második mutató: epilepszia műtétek éves számának alakulása.

Harmadik mutató: csecsemőkori epilepszia műtétek éves számának változása.

Negyedik mutató: epilepszia műtetet követő rohammentes betegek aránya.

Ötödik mutató: az epilepszia szakrendelések és az epilepszia centrumok szakmai személyi és tárgyi feltételeinek alakulása.

## **Minőségi indikátorok**

### **Dokumentáció**

#### **Kezelési és gondozási dokumentáció**

Az ellátás minőségbiztosításának alapja:

1. az egészségügyi szakmai irányelvek alkalmazása,

2. a gyógyszeres és egyéb kezelések alkalmazási előiratainak betartása. Az ellátás során a döntések minőségbiztosítását a rendszeres és pontos ellátási dokumentáció, az elvégzett vizsgálatok leletének archiválása, az esetleges mentális és egyéb pszichopatológiai tünetek neuropszichológiai és pszichometriai vizsgálattal történő rögzítése jelenti. Az életminőség változása validált kérdőívvel (pl. QOLIE-31) dokumentálható.

### **Beteg dokumentáció**

Az epilepszia ellátás interdiszciplináris jellege miatt az NNGYK hatályos rendelkezései, valamint a NEAK előírásainak figyelembevételével mellett az ellátás minőségének biztosítására az alábbi kiegészítő adatrögzítési módszerek javasoltak:

1. beteg által vezetett papíralapú vagy digitális rohamnapló,
2. betegségazonosító és elsősegély adatlap/betegkártya (magyar nyelvű),
3. betegigazolvány utazáshoz (angol nyelvű).

## **VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE**

Az egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata 3 év múlva esedékes. Ez az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neurológia Tagozatának a feladata. A fejlesztőcsoport tagjai felülvizsgálják az egészségügyi szakmai irányelv aktualitását, amennyiben szükséges, módosítják vagy megerősítik az ajánlásokat. A felülvizsgálat során megismélik a fejlesztéskor elvégzett teljes folyamatot az azóta eltelt időintervallumra vonatkozóan: irányelv és egyéb irodalomkeresést végeznek új bizonyítékok után kutatva. Ismételten felméri a hazai ellátórendszer aktuális állapotát, azonosítják a változásokat, és eldöntik, hogy szükséges-e módosítás.

A jelen egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő fejlesztőcsoport tagjai folyamatosan nyomon követik a szakirodalmat és a hazai ellátó környezetben bekövetkező változásokat. Amennyiben az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

Soron kívüli felülvizsgálat szükséges, ha a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be, az egészségügyi szakmai irányelvben meghatározott időpontnál korábban kell elvégezni annak bizonyos mértékű felülvizsgálatát. A felülvizsgálat mértékét a felmerülő változás jellege és mértéke határozza meg.

Ha a soron kívüli felülvizsgálat csak bizonyos ajánlásokat érintett, és az egész egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata nem történt meg, akkor a tervezett időpontban a teljes körű felülvizsgálatot is el kell végezni.

## **IX. IRODALOM**

- [1.] Janszky J. Az epilepszia diagnózisa. *Ideggyógyászati Szemle* 2004;57:157-163.
- [2.] Kelemen A. és mtsai: Az epilepszia genetikája. *Ideggyógyászati Szemle* 2004;57:141-151.
- [3.] Pearce KM, Cock HR. An audit of electroencephalography requests: use and misuse. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):184-9.
- [4.] Becker A, Noachtar S, Reithmann C, Brandt T, Steinbeck G. [Syncope and epileptic seizures]. *Internist (Berl)*. 2005 Sep;46(9):994, 996-1000, 1002-5.
- [5.] Cuthill FM, Espie CA. Sensitivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures: a systematic review. *Seizure*. 2005 Jul;14(5):293-303.
- [6.] Ferrie CD, Livingston JH, Clarke MA. RCPCH guideline appraisal on EEG after first seizure. *Arch Dis Child*. 2004 Jan;89(1):90-1.
- [7.] Metabolic evaluation of infantile epilepsy: summary recommendations of the Amalfi Group. *J Child Neurol*. 2002 Dec;17 Suppl 3:3598-102.
- [8.] International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2002 Jul;106(1):1-7.
- [9.] Blümcke I, Thom M, Aronica E. et al. Nemzetközi Epilepsziellenes liga (ILAE) International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods 2013. *Epilepsia*. 2013; 54 (7):1315-29. doi: 10.1111/epi.12220.

- [10.] Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006; 21:193.
- [11.] Békés J., Rásonyi Gy., Czikora Gy. Pszichoedukációs program epilepsziás betegek számára. *Rehabilitáció* 2000;1:7-9
- [12.] Rajna P. és mtsai: Pszichoterápia epilepsziában. *Psychiatria Hungarica*, 17/6: 554-574, 2002
- [13.] Szupera Z. Az epilepszia gyógyszeres kezelése. *Ideggyógyászati Szemle* 2004;57:174-188.
- [14.] Halász P. Az epilepszia farmakoterápiája. *Motesz Magazin* 2004;3-4:23-30.
- [15.] Perucca E. NICE guidance on newer drugs for epilepsy in adults. *BMJ*. 2004 May 29;328(7451):1273-4.
- [16.] Mayor S. NICE gives guidance on use of new antiepileptic drugs in children. *BMJ*. 2004 May 8;328(7448):1093.
- [17.] Prasad AN, Seshia SS. Status epilepticus in pediatric practice: neonate to adolescent. *Adv Neurol*. 2006;97:229-43.
- [18.] Meierkord et al., EFNS guideline of the management of status epilepticus *Eur J Neurol*. 2006 13: 445-450; Meierkord et al., EFNS guideline of the management of status epilepticus *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):348-55. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x.
- [19.] Rajna P.: Generikumok alkalmazása az epilepszia gyógyszeres kezelésében *LAM*, 15(7): 537-548,2005
- [20.] Halász P., Vajda J., Czirják S. Az epilepszia műtéti kezelése. *Ideggyógyászati Szemle* 2004;57:189-205.
- [21.] Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Jun;45(6):695-714.
- [22.] Engel J Jr et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia*. 2003 Jun;44(6):741-51.
- [23.] Bellomo R, Bagshaw SM. Evidence-based medicine: Classifying the evidence from clinical trials - the need to consider other dimensions. *Crit Care* 2006;10:232.
- [24.] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26.
- [25.] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
- [26.] Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P., Eliasziw, M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318.
- [27.] Meador KJ, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-605.
- [28.] Patsalos PN, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49(7):1239-76.
- [29.] Uijl SG, Leijten FS, Arends JB, Parra J, van Huffelen AC, Moons KG. Decision-making in temporal lobe epilepsy surgery: the contribution of basic non-invasive tests. *Seizure*. 2008;17:364-73.
- [30.] Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:16-20.
- [31.] Brathen G. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2005;12:575-81.
- [32.] Elovaara I, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: *Eur J Neurol*. 2008 Sep;15(9):893-908.
- [33.] American Epilepsy Society. The substitution of different formulations of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy. November 29, 2007; <http://www.aesnet.org>
- [34.] Kálmánchey R., Stephenson J.B.P.: Gyermekneurológiai útmutató. *Medicina Budapest* 2009
- [35.] Szabó L. és mtsai: Szerzett gyermekkori epilepsziás beszédzavar kezelése adrenocorticotrop hormonnal. *Ideggyógyászati szemle* 2008; 61, 409-416.
- [36.] Basura S: J. et al.: Clinical features and management of piridoxin-detendent and piridoxin responsive seizures. *Eur. J. Pediatr*. 2009; 168, 697-709.
- [37.] Yasuhisa T.: High- dose vitamine B6 treatment in West-syndrome. *Brain & Dev*. 2001; 23, 654-657.
- [38.] Gaily E, Jonsson H, Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia* 2009;50:206-16.; Wheless JW, Carmant L, Bebin M, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:195-205.



- [39.] Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*. 2000 Nov 11, 356(9242):1638-42.;
- [40.] Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, ea: The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996 Aug;98(2 Pt 1):216-25.;
- [41.] Thilothammal N, Banu K, Ratnam RS.: Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. *Indian Pediatr*. 1996 Jul;33(7):549-55.; Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Epilepsia*. 1998 Sep;39(9):952-9.).
- [42.] Bourgeois BF. Antiepileptic drugs in pediatric practice. *Epilepsia*. 1995, 36 Suppl 2:S34-45.; Blumer JL. Off-label uses of drugs in children. *Pediatrics*. 1999 Sep 104(3 Pt 2):598-602; Trevathan E. Epilepsy syndrome-specific anti-epileptic drug therapy for children. *Lancet*, 2000 (356): 1623-1624;
- [43.] Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol*. 2008 Aug 39(2):77-9.; Elger CE, Hoppe C. Informed consent in off-label use and incapacitated persons. *Epilepsia*. 2009 Dec 50 Suppl 12
- [44.] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3908.<http://jcem.endojournals.org/content/96/7/1911.full.pdf+html>
- [45.] Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabó B, Merkely B, Valkusz Zs, Kovács T, Szabó A, Grigoreff O, Nagy Zs, Demeter J, Horváth H Cs, Bittner N, Várbíró Sz, Lakatos P Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében *Orv Hetil*. 2012; 153. (Suppl.) 5–26.<http://www.akademiai.com/content/e5x1v473712727t3/>
- [46.] Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):1-10. Epub 2009 Nov 12. Review.
- [47.] Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, Steinert M, Brabant G, Lichtinghagen R, Welkoborsky HJ, Tuxhorn I, Hahn A. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur J Pediatr*. 2008 Dec;167(12):1369-77. Epub 2008 Feb 13.:79-80.
- [48.] Off-label drug use. *Harv Ment Health Lett*. 2006 Dec;23(6):7.).
- [49.] Glauser TR, Cnaan A., et al, Childhood Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4, 362 (9):790-9
- [50.] Silbergleit R, Durkalski V et al.: Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16,366(7): 591-600
- [51.] Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD001903.
- [52.] Payne NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM. The ketogenic and related diets in adolescents and adults--a review. *Epilepsia* 2011; 52:1941.
- [53.] Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:500.
- [54.] Mullen SA, Marini C, Suls A, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* 2011; 68:1152.
- [55.] Janszky J, Balás I, Kovács N. [Role of deep brain stimulation in epilepsy]. *Ideggyogy Sz*. 2011 Sep 30;64(9-10):317-20. Review. Hungarian.
- [56.] Holló A, Clemens Z, Lakatos P. Epilepsy and Vitamin D. *Int J Neurosci*. 2013 Nov 7. [Epub ahead of print.] PubMed PMID: 24063762.
- [57.] Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jul;11(7):579-88.
- [58.] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Puccia E, Tomson T; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.

- [59.] Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* 2011 Dec;115(6):1248-55.
- [60.] Tracy Glauser, Shlomo Shinnar, David Gloss, Brian Alldredge, Ravindra Arya, Jacquelyn Bainbridge, Mary Bare, Thomas Bleck, W. Edwin Dodson, Lisa Garrity, Andy Jagoda, Daniel Lowenstein, John Pellock, James Riviello, Edward Sloan, and David M. Treiman (2016) Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents: January/February, Vol. 16, No. 1, pp. 48-61.* doi:<http://dx.doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>
- [61.] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status epilepticus. *Epilepsia.* 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.
- [62.] Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD, et al. Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 May 28. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1268.
- [63.] Juhos V, Gyimesi Cs, Janszky J. Status epilepticus. In: Janszky J, Fogarasi A. (eds.) *Clinical epileptology. [Status epilepticus. In: Janszky J, Fogarasi A. (szerk.) Klinikai epileptológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2017; pp. 309-317. [Hungarian]*
- [64.] Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med.* 2019 Nov 28;381(22):2103-2113. doi:10.1056/NEJMoa1905795.
- [65.] Trinka E, Höfler J, Leitinger M, et al. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:513-34.
- [66.] Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011 Oct;134(Pt 10):2802-18. doi: 10.1093/brain/awr215.
- [67.] Kam PC, Cardone D. Propofol infusionsyndrome. *Anaesthesia.* 2007;62(7):690-701.
- [68.] Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2017 Apr 25;88(17):1674-1680. doi: 10.1212/WNL.0000000000003685.
- [69.] Dalziel SR, Furyk J, Bonisch M et al. A multicentre randomised controlled trial of levetiracetam versus phenytoin for convulsive status epilepticus in children (protocol): Convulsive Status Epilepticus Paediatric Trial (ConSEPT) - a PREDICT study. *BMC Pediatr.* 2017;17:152. doi: 10.1186/s12887-017-0887-8.
- [70.] Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C. et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2019, 25;393:2125-2134. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30724-X.
- [71.] Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group *Epilepsia Open.* 2018 21;3:175-192. doi: 10.1002/epi4.12225. eCollection
- [72.] Rajna P, Sztaniszláv D., Baraczka K.: Szérumszint vizsgálatok a korszerű antiepileptikus kezelés irányításában. *Ideggyógy.Szle* 38.: 122-134, 1985
- [73.] Shevell M, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2003 Feb 11;60(3):367-80.
- [74.] Wilson et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003 Nov;25(11):959-73.
- [75.] Hesdorffer DC, French JA, Posner K, DiVentura B, Pollard JR, Sperling MR, Harden CL, Krauss GL, Kanner AM. Suicidal ideation and behavior screening in intractable focal epilepsy eligible for drug trials. *Epilepsia.* 2013 May;54(5):879-87.
- [76.] Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia.* 2013 Jan;54(1):199-203.
- [77.] Szucs A, Lalit N, Rásonyi G, Barcs G, Bóné B, Halász P, Janszky J. Hirtelen halál és a mortalitás epilepsiában. *Ideggyogy Sz.* 2006 Sep 20;59(9-10):321-8.
- [78.] Morton B, Richardson A, Duncan S. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): don't ask, don't tell? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb;77(2):199-202.
- [79.] Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol.* 2005 Dec;20 Suppl 1:S1-56; quiz S59-60.



- [80.] Blümcke I, Thom M, Aronica E. et al. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. 2011, *Epilepsia*. 2011;52(1):158-74. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02777
- [81.] Shorvon SD. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) The etiologic classification of epilepsy. 2011, *Epilepsia*. 2011;52(6):1052-7. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03041
- [82.] Berg AT, Scheffer IE. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. 2011, *Epilepsia*. 2011;52(6):1058-62. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03101
- [83.] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. 2013, *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63. doi:10.1111/epi.12074
- [84.] Birbeck GL, French JA, Perucca E. et al. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. 2012, *Epilepsia*. 2012;53(1):207-14. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03335.x.
- [85.] Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF. et al. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommittee on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. 2008, *Epilepsia*. 2008;49(7):1239-76. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01561.
- [86.] Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, et al. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. 2011, *Epilepsia*. 2011;52(9):1750-6. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03155.
- [87.] LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. et al. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. 2013, *Epilepsia*. 2013;54(11):2005-18. doi:10.1111/epi.12356
- [88.] Gaillard WD, Chiron C, Cross JH. et al. ILAE Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy 2009, *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-53. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02075
- [89.] World Health Organization Guidelines on Neonatal Seizures. 2011, WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: 2011. ISBN 978 89 4 154830 4
- [90.] Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategie. 2013, *Epilepsia*, 54(12):2025–2035, 2013
- [91.] Thurman, D. J., Beghi, E., Begley, C. E. et al. for the ILAE Commission on Epidemiology. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. 2011, *Epilepsia*, 2011; 52 Suppl 7:2-26. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03121.
- [92.] Ottman, R., Hirose, S., Jain, S. et al., Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Genetic testing in the epilepsies-Report of the ILAE Genetics Commission. 2010, *Epilepsia*, 2010; 51:655-670. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02429
- [93.] Beghi E, Carpio A, Forsgren L. et al. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure.: Report from the ILAE Commission on Epidemiology. 2010, *Epilepsia*. 2010; 51(4):671-5. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02285
- [94.] Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T. et al. Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. 2010, *Epilepsia*, 2010; 51:1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397
- [95.] Ingrid E. Scheffer et al. ILAE Classification of the Epilepsies, 2017, *Epilepsia*, 58(4) 512-521. doi:10.1111/epi.13709
- [96.] Janszky J, Fogarasi A: Klinikai Epileptológia, 2017, Medicina
- [97.] Halász Péter: Epilepszia, ablak az agyra Libri:2008
- [98.] Halász Péter - Békés Judit: Az epilepszia kezelhető, GARBO KÖNYVKIADÓ KFT. 2011. november, I SBN: 9786155007170
- [99.] Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium. Szakmai irányelv a bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek fejlesztéséhez. Egészségügyi Közlöny, 2004. január 22.  
[https://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_Instrument\\_Hungarian.pdf](https://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_Instrument_Hungarian.pdf)

- [100.] Dr. Rajna Péter: Kiválasztottak, megszállottak, nyavalyatörtek - Epilepszia a szépprózában 2007, ISBN: 9789630619905172. The Epilepsies The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care 2012  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069>
- [101.] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al. Consensus guidelines in therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9-62.
- [102.] Poduri A.: When Should Genetic Testing Be Performed in Epilepsy Patients? *Epilepsy Currents*, Vol. 17, No. 1 (January/February) 2017 pp. 16–22 American Epilepsy Society
- [103.] Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:2-8. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00869.x
- [104.] Duncan JS, Winston GP, Koeppe MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):420-433. doi:10.1016/S1474-4422(15)00383-X
- [105.] Chandra PS, Tripathi M. Epilepsy surgery: recommendations for India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010;13(2):87-93. doi:10.4103/0972-2327.64625
- [106.] Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol*. 2020;20(1):4-14. doi:10.1136/practneurol-2019-002192
- [107.] Tsougou I, Kousi E, Georgoulas P, Kapsalaki E, Fountas KN. Neuroimaging methods in Epilepsy of Temporal Origin. *Curr Med Imaging Rev*. 2019;15(1):39-51. doi:10.2174/1573405613666170622114920
- [108.] Zaknun JJ, Bal C, Maes A, et al. Comparative analysis of MR imaging, ictal SPECT and EEG in temporal lobe epilepsy: a prospective IAEA multi-center study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(1):107-115. doi:10.1007/s00259-007-0526-y
- [109.] Borbély K.: Epilepszia funkcionális képkeltő (PET és SPECT) vizsgálata. *Orvosi Hetilap*, 2001, 142:2405-2414.
- [110.] Borbély K.: PET/MR technológia jelene és jövője. *Magyar Radiológia*. 2018; 92(1): 43-52.
- [111.] Borbély K., Szilágyi I., Kásler M.: IV. PET/CT Multidiszciplináris Nemzeti Konszenzus Konferencia Állásfoglalása. *Magyar Onkológia*, 2011, 55(2):117-127.
- [112.] Panayiotopoulos CP Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution  
2011 *Epilepsia*. 2011; 52 (12):2155-60. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03288
- [113.] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, 2010, *Epilepsia*. 2010; 51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522
- [114.] Fisher RS, Cross JH, French JA et al Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy 2017, *Epilepsia*. 2017 ;58(4):522-530
- [115.] Tomson T, Battino D, Bromley R Nemzetközi Epilepsziaellenes liga (ILAE) Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy 2019, *Epileptic Disord*. 2019 1;21 (6): 497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105
- [116.] Harden C, Tomson T, Gloss D et al American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. 2017, *Neurology*. 2017 25;88: 1674-1680. doi: 10.1212/WNL.0000000000003685.
- [117.] Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, et al. Európai Nukleáris Medicina Társaság EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):2093-2102. doi:10.1007/s00259-009-1266-y
- [118.] A közúti járművezetők egészségi alkalmasságának megállapításáról szóló 13/1992. (VI. 26.) NM rendelet.
- [119.] *Egészségügyi Közlöny*, 2004. január 22. [https://www.agreerust.org/wpcontent/uploads/2013/06/AGREE\\_Instrument\\_Hungarian.pdf](https://www.agreerust.org/wpcontent/uploads/2013/06/AGREE_Instrument_Hungarian.pdf)

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

### 1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztését az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neurológia Tagozata a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával kezdeményezte. Ezt követően a résztvevő Társaság Tagozatok, valamint társszerzők, szakértők és véleményezőik kijelölése, majd az irányelvfejlesztői csoportok kialakítása történt meg, valamint az összeférhetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. A fejlesztőcsoport a megalakulást

követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

A fejlesztőcsoport elektronikus úton folyamatosan tartotta a kapcsolatot, ehhez közös online felületet hozott létre, hogy a munkaanyagokat folyamatosan véleményezze, valamint rendszeresen ülésezett is, hogy az ajánlásokat konszenzussal fogadja el, illetve véglegesítse.

A folyamatos kommunikáció eredményeképpen véleménykülönbség nem alakult ki, valamennyi ajánlás teljes konszenzuson alapul.

## **2. Irodalomkeresés, szelekció**

Az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztés kiindulási alapját a hazai, lejárt érvényességű egészségügyi szakmai irányelv képezte, illetve további meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom-keresés, szelekció és elemzés, különös tekintettel, a 2010 óta megjelent tudományos bizonyítékokra.

Az irodalomkeresés a Magyar Orvosi Bibliográfia, a PubMed adatbázisban fellelhető, az utóbbi 5 év – esetenként 10 év – nyilvántartott publikációi, közleményei alapján történt. A keresés az alábbi kereső szavak (és ezek magyar megfelelője), valamint ezek kombinációjának segítségével valósult meg.

Keresőszavak és ezek magyar megfelelői: epilepsy prevalence, treatment, antiepileptic drugs, epilepsy surgery, epilepsy and pregnancy, epilepsy diagnostics, epilepsy and sports, epilepsy and comorbidity.

## **3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja**

Az egészségügyi szakmai irányelv megállapításainak és ajánlásainak tudományos megalapozottsága: a „Szakmai irányelv a bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek fejlesztéséhez” című dokumentumon alapul, amely meghatározta a bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek szintjeit és a bizonyítékok erősségét [99].

Az ajánlások a hazai ellátókörnyezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége) történő adaptálásával kerültek átvételre. Ennek megfelelően a fejlesztőcsoport nem végzett ezekkel az ajánlásokkal kapcsolatban bizonyítékelemzést, elfogadta az irányelvfejlesztők megítélését, és hivatkozik az ezen egészségügyi szakmai irányelvekben bemutatott bizonyítékháttérre.

## **4. Ajánlások kialakításának módszere**

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt. Jelen egészségügyi szakmai irányelv hatókörének megfelelő ajánlások, azok hazai ellátókörnyezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre.

## **5. Véleményezés módszere**

Az egészségügyi szakmai irányelv, szakmai tartalmának összeállítását követően, a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozatoknak megküldésre került. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

## **6. Független szakértői véleményezés módszere**

Független szakértő nem vett részt a fejlesztésben.

# **XI. MELLÉKLET**

## **1. Az alkalmazást segítő dokumentumok**

### **1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok:**

Nem készültek.

### **1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**

Nem készültek.

### 1.3. Táblázatok

**1. táblázat:** Javaslat az antiepileptikumok választására. [14, 15, 16, 24, 25, 28, 38, 39, 83, 85, 96]

<b>Javaslat az antiepileptikumok választására</b>	
<b>A. Első választandó szerek (A)</b>	
karbamazepin (fokális epilepsziában), lamotrigin (fokális epilepsziában), valproát (generalizált vagy nem-kategorizálható epilepsziában nem fogamzóképes korú populációban), levetiracetam (generalizált és fokális epilepsziában), succinimid (iskoláskori absence).	
<b>B. „A” csoportbeli szerekkel nem kezelhető (azokra nem reagáló, illetve mellékhatások miatt azokat nem toleráló) betegeknek használatos szerek (C)</b>	
valproát (amennyiben elsőnek nem választható), lamotrigin (amennyiben elsőnek nem választható), levetiracetam (amennyiben elsőnek nem választható), karbamazepin (amennyiben elsőnek nem választható), zonisamid, oxcarbazepin, gabapentin.	
<b>C. Speciális helyzetekben és ritka epilepszia szindrómákban első választandóként is használható szerek (C)</b>	
1. Multirezisztens epilepsziában (A és B csoportban 1–1 gyógyszerre rezisztens): topiramát, klobazam (K), klonazepam (K), fenitoin, fenobarbitál, vigabatrin (K), acetazolamid, tiagabin (K), felbamat, primidon, sulthiam (K), pregabalin (K), brivaracetam (K), eslicarbazepin, perampanel (K)	
2. Fogamzó képes nőknél: lamotrigin vagy levetiracetam is választható elsőnek bármelyik epilepszia szindrómában (ilyenkor valproát adása nem ajánlott)	
3. Időskori epilepszia (> 60 év), polimorbiditás, gyógyszerinterakció veszélye, öröklött metabolikus betegség esetén: lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, brivaracetam (K), lakozamid	
4. West-szindróma: vigabatrin, ACTH	
5. Absence epilepszia: succinimid származékok	
6. Mioklonusokkal járó epilepsziában: levetiracetam (K), klonazepam (K), valproát (K), perampanel (K)	
7. Lennox-Gastaut szindrómában: levetiracetam, lamotrigin, topiramát, rufinamid, felbamat	
8. Akut rohamgátlásra: rektálisan adott diazepam, intranasalis/buccalis midazolam	
9. Landau-Kleffner, ESES szindróma: ACTH, sulthiam (K)	
10. Benignus centrotemporális epilepsziában: clobazam, sulthiam, oxcarbazepine, valproát	
11. Súlyos csecsemőkori myoclonus epilepszia (Dravet): valproát, clobazam, stiripentol, topiramate	
Rövidítés K: csak kombinációban, adjuváns szerként.	

**2. táblázat:** Segéd táblázat alkalmassági véleményezés szakorvosi összefoglalójához

Név:	Születési év:	Gondozó orvos pecsétje:
<b>Az összefoglaló vélemény kivonata</b> Az epilepszia és kíséreléseinek jellemzése. A kezelés eddigi tapasztalatai és kilátásai. A rehabilitálhatóság szakmai megítélése		

		<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
I	<b>Rohamok gyakorisága</b>	<input type="checkbox"/> tartós roham-mentesség (> 1 év)	<input type="checkbox"/> havi rohamok	<input type="checkbox"/> heti rohamok	<input type="checkbox"/> legfeljebb 2–3 napos roham-mentesség
II	<b>Rohamok súlyossága</b>	<input type="checkbox"/> csak aura, vagy egyszerű, rövid rohamok	<input type="checkbox"/> nincs tudatzavar, illetve eszméletvesztés/van, de mindig aura, prodroma jelzi, vagy súlyos rohamzajlás, de kizárólag alvásban	<input type="checkbox"/> iktális tudatzavar, eszméletvesztés	<input type="checkbox"/> főleg elsődlegesen vagy másodlagosan generalizált rohamok

		<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
III	<b>Rohamhoz kötött viselkedési események</b>	<input type="checkbox"/> nincs	<input type="checkbox"/> átmeneti bizarr magatartás és/vagy enyhe tudatzavar	<input type="checkbox"/> tartós (> 10') tudatzavar, vagy feltűnő viselkedési automatizmusok, vagy jelentős motoros zavar (pl. hiperkinézis diszfázia stb.)	<input type="checkbox"/> környezet számára nem tolerálható, vagy veszélyeztető, beavatkozást igénylő tudat, vagy magatartás változás
IV	<b>Interiktális pszichés tünetek</b>	<input type="checkbox"/> nincsenek	<input type="checkbox"/> ismétlődő vagy tartós (kezelést igénylő) hangulati és/vagy szorongásos zavar következményes életvezetési zavarok (pl. nagyfokú izoláció, dependens életvezetés, rohamfóbia stb.)	<input type="checkbox"/> súlyos depresszív zavar, öngyilkossági készletés/kísérlet, személyiség-zavar, súlyos indulatkezelési zavar, ismétlődő vagy tartós szomatizációs tünetképződés (pl. pszichogén nem epileptikus rohamok)	<input type="checkbox"/> súlyos személyiségzavar vagy visszatérő/krónikus pszichotikus állapotok
V	<b>Interiktális kognitív deficit</b>	<input type="checkbox"/> nincs	<input type="checkbox"/> enyhe figyelmi és/vagy memória érintettség	<input type="checkbox"/> közepes figyelmi és/vagy memória érintettség	<input type="checkbox"/> súlyos figyelmi és/vagy memória érintettség
VI	<b>Társadalmi funkciók érintettsége</b>	<input type="checkbox"/> nincs	<input type="checkbox"/> enyhe az önértékelés és/vagy önálló életvezetési képesség egyértelmű deficit-jelenségei észlelhetőek	<input type="checkbox"/> közepes életkorhoz, egyéni adottságok/képességek alapján becsülhető életpályához képest jelentős elmaradás jelentkezik, elsősorban szocializációs zavar következtében	<input type="checkbox"/> súlyos önellátáshoz, közlekedéshez is segítséget igényel, nagyfokú dependencia és izoláció
VII	<b>Kimenetel A/ betegség</b>	<input type="checkbox"/> eredményes kezelés, illetve javulás várható	<input type="checkbox"/> részleges javulás várható	<input type="checkbox"/> stagnáló állapot várható	<input type="checkbox"/> gyógyszeresen nem befolyásolható rohamgyakoriság VAGY előrehaladó kognitív/pszichiátriai zavar

		<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
VIII	<b>Kimenetel B/ beilleszkedés</b>	<input type="checkbox"/> jelentős esély a sikeres beilleszkedésre	<input type="checkbox"/> esély a beilleszkedésre csak védett környezetben (betegségfüggő életminőség csökkenéssel)	<input type="checkbox"/> időszakosan súlyos beilleszkedési nehézség	<input type="checkbox"/> súlyos és tartós közösségi beilleszkedési nehézség

#### 1.4. Algoritmusok

Nem készültek.

#### 1.5. Egyéb dokumentumok

##### 1. Az epilepsziához társuló pszichiátriai zavarok és ellátásuk

A pszichiátriai zavarok komorbiditásának élethossz prevalenciája 6%, a populációs vizsgálatokban 30%, az epilepszia szakrendeléseken előforduló populációban 50%. A szuicid rizikó a normál populációhoz képest ötszörös. Az epilepszia mellett jelentkező pszichopatológiai tünetek (PPT) ritkán állnak közvetlen kapcsolatban az epilepszia zajlásával (iktális vagy periiktális PPT).

Az epilepsziával közvetett kapcsolatban álló pszichopatológiai tünetek eredhetnek az epilepszia etiológiáját képező agyi károsodásból, az epilepsziát is meghatározó biológiai tényezőkből, az epilepszia pszichológiai és szociális hátrányaiból, valamint a gyógyszeres vagy egyéb kezelések mellékhatásaiból.

Epilepszia mellett észlelhetünk olyan PPT-t is, amelyek függetlenek a betegségtől.

A PPT minden formája, valamint gyógyszeres kezelésük esetenként prokonvulzív tényezőnek számít, tehát a PPT eredményes gyógyítása az antiepileptikus kezelésnek is része.

A pszichiátriai betegségek közül több (pl. alkohol- és drogfüggőség, bipoláris affektív zavar, primer demenciák stb.) esetében gyakrabban lépnek fel epilepsziás jelenségek.

Alkati, személyiségi adottságok talaján néhány antiepileptikum (pl. fenobarbital, vigabatrin, lamotrigin, topiramát) a pszichopatológiai tünetek megjelenését fokozhatja.

##### A javasolt intézményi háttér az epilepsziás és pszichopatológia tünetek leggyakoribb összefüggéseinek tükrében:

**Az akut ellátás neurológiai/epileptológiai intézményben javasolt** (pszichiátriai elérhetőség/konzultáció lehetőségével) akkor, ha:

1. A PPT iktálisak vagy periiktálisak.
2. A PPT összefüggésbe hozhatók az antiepileptikus kezeléssel, vagy bármilyen posztiktális jelenséggel/szövődménnyel.
3. A PPT esetleges epilepsziás természetének véleményezéséhez tartósabb megfigyelés (pl. video-EEG monitorozás) szükséges.

**Az akut ellátás pszichiátriai intézményben javasolt** (epileptológiai elérhetőség):

1. Ha a PPT interiktálisak.
2. Ha a PPT függetlenek az epilepszia betegségtől.
3. Közvetlen veszélyeztető állapot esetén.
4. Közvetett veszélyeztető állapot esetén, amennyiben egyéb intézményben a kezelés feltételei elégtelenek.
5. Olyan terápiás javallat alapján, amely csak elmeosztályon történhet (pl. ECT).

A PPT tartós kezelése történhet az ellátás bármelyik szintjén a társszaktám rendszeres konzultációjával.

##### Az iktális és periiktális PPT kivizsgálásának és kezelésének feladatai:

Diagnosztikai feladatok.

1. Az epilepszia szindróma (betegségfolyamat) részletes meghatározása a kórelőzmény alapján.
2. A PPT azonosítása a BNO-10, illetve DSM-IV kritériumok szerint.

3. Az epilepsziához társuló jellegzetes tünetegyüttesek (pl. interiktális dysthymiás zavar, impulzus dyscontrol szindróma stb.) azonosítása.
4. Az epilepsziás mechanizmus aktuális állapotának meghatározása (az EEG tevékenység elemzése éber állapotban és alvásban, az EEG reaktibilitásának vizsgálata).
5. Az antiepileptikus kezelés lehetséges befolyásának vizsgálata (szérumszintmérés).

#### Terápiás feladatok

1. Az antiepileptikus kezelés módosítása a PPT kiküszöbölése céljából (dózis optimalizálás, kombináció csökkentés, kedvezőtlen pszichotróp hatású antiepileptikumok lecserélése).
2. Szükség esetén további terápiás terv a PPT gyógyítására (pszichoterápia, pszichofarmakonok, szocioterápia).
3. Rehabilitációs terv készítése és kivitelezése.
4. A szokásos pszichotrop gyógyszerek (antidepresszívum, antipszichotikum stb.) lehetőség szerinti kerülése.
5. Alternáló PPT.
6. A PPT és az epilepsziás jelenségek epizódikusan váltakozva állnak fenn.

#### **A kivizsgálás és kezelés sajátosságai a főbb tünetegyüttesekben:**

##### **Depresszió**

Az etiológia mindig multifaktoriális: az „endogén”, az organikus és a reaktív-szituatív patomechanizmus részletes feltárása szükséges az optimális terápia alkalmazásához és a kimenetel becsléséhez. A nem alternáló formák esetén iktális/periiktális természetű zajlás kizárása szükséges. A pszichoedukáció és a pszichoterápia minden esetben része a kezelésnek. Pszichoterápia: valamelyik formáját minden esetben javasolt alkalmazni. Fő kezelési formaként, illetve monoterápiaként egyéb PPT jelenlétében elsősorban az elfedő módszerek alkalmazása javasolt.

Farmakoterápia: a ciklikus antidepresszívumok kerülése javasolt (prokonvulzív hatás). Mivel az antiepileptikumok nagy része hat az affektív teljesítményre (pl. ismert és terápiásan hasznosított hangulatstabilizáló hatás), az antidepresszív kezelés bevezetése eleve kombinált terápiát jelent. Súlyos depresszióban (szuicidium közvetlen veszélye, illetve stuporos állapot) egyéb terápia hatástalansága esetén ECT sem ellenjavallt.

##### **Pszichózis (PSZ)**

Interiktális PSZ esetén mindig gondolni kell az epilepsziától független kóreredetre, valamint az antiepileptikumok hatására is (EEG, szérumszintmérés, esetleg képalkotók, illetve az agyi keringés vizsgálata). A tüneti kép keresztmetszetileg többnyire schizophreniform, (a hosszmetzeti alakulás és a kimenetel eltérő). A típusos tünetegyüttesek kezelése alapvetően megegyezik az általánosan használt pszichiátriai módszerekkel (A kezelést pszichiáternek kell meghatároznia.).

A típusos antipszichotikumok kerülése javasolt, mert (enyhe) prokonvulzív hatással rendelkeznek. A részleges vagy teljes betegségbelátás gyakrabban fordul elő, ezért az antipszichotikumok alkalmazása mellett epilepsziás PSZ esetén a pszichoterápiás módszerek hatékonyabbak lehetnek. Súlyos veszélyeztető állapottal (auto-, heteroagresszió, parancshallucinációk stb.) járó PSZ esetén a pszichofarmakológiai módszerek elégtelensége esetén ECT is alkalmazható.

##### **Szorongásos zavarok (SzZ)**

Mivel az epilepsziás rohamoktól való félelem a betegség kötelező velejárója, a magasabb szorongáskészség minden betegnél jelen lehet. A SzZ kórismézésében gondosan el kell különíteni és önállóan kell kezelni az epilepszia fennállásával kapcsolatos megalapozott, vagy indokolatlan félelmeket (a beteg és környezetének tájékoztatása, illetve személyre szabott élethelyzet elemző konzultáció – ún. pszichoedukáció). A SzZ-t lehetőség szerint nem gyógyszeresen, hanem egyéb módszerekkel javasolt kezelni pl. feszültséglevezető életmódprogramokkal, relaxációs technikákkal (okát lásd alább).

A SzZ összes formája epilepsziához is társulhat, kezelésük megegyezik az általános pszichiátriai módszerekkel. A benzodiazepin szerkezetű anxiolyticumok alkalmazásakor számolni kell azok (enyhe prokonvulzív) sedatohypnoticus és egyidejű (enyhe) antiepileptikus hatásával, valamint az antiepileptikumokkal történő interakcióval. Máj enziminduktor antiepileptikus kezelés esetén a benzodiazepin anxiolyticum alkalmazásakor a máj többletterhelésével kell számolni (időszakos laborkontroll szükséges).



**Személyiségzavarok (SZE)**

Mivel epilepszia-specifikus SZE nincs (bár temporális és ritkábban frontális lebeny epilepsziákban jellegzetes személyiségjegyek társulása gyakoribb), a betegek orvosi megítélése megegyezik az általános pszichiátriai módszerekkel. A SZE alakulása általában független az epilepszia kimenetelétől.

A SZE felismeréséhez a (hetero- és auto-) anamnesztikus adatok mellett pszichometriai vizsgálat javasolt (általánosan elfogadott teszt: MMPI). A SZE jelenségei összességében nem igényelnek kezelést. Az életminőséget rontó elemek tüneti kezelése felmerül a beteg motivációja és megfelelő kooperációja esetén. Ez többnyire a gondozás keretén belül alkalmazott célzott pszichoterápiás vezetés, ritkábban farmakoterápia (pl. hyposexualitás esetén). A SZE egyes elemei megfelelő tudatosítás mellett az életminőségre pozitív hatással is lehetnek (pl. hyperpedantéria, hypergraphia stb.)

**Alkoholizmus és egyéb kóros anyaghasználat [31]**

Az alkoholbetegséghez és kábítószer élvéhez társuló epilepszia tünetei többnyire provokált (legtöbbször megvonásos) alkalmi jelenségek (lásd külön fejezetben). Az alkohol- és drogfogyasztás általában ellenjavallt epilepsziában (önálló prokonvulzív hatás, antiepileptikumokkal történő interakció, compliance gyengítés miatt).

**Demencia (DEM)**

Az epilepszia többnyire még terápiareszisztencia esetén sem vezet szellemi hanyatláshoz, ezért ilyen panaszok esetén gondos kivizsgálásra van szükség (epilepszia szakrendelés/centrum). A DEM igazolása esetén további differenciáldiagnosztikai vizsgálatok szükségesek az antiepileptikumok esetleges hatásának elemzésére, valamint az összes egyéb etiológiájú (pl. vascularis, metabolikus, toxicus stb.) DEM kizárására.

Amennyiben a pszichometriai (MMPI, Adenbrook, MAWI és célzott neuropszichológiai) vizsgálatok nem igazolják a DEM fennállását, elsősorban úgynevezett depresszív pszeudodemencia, vagy pszichoreaktív állapot (lásd alább) valószínű. A DEM kezelésében az általánosan javasolt neuropszichológiai módszereket kell alkalmazni (beleértve a pszichoterápiás eljárásokat pl. memória tréning technikákat is).

**Szomatizációs zavarok (SZO)**

A SZO kórismézése során ki kell zárni az iktális epilepsziás jelenségekkel való esetleges összefüggést (pl. prodromális tünet, aura vagy egyszerű parciális rohamkezdet), a panasszal kapcsolatos szervi betegség fennállását, valamint az antiepileptikus kezelés szerepét. Másfelől az antiepileptikumokkal kapcsolatos váratlan vagy tartós panaszok esetén mindig gondolni kell SZO lehetőségére. A SZO kezelése lehetőleg nem gyógyszeres, hanem pszichoterápiás természetű (a pszichoterápiás kapcsolat kiépüléséig átmeneti szervi tüneti, vagy anxiolyticus kezelés alkalmazható).

**Pszichogén nem epilepsziás rohamok (PNER)**

Epilepszia betegségben is magas, a terápiareszisztens esetek kb. 20%-ában van jelen. A diagnózis és a kezelés az epilepszia szakrendelő/centrum feladata. Az epilepszia gyanújának kizárását követően, illetve a kevert rohamok előfordulásakor (valós és PNER együttes fennállása) a PNER kezelése nem epileptológiai szakfeladat, de a kezeléséhez szükséges pszichoterápia sikerességének feltétele az ismételt epileptológiai – konzultáció lehetőségének biztosítása.

**Alkalmazkodási zavarok – pszichoreaktív állapotok (ALZ)**

Az epilepszia természetéből adódóan a lelki konfliktusok és negatív életesemények előfordulása gyakoribb, ugyanakkor a betegek megküzdési képessége csökkent. Ez kedvez az ALZ gyakoribb kialakulásának. Az ALZ pszichogén (vagy szociális) krízishelyzethez vezet, mely többnyire akut ellátást igényel. Elmaradása heveny veszélyeztető állapotok (pl. szuicidium), vagy krónikus pszichés zavarok (pl. szorongásos zavar, depresszió stb.) manifesztációjához vezet.

Az ALZ leghatékonyabb ellátása a gondozás keretein belül történhet, krízis-intervenció (pszichoterápiás) jártasságot igényel. Sok esetben rövid hospitalizáció növeli a kezelés hatékonyságát.

**2. Multidiszciplináris feladatok****Szülészet-nőgyógyászat/andrológia****Szexuális diszfunkciók**

Az epilepsziás betegek kb. 10–30%-ánál jelentkeznek szexuális diszfunkciók (csökkent szexuális aktivitás és vágy, fertilitási zavarok, illetve merevedési és ejakulációs problémák, az orgazmus zavarai, ritkábban parafiliák). A szokásos



etiológiai tényezők mellett az epilepszia betegség közvetlen hatását és a gyógyszeres kezelés esetleges mellékhatásait is figyelembe kell venni, melyek elsősorban enzimiduktor gyógyszerek mellett lépnek fel (fenitoin, carbamazepin). Ezért a szexuális diszfunkciók okának a feltárása a nőgyógyász/andrológus és az epileptológus együttműködését igényli.

### **Fogamzásgátlás**

Az epilepsziás nőbetegeknél hormonális fogamzásgátlási módszer alkalmazható. Mivel az enzimiduktor antiepileptikumok fokozzák a hormonkészítmények metabolizmusát, az alábbi megfontolások szükségesek:

1. lehetőség szerint nem enzimiduktor szert kell alkalmazni, vagy, ha ez nem lehetséges:
2. mechanikus fogamzásgátlási módszer ajánlott,
3. a biztos hormonális fogamzásgátló hatás a ciklus második felében történő hormonszint vizsgálattal igazolható,
4. szükség esetén (szérum antiepileptikum szint csökkenése) korrigálni kell az antiepileptikum dózist.
5. Esemény utáni tabletták használatakor a kölcsönös gyógyszer interakció miatt mind az AE, mind a fogamzásgátló szérum koncentrációja csökkenhet, ezért a graviditás esélye és/vagy a roham előfordulása valószínűbb lehet. Erre a serdülő figyelmét külön is célszerű felhívni.

### **Teratogén kockázat**

Az egyes hatóanyagokra vonatkozóan az utóbbi években pontos irodalmi adatok láttak napvilágot a teratogén kockázat szempontjából. Minden fogamzóképes korú nő esetében figyelembe kell venni a hatóanyag választásánál ezen adatokat. Általánosságban elmondható, hogy fogamzóképes korú nő esetében javasolt:

1. monoterápiára való törekvés,
2. a legalacsonyabb hatékony dózis alkalmazása, és a magas plazmacsúcsok kerülése (elhúzódó felszívódású szerek alkalmazása, illetve a napi dózis dividálása),
3. szérum gyógyszer-szint-mérés a terhesség előtt, és minden trimeszterben,
4. a terhességnek lehetőleg tervezettnek kell lenni, mert csak így optimalizálható a gyógyszeres kezelés (az antiepileptikum-okozta malformációk az I. trimeszterben alakulnak ki, ezért a terhességet megelőző és az I. trimeszter alatti gyógyszer expozíció a legkritikusabb),
5. Folsavpótlás. Minden fogamzóképes epilepsziás nőbetegnél lehetőség szerint folsavpótlást kell alkalmazni, de különösen a tervezett terhességet megelőzően 3 hónapig, majd a II. trimeszter végéig [74],
6. a 18–22. hét között a malformációk kiszűrése célzott UH vizsgálattal (javasolt nőgyógyászati centrumban, megfelelő minőségű UH),
7. az esetlegesen teratogén hatású antiepileptikum szedése esetén a várandós genetikai tanácsadóba történő irányítása.

### **Aneszteziológia**

Anesztézia során számos ok következtében alakulhat ki epilepsziás roham: a per os gyógyszerbevitel felfüggesztése, kialvatlanság („alvásmegvonás”), krónikus szedatív szer vagy alkohol fogyasztás kimaradása, lehet az anesztetikum mellékhatása (a lokálanesztetikum véletlenszerűen vénába jutása is), illetve műtét után az összetört és szondán át bevitt gyógyszer felszívódása eltérhet a standard tablettáétól.

Ezen lehetőségek minimalizálásának érdekében fontos, hogy altatás előtt és után az epilepsziás beteg állandó gyógyszereit a szokásos bevételi időponthoz olyan közel vegye be, amennyire ezt az altató orvos engedélyezi. A premedikáció során általában benzodiazepin alkalmazása javasolt. Az antiepileptikumok szérum-szintjeit és interakcióit figyelembe kell venni az aneszteziológiai beavatkozások során. Krónikus benzodiazepin kezelés esetén toleranciával kell számolni. Műtét után, ha az enterális (per os vagy szondán) gyógyszerbevitel nem megoldható, az állandó gyógyszerek parenterális bevitelére javasolt, ennek hiányában rektális gyógyszerbevitel mérlegelendő (pl. carbamazepin, lamotrigine).

### **Fogorvosi kezelés**

Főleg gyermekeknél egyes antiepileptikumok jellegzetes mellékhatásokat idézhetnek elő (pl. fenitoin – gingiva hyperplasia). Tartósabb vagy megterhelő kezelés előtt az antiepileptikus kezelést optimalizálni kell. A roham alatti törésveszély miatt, amennyiben lehetséges, törekedni kell rögzített fogpótlás készítésére, amennyiben ez nem kivitelezhető, abban az esetben akrilát alaplemezű kivehető fogpótlás készítése ellenjavallt, helyette fémrácsos merevítésű vagy teljesen fém alaplemez a választandó. A részleges, kivehető lemezes fogpótlások elhorgonyzására

olyan finommechanikai rögzítő alkalmazása ajánlott, amelynél a fognótlás eltávolítása csak a beteg aktív tudatállapotában lehetséges.

### **Szemészet**

A vigabatrinnal tartós szedése fokozatos koncentrikus látótér beszűküléshez vezethet. Egy újabb, bár kis betegszámú nyílt vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy csecsemőkorban a vigabatrinnal okozta látótér szűkülés ritkább, mint felnőttkorban. A tartós pregabalin kezeléssel retina pigmentációval járhat.

### **3. Pályaválasztás**

A pályaválasztás esetleges korlátozása gyakran a gyermekneurológus kompetenciája.

A gyermekkori epilepsziák nagyobb hányada a fiatal felnőttkor elérésig gyógyul, ezért célszerű a hosszabb tanulást választani és a végleges pályaválasztást minél későbbre halasztani.

Miután az epilepszia betegség legtöbb formájánál az alvásmegvonás provokáló hatású lehet, rohammentesség esetén is a nappali műszakos foglalkozás választása javasolt. Elkerülendőek azok a foglalkozások, ahol váltott műszakban kell dolgozni, vagy rendszertelen a munkavégzés.

Amennyiben az általános iskola után nincs lehetőség a továbbtanulásra, megfelelő compliance és rohammentesség esetén csak azokat a szakmákat célszerű korlátozni, melyek gyakorlása közben rohamprovokáló körülmények, vagy fokozott balesetveszély állhatnak fenn.

Amennyiben nem rohammentes a beteg, szigorúbb korlátozások szükségesek.

Minden esetben célszerű az egyéni mérlegelés és sokszor a tanintézzettel való egyeztetés.

### **4. Időskor**

Az időskorban fellépő epilepsziák részletes etiológiai kivizsgálást igényelnek az oki terápia lehetőségének megítélésére. A rohamgátló kezelés többnyire sikeres. A gyógyszerbeállításnál az időskori farmakokinetikai és -dinámiai sajátosságokra, valamint a gyakran előforduló polimorbiditásra (és nem ritka polypragmasiára) kell tekintettel lenni. Ezért kisebb dózisokat és fokozatosabb, lassabb adagemelést kell végezni. A compliance biztosítására fokozott erőfeszítést kell tenni.

### **5. Terhesség, szülés, szoptatás**

Amennyiben egyéb ellenjavallat nincs, akkor az epilepsziás betegek vállalhatják a terhességet. Általában a terhesség nem jár rohamszám szaporulattal. Terhesség alatt, főleg a szülést megelőző időszakban az epilepsziás rohamnak anyai és magzati veszélyeztető hatása lehet. Különösen a grand mal status epilepticus jelent magas kockázati tényezőt a magzatra. A szérumban az antiepileptikum szintje rendszerint csökken a II. és a III. trimeszter idején, és nő a szülés után. Dózisnövelés – lehetőleg szérumszint-meghatározás alapján – bizonyos antiepileptikumok esetén (pl: LTG, LEV) indokolt lehet. Az enziminduktor antiepileptikumok csökkentik a K-vitamin-szintet, ami növelheti a vérzékenységet. Ez K1-vitamin-pótlással csökkenthető. (A terhesség utolsó hetében 20 mg/nap per os az anyának, illetve az első két héten heti 1 mg i.m. az újszülöttnél.)

A szülésvezetés módját a szülést vezető orvos határozza meg (a betegek szülhetnek természetes úton, az epilepszia önmagában nem indokol sem császármetszést, sem epidurális érzéstelenítést). Az antiepileptikumot szedő anyák szoptathatnak. Szoptatás alatt valamennyi rendelkezésre álló antiepileptikum adható. Amennyiben magas koncentrációt ér el az antiepileptikum az anyatejben (ezzel elsősorban fenobarbiturát és primidon esetén kell számolni), akkor szopási nehézség és aluszékonyság alakulhat ki az újszülöttnél. Ilyen esetben a szoptatás és a „tápszerezés táplálás” váltogatása ajánlatos. Az alvásmegvonás (ami a szülés utáni időszak velejárája) fokozhatja a rohamkészséget, ezért az anyának megfelelő segítség adása szükséges.

## **A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról**

<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
<b>Azonosító:</b>	002205
<b>Érvényesség időtartama:</b>	megjelenést követő 3 év

### **I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK**

#### **Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**

##### **1. Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat**

Prof. Dr. Kónya József, egyetemi tanár, PhD, DSc, orvosi mikrobiológia, molekuláris genetikai diagnosztika, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, társszerző

##### **Fejlesztő munkacsoport tagjai:**

Dr. Lőrinczi Lilla Katalin, PhD, orvosi mikrobiológia szakorvosa, társszerző

#### **Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**

##### **1. Tüdőgyógyászat Tagozat**

Dr. Bogos Krisztina PhD, belgyógyászat, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvosa, elnök, véleményező

##### **2. Infektológia Tagozat**

Dr. Szlávik János, belgyógyászat, fertőző betegségek, trópusi betegségek szakorvosa, elnök, véleményező

*„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”*

*„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértettek.”*

#### **Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői**

##### **Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem kerültek bevonásra.

##### **Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem kerültek bevonásra.

##### **Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:**

Nem kerültek bevonásra.

##### **Független szakértő(k):**

Nem kerültek bevonásra.

### **II. ELŐSZÓ**

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

### III. HATÓKÖR

<b>Egészségügyi kérdéskör:</b>	Mycobacteriumok okozta fertőzések
<b>Ellátási folyamat szakasza(i):</b>	Mycobacteriumok okozta fertőzések mikrobiológiai laboratóriumi diagnosztikájának döntési folyamata a minta mikrobiológiai laboratóriumba történő beérkezésétől a lelet kiadásáig, illetve a klinikum által esetlegesen kért konzílium adásáig. Az egészségügyi szakmai irányelv nem fogalmaz meg ajánlásokat speciális betegségek mellett fellépő tuberkulózis eseteire. Az egészségügyi szakmai irányelv nem foglalkozik az egyes vizsgálóeljárások metodikájával, kivitelezési szabályaival, csak az egyes módszerek alkalmazásának külső és belső minőségbiztosítási vonatkozásai kapcsán kerülnek kiemelésre fontos szempontok. Az egészségügyi szakmai irányelv nem fogalmaz meg ajánlásokat a vizsgálati tevékenység munkabiztonsági szempontjaival kapcsolatban.
<b>Érintett ellátottak köre:</b>	Életkortól és nemtől függetlenül az alábbi betegcsoportba tartozóktól érkező minták: Mycobacterium fertőzés és megbetegedés gyanúja; tuberkulózis betegségben szenvedők; tuberkulózis betegségre veszélyeztetettek.
<b>Érintett ellátók köre</b>	
<b>Szakterület:</b>	5003: mikrobiológiai laboratóriumi diagnosztika 5013: járványügyi mikrobiológiai diagnosztika
<b>Ellátási forma:</b>	D1: diagnosztika, diagnosztika E3: egyéb szolgáltatás, önálló „megelőző egészségügyi ellátások”

**Progresszivitási szint:** M1 (mikrobiológiai laboratórium mikroszkópos vizsgálatokat végez és a tuberkulózis diagnosztikában használt zárt rendszerű (mintából közvetlen eredményt szolgáló), alacsony komplexitású molekuláris eljárásokat végezhet), M2 és M3 (önálló vagy mikrobiológiai laboratórium részlegeként működő mycobacteriológiai laboratóriumok, amelyek a mikroszkópos vizsgálatokon kívül hagyományos (mikroszkópos vizsgálaton és tenyésztésen alapuló) és nukleinsav alapú molekuláris diagnosztikát is végeznek)

**Egyéb specifikáció:** Nincs.

### IV. MEGHATÁROZÁSOK

#### 1. Fogalmak

**Antituberkulotikumokkal szembeni rezisztencia:** a tuberkulózis kezelésére használt antibiotikumokkal szembeni rezisztencia.

**Bakteriológiai igazoltság:** a WHO meghatározás szerint molekuláris módszerrel és/vagy tenyésztéssel bizonyított *Mycobacterium tuberculosis complex* fertőzés, a „saválló pozitív” mikroszkópos eredmény nem felel meg ennek a kritériumnak.

**Dekontamináció:** a nem steril testtájékról származó vizsgálati minta előkezelése abból a célból, hogy a kísérő flóra minél kevésbé zavarja a célorganizmus izolálását.

**Direkt nukleinsav-amplifikációs módszerek (DNAM):** nukleinsav-kimutatáson alapuló olyan módszerek, amelyek a tuberkulózis diagnosztika során közvetlenül a vizsgálati anyagból képesek a mycobacteriumok kimutatására és bizonyos rezisztenciáéne kimutatására.

**Indító mycobacteriológiai vizsgálat(ok):** újonnan felismerésre kerülő tuberkulózis vagy annak gyanúja esetén a fertőzés lokalizációjának megfelelő klinikai mintá(k)ból első alkalommal, bakteriológiai igazolás céljából végzendő alapvizsgálat(ok) a mikrobiológiai algoritmusban.

**Klinikai breakpoint:** Adott szernek az a koncentrációja, amely mellett a legjobban meg lehet különböztetni, hogy a vizsgált izolátummal szemben az adott szer klinikailag hatékony lesz-e vagy sem. A mycobacteriumok kezelésére használt legtöbb szernél még nem állapítottak meg klinikai breakpoint koncentrációkat.

**Követéses mycobacteriológiai vizsgálatok:** Kezelés vagy gondozás során a fertőzés követésére, ellenőrzésére végzett mikrobiológiai vizsgálatok.

**Kritikus koncentráció (CC):** az a legkisebb antituberkulotikum koncentráció, amely az érzékeny MTBC törzs populáció legalább 99%-ának növekedését gátolja (PZA esetén 90%).

**Multi Drug Resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR *Mycobacterium tuberculosis*):** INH és RIF antibiotikumokkal szemben rezisztens mycobacteriumok.

**Mycobacteriosis:** nem tuberkulotikus mycobacteriumok (NTM) által létrehozott fertőzés.

***Mycobacterium tuberculosis* complex:** A mycobacteriumok genetikailag hasonló speciei ( *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis* spp. *bovis*, *M. bovis* BCG, *M. caprae*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*), amelyek emberben tuberkulózist okoznak.

**Non-Tuberculous Mycobacterium (NTM):** nem tuberkulózist okozó mycobacteriumok.

**Nukleinsav-kimutatáson alapuló módszerek:** amelyek a tuberkulózis kórokozójának kimutatására, a törzsek azonosítására, az antimikrobás szerekkel szembeni rezisztenciáért felelős gének kimutatására és az izolált törzsek tipizálására használhatók.

**Pre-XDR TB:** *Mycobacterium tuberculosis* törzsek által okozott TB, amely MDR/RR-TB definíciójának megfelelő és ezen kívül bármely FQ-val szemben is rezisztens.

**Ráépített mycobacteriológiai vizsgálatok:** a mikrobiológiai algoritmus korábbi lépésében keletkezett eredményektől függően végzendő vizsgálatok.

**Tuberkulózis:** *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) által okozott fertőzés.

**XDR TB:** *M. tuberculosis* törzsek által okozott TB, amely MDR/RR-TB definíciójának megfelelő és ezen kívül bármely FQ-val és legalább egy további A csoportú gyógyszerrel (pl. BDQ vagy LZD) szemben rezisztens.

## 2. Rövidítések

<b>AB:</b>	antibiotikum
<b>AMK:</b>	amikacin
<b>AMST:</b>	anti-mycobacterial drug susceptibility testing mycobacterium ellenes szerekkel szembeni érzékenységi vizsgálat
<b>ATS:</b>	American Thoracic Society
<b>BAL:</b>	broncho alveolaris lavage
<b>BDQ:</b>	bedaquilin
<b>BK:</b>	Koch-féle bacillus
<b>BPAL séma:</b>	BDQ, Pa, LZD
<b>BPALM séma:</b>	BDQ, Pa, LZD, MOX
<b>BTS:</b>	British Thoracic Society
<b>CAP:</b>	capreomicin
<b>CC:</b>	Critical Concentration - Kritikus koncentráció
<b>CF:</b>	cisztás fibrózis
<b>CFU:</b>	Colony Forming Unit – telepképző egység
<b>CIP:</b>	ciprofloxacín
<b>CFZ:</b>	clofazimin
<b>COVID:</b>	Coronavirus Disease
<b>CT:</b>	computer tomografia
<b>DLM:</b>	delamanid
<b>DNAM:</b>	Direkt nukleinsav amplifikációs módszer
<b>DNS:</b>	dezoxiribonukleinsav
<b>DOX:</b>	doxycyclin
<b>DST:</b>	Drug Sensitivity Testing
<b>ECDC:</b>	European Center of Disease Control - Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ
<b>ECOFF:</b>	Epidemiological cut-off value - epidemiológiai értékhatár
<b>EMB:</b>	ethambutol
<b>EPTB:</b>	extrapulmonalis tuberkulózis
<b>ERTB-Net:</b>	European Reference Laboratory Network for Tuberculosis
<b>ETH:</b>	ethionamid
<b>EUCAST:</b>	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

<b>FL:</b>	First Line – első vonalbeli antituberkulotikumokEpidemiológiai értékhatár
<b>FL-LPA:</b>	First Line LPA
<b>FQ:</b>	fluorokinolon
<b>FOX:</b>	cefoxitin
<b>gDST:</b>	genotípusos rezisztencia meghatározás
<b>HIV-fertőzés:</b>	Humán Immunodeficiencia Vírus okozta fertőzés
<b>HPF:</b>	High Power Field
<b>HR TB:</b>	INH Resistant TB Isoniazid rezisztens tuberkulózis
<b>IGRA:</b>	Interferon Gamma Release Assay
<b>IMI:</b>	imipenem
<b>INH:</b>	isoniazid
<b>INH-R (HR):</b>	INH resistant – INH rezisztens
<b>IV:</b>	intravénás
<b>IVD:</b>	in vitro diagnosztikai eszköz
<b>KAN:</b>	kanamicin
<b>LED:</b>	Light Emitting Diode
<b>LF- LAM:</b>	Lateral Flow- Lipid Arabino-Mannan-vizelet lipo-arabino mannán kimutatás immunkromatográfás módszerrel
<b>LJ:</b>	Löwenstein Jensen
<b>LoD:</b>	Limit of Detection
<b>LPA:</b>	Line Probe Assay – nukleinsav ampifikáción és reverz hibridizáción alapuló módszer
<b>LZD:</b>	linezolid
<b>MA:</b>	makrolid
<b>MAC:</b>	<i>Mycobacterium avium – intracellulare</i> complex
<b>MALDI-TOF:</b>	Matrix Assisted Laser Desorption/ionisation – time of flight
<b>MDR:</b>	Multi Drug Resistant – multi drog rezisztens
<b>ME:</b>	Minőség ellenőrzés
<b>MGIT:</b>	Mycobacteria Growth Indicator Tube
<b>MIC:</b>	Minimal Inhibitory Concentration – minimális gátló koncentráció
<b>MINO:</b>	minocyclin
<b>MOX:</b>	moxifloxacin
<b>MTB:</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>MTBC:</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>
<b>MTBDR:</b>	Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance
<b>MUT:</b>	mutáció
<b>NAAT:</b>	Nukleinsav amplifikációs teszt
<b>NGS:</b>	Next Generation Sequencing
<b>NMRL:</b>	Nemzeti Mycobacteriologiai Referencia Laboratórium
<b>NRL:</b>	National Reference Laboratory – Nemzeti Referencia Laboratórium
<b>NTM:</b>	nem tuberkulózist okozó mycobacteriumok
<b>NTM-PD:</b>	NTM pulmonary disease
<b>OKPI:</b>	Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
<b>PCR:</b>	Polimeráz láncreakció
<b>pDST:</b>	fenotípusos rezisztencia meghatározás
<b>Pre-XDR:</b>	MDR/RR-TB definíciójának megfelelő és ezen kívül bármely FQ-al szemben is rezisztens
<b>PT:</b>	Proficiency Testing
<b>PZA:</b>	pirazinamid
<b>RGM:</b>	Rapid Growing Mycobacteria
<b>RIF:</b>	rifampicin
<b>RIF-R (RR):</b>	RIF resistant – RIF rezisztens
<b>SGM:</b>	Slow Growing Mycobacteria
<b>SIRE:</b>	STR, INH, RIF, EMB rezisztencia meghatározásra használt kit MGIT rendszerben
<b>SLID:</b>	Second Line Injectable Drugs – második vonalbeli antituberkulotikumok
<b>SL-LPA:</b>	Second Line LPA

<b>SRL:</b>	Supra National Reference Laboratory
<b>STR:</b>	streptomycin
<b>SXT:</b>	trimethoprim szulfametoxazol
<b>TB:</b>	tuberkulózis
<b>TB- LAMP:</b>	Loop Mediated Isothermal Amplification
<b>TIG:</b>	tigecyclin
<b>tNGS:</b>	target Next Generation Sequencing
<b>WGS:</b>	Whole Genome Sequencing - teljes genom szekvenálás
<b>WHO:</b>	World Health Organisation - Egészségügyi Világszervezet
<b>WRD:</b>	WHO recommended Rapid Diagnostic test
<b>WT:</b>	Wild Type vad típus
<b>XDR:</b>	Extensively Drug Resistant Mycobacterium
<b>ZN:</b>	Ziehl-Neelsen

### 3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok megbízhatóságának GRADE beosztása [1] (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)	
GRADE fokozat	Magyarázat
<b>Magas szinten megbízható – erős bizonyíték</b>	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, jó minőségű tanulmányokból származik, nem valószínű, hogy a jövőben végzett kutatás megváltoztatja.
<b>Mérsékelt erősen – elfogadható bizonyíték</b>	A kérdésre választ adó tanulmányok eredményei, következtetései valószínűleg jó becslést adnak a valós helyzetre, de akár el is térhetnek a valóságtól, jövőben folyó kutatások alapján akár változhatnak is a következtetések vagy azok orvosi jelentősége.
<b>Alacsony szinten megbízható – gyenge bizonyíték</b>	A kérdésre születnek válaszok a szakterületen, de a következtetések a valóságtól eltérhetnek, a jövőben folyó kutatások akár következtetéseket, akár azok orvosi jelentőségét megváltoztathatják.
<b>Nagyon alacsony szinten – alig – megbízható bizonyíték</b>	A jövőben folyó kutatások valószínűleg módosítani a fogják a jelenleg ismeretes következtetéseket vagy azok orvosi jelentőségét.

A GRADE rendszer a rendelkezésre álló célzott tanulmány/megfigyelés módszeréből adódó megbízhatóságon túl bizonyítékot erősítő tényezőként figyelembe veszi, ha nagy léptékű hatásra utal a bizonyíték, ha eredményt/következtést lényegesen befolyásoló (confounding) tényezőket figyelembe vettek és ha dózis-hatás jelenség figyelhető meg. Viszont bizonyítékot gyengítő tényezőként veszi figyelembe, ha a fellelhető eredmények inkonzisztensek, valamint gyenge voltak vagy negatív eredmény miatt feltehetően több, a kérdésre irányuló megfigyelés sem került közlésre (publication bias), vagy a bizonyíték célpopulációja eltér a megfigyelésétől (indirectness). [1]

### 4. Ajánlások rangsorolása [1]

	Ajánlások
<b>A</b>	<b>Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá</b> (Számos olyan hiteles vizsgálaton alapul, amelyek klinikailag relevánsak, nem ellentmondóak és hasonló hatást mutatnak, saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatók. Várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)
<b>B</b>	<b>Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá</b> (Hiteles vizsgálatokon alapul, azonban a vizsgálatok nagyságát, relevanciáját, az eredmények egybehangzóságát és/vagy saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatóságát illetően bizonytalanság merül fel, de várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)



	Ajánlások
<b>C</b>	<p><b>Az ajánlást egységesen elfogadott nemzetközi szakértői vélemények támasztják alá</b></p> <p>– (Legalább elfogadhatóan megbízható tudományos bizonyíték hiányában kiemelkedő nemzetközi szakértők konszenzusán alapul, amely a saját populációra, hazai környezetre alkalmazható, de kutatási eredmény módosíthatja.)</p> <p>– vagy magasabb szintű ajánlás extrapolációjával került megfogalmazásra</p>
<b>D</b>	<p><b>Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá</b></p> <p>– (Legalább elfogadhatóan megbízható tudományos bizonyíték vagy nemzetközi konszenzus hiányában, vagy ha ezek saját populációra, hazai környezetre nem alkalmazhatók, a hazai „legjobb gyakorlat” meghatározása az irányelvjelző csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai visszajelzéseken alapul. Kutatási eredmény módosíthatja.)</p> <p>– vagy magasabb szintű ajánlás extrapolációjával került megfogalmazásra</p>

A jobb rangsorolás azt valószínűsíti, hogy az ajánlás tartós, időálló lesz. A rangsorolás nem feltétlenül határozza meg az ajánlás erősségét, gyengébb bizonyítékokon alapuló ajánlás betartása is fontos lehet a szakma jelenlegi állása alapján. Az ajánlás erőssége (pl. szükséges, célszerű, alkalmazható) minden egyes ajánlás megfogalmazásában megjelenik.

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

#### Tuberkulózis

A 2022-es évben Magyarországon a tuberkulózis incidenciája addigi csökkenő trendje változott és jelentős esetszám növekedés következett be, valamint kiugró számban és arányban diagnosztizáltak MDR eseteket. A surveillance adatok alapján a tuberkulózis incidenciája emelkedő tendenciája 2023-ban is folytatódik [2, 3, 4, 5].

A tuberkulózis bakteriológiai igazoltságának kritériumai változtak, már nemcsak a pozitív tenyésztési eredmény fogadható el, hanem a WHO által javasolt direkt molekuláris biológiai vizsgálatok pozitív eredménye is alátámasztja a tuberkulózis diagnózisát [6, 7, 8, 9]. A bakteriológiai igazoltság aránya emelkedett az elmúlt években 2023-ra vonatkozóan 67,9%, ami közelíti a 75%-os célértéket. Ezen az arányon lehet javítani, amennyiben a tuberkulózis gyanú felmerülésekor a fertőzés lokalizációjának megfelelően direkt mintát küldenek a laboratóriumba, illetve az érzékeny molekuláris diagnosztikai eljárások alkalmazásának gyakoriságát növelve. Gyakorlatilag minden esetben, amikor felmerül a tuberkulózis gyanúja, ajánlott a PCR vizsgálat elvégzése a mintából [6].

A WHO adatai szerint világviszonylatban 2021-ben a bakteriológiai igazoltság 63% volt [10]. Figyelembe kell venni, hogy HIV-fertőzötteknél és gyermekeknél a fertőzés stádiumától és súlyosságától függően változó, illetve alacsony lehet a csírszám, ez a kimutathatóság valószínűségét csökkenti [3]. Magyarországon 2023-ban a bakteriológiai igazoltság 60%-os.

Minden bakteriológiailag igazolt esetben kötelező az érzékenységi vizsgálat [9]. A RIF rezisztencia esetén meg kell határozni az FQ rezisztenciát. Pre-XDR törzs azonosítása esetén az LZD és BDQ rezisztencia vizsgálata ajánlott [9]. Ez az OKPI NMRL-ban maradéktalanul betartásra kerül.

A WHO adatai szerint 2021-ben világszerte a TB-gyanús esetek 38%-ánál végeztek WHO által javasolt gyors molekuláris diagnosztikai tesztet (WRD). 2025-re mindenkinél el kell végezni a WRD-t, akinél a TB-gyanú felmerül, nemcsak a kockázati csoportoknál [10].

Magyarországon az összes beküldött mintából végzett PCR vizsgálatok aránya: 2022-ben 13% (0–100% az egyes mycobacteriologiai laboratóriumokban), OKPI: 2022: 22%, 2023: 40%, tuberkulózis diagnózissal bejelentett pácienseknél a PCR arány: 48% [2].

WRD pozitivitási arány világviszonylatban: 17%, Európa: 18%, OKPI: 12%. Az alacsony pozitivitási arány háttérben az esetfelderítés pontatlansága állhat [6, 10].

Az utóbbi években a mikobakteriológiai diagnosztika szerepe jelentősen felértéklődött.

A 2020–2021-es években zajló COVID járvány idején a Mycobacteriologiai laboratóriumokba beérkező vizsgálati minták száma csökkent az előző évekhez képest, 2022 óta azonban ismét mintaszám-emelkedés tapasztalható [2].

**NTM fertőzések**

A hazai surveillance adatok alapján emelkedett az NTM fertőzések száma is, ez összhangban van a nemzetközi adatokkal. Ennek okaként szerepelhet, hogy az NTM fertőzésekre hajlamosító tényezők, illetve alapbetegségek gyakoribbá váltak (immunhiányos állapotok, biológiai terápia, transzplantált betegek, cystás fibrosis), másrészt pedig érzékenyebb és pontosabb diagnosztikai eljárások váltak elérhetővé [2].

Az NTM fertőzések diagnózisa klinikai, radiológiai és mikrobiológiai kritériumokon alapul. Tekintettel arra, hogy az NTM fajok környezetben is előfordulnak, ismételt tenyésztéses vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy kontamináció, kolonizáció vagy fertőzés áll fenn [11].

Az egészségügyi szakmai irányelv előző kiadásában nem szerepeltek ajánlások az NTM fertőzések mycobacteriológiai diagnosztikájára vonatkozóan.

A mikobakteriológiai laboratóriumi hálózatban a tuberkulózis és atípusos Mycobacteriumok által okozott fertőzések laboratóriumi körjelzése során a minták több mint felét a Nemzeti Mycobacteriológiai Referencia Laboratórium (NMRL) dolgozza fel [2]. (leírás, kompetenciák a XI. MELLÉKLET a „A mycobacteriológiai laboratóriumok feladatai és felelősségei” 10. számú táblázatban található). Felhasználói célcsoport

Klinikai és járványügyi mikrobiológiai laboratóriumok mycobacteriológiai részlegei.

Önálló mycobacteriológiai laboratóriumok.

A Nemzeti Mycobacteriológiai Referencia Laboratórium.

Az egészségügyi szakmai irányelv célja az egységes hazai mycobacteriológiai (tuberkulózis és NTM fertőzések) diagnosztikai gyakorlat kialakítása, figyelembe véve a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi (WHO, ECDC, ERLTB-Net, STOP-TB) szervezetek ajánlásait és az érvényben lévő hazai rendelkezéseket.

A jelenlegi egészségügyi szakmai irányelv ajánlásainak alkalmazásával elérhető eredmények:

- A bakteriológiai igazoltság arányának növelése (WHO ajánlott érték: 75%)
- Mikrobiológiai eredmény biztosítása a minél előbbi célzott terápia megindításához, a WHO által javasolt molekuláris gyorsdiagnosztikai eljárások alkalmazása, a mintából végzett PCR vizsgálat *M. tuberculosis* DNS és RIF és INH rezisztenciára utaló mutációk kimutatására, majd SLID szerekekkel szembeni rezisztenciára utaló mutációk jelenlétének vizsgálata.
- A multirezisztens Mycobacterium törzsek terjedésének megakadályozása (surveillance-adatokkal mérhető).
- Epidemiológiai adatok nyérése a multirezisztens (MDR és XDR) Mycobacterium törzsek terjedésével kapcsolatban (surveillance-adatokkal mérhető).
- NTM fertőzések pontos mikrobiológiai diagnosztikája.

**2. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel****Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:**

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

<b>Azonosító:</b>	000773
<b>Cím:</b>	EMMI. Egészségügyi Államtitkárság. Egészségügyi Szakmai Kollégium. Egészségügyi szakmai irányelv - A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról. érvényes 2018–2021 február
<b>Nyomtatott verzió:</b>	Egészségügyi Közlöny, 2018. év, 4. szám
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Index">https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Index</a>

**Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:**

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

<b>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</b>	WHO
<b>Cím:</b>	Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening 2022 update
<b>Megjelenés adatai:</b>	2022.
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://www.who.int/publications/i/item/9789240061507">https://www.who.int/publications/i/item/9789240061507</a>

<b>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</b>	WHO
<b>Cím:</b>	Operational handbook on tuberculosis Module 3: Diagnosis
<b>Megjelenés adatai:</b>	2021 update
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589">https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589</a>
<b>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</b>	WHO
<b>Cím:</b>	Consolidated guidelines on tuberculosis Module 3: Diagnosis
<b>Megjelenés adatai:</b>	Rapid diagnostics for tuberculosis detection
<b>Elérhetőség:</b>	2021 update <a href="https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415">https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415</a>
<b>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</b>	WHO
<b>Cím:</b>	Implementing the End TB Strategy: The Essentials 2022
<b>Megjelenés adatai:</b>	2022
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093">https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093</a>
<b>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</b>	WHO
<b>Cím:</b>	WHO Standard Universal access to rapid tuberculosis diagnosis
<b>Megjelenés adatai:</b>	2023
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://www.who.int/publications/i/item/9789240071315">https://www.who.int/publications/i/item/9789240071315</a>
<b>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</b>	WHO
<b>Cím:</b>	WHO eTB Guidelines
<b>Megjelenés adatai:</b>	2023
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://tbksp.org/en/recommendation/page-1">https://tbksp.org/en/recommendation/page-1</a>
<b>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</b>	ECDC
<b>Cím:</b>	ECDC Technical Report Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union Updated 2022
<b>Megjelenés adatai:</b>	2023
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/handbook-tuberculosis-laboratory-diagnostic-methods-european-union-updated-2023">https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/handbook-tuberculosis-laboratory-diagnostic-methods-european-union-updated-2023</a>

#### Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában megjelenés alatt álló hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002206
Cím:	A tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, kezeléséről

## VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A mycobacteriologiai laboratóriumokban használt módszerek:

- direkt molekuláris módszer - PCR
  - a *Mycobacterium tuberculosis complex* DNS és rezisztenciagének kimutatására, közvetlenül a mintából
  - NTM DNS kimutatása
- Ziehl-Neelsen szerint festett kenet mikroszkópos vizsgálata, a saválló pálcák kimutatására
- tenyésztés folyékony (MGIT) és szilárd (Löwenstein-Jensen) táptalajon
  - azonosítás, rezisztencia meghatározása tenyésztésen alapuló, fenotípusos és molekuláris módszerekkel.

#### Ajánlás1

**A tuberkulózis (TB) gyanú felmerülésekor a fertőzés lokalizációjának megfelelően kell mintát küldeni a laboratóriumba, a klinikai diagnózis bakteriológiai igazolása céljából. (A)** [7, 12, 13, 14]

A tuberkulózis pozitív diagnózisa a kóroktanilag releváns kórokozó, a *Mycobacterium tuberculosis* („Koch-féle bacillus”, „BK”) mikrobiológiai igazolásával történik. Tehát, kórisme során, mind egy már ismert TB folyamat követése, mind egy de novo TB klinikai vagy epidemiológiai gyanúja esetén a mikrobiológiai vizsgálat kötelező. Bakteriológiai megerősítés

hiányában nem adható ki szakmai és adminisztratív szempontból helytálló, végleges TB diagnózis. Mindazonáltal, sem egy elhúzódozó, sem egy negatív eredményű, sem egy eredménytelen mikrobiológiai eljárás nem zárja ki egy aktív TB folyamat létét. Egy pozitív mikrobiológiai eredmény megérkezéséig a TB-gyanús eset ellátása – további vizsgálatok, ex juvantibus kezelés, közegészségügyi intézkedések, adminisztratív lépések – a páciens kezelőorvosára, mint az esetet menedzselő szakemberre tartozik. A mikrobiológiai diagnózis értékelésében, az eset megítélésében, a kórfejlődés követésében a klinikus orvos és a mikrobiológus orvos egymásra támaszkodnak, egymás számára kölcsönösen konziliáriusok.

#### **Ajánlás2**

**Az aktív tuberkulózis bakteriológiai igazolására direkt diagnosztikai eljárásokat ajánlott alkalmazni, amelyek a fertőzés lokalizációjának megfelelő mintából mutatják ki a kórokozót vagy annak DNS-ét. (A)** [7, 12, 13, 14]

A mikrobiológiai kórisme-folyamat a páciensből származó kórosnak tekintett vagy gyanított anyagok, váladékok felhasználásával történik, amelyeket fejlett laboratóriumi eljárásoknak vetnek alá. Ezek direkt (közvetlen) műveletek, amelyek magát a kórokozó mikroorganizmust, és annak tulajdonságait mérik és azonosítják. Az egyes mikrobiológiai-mycobacteriologiai laboratóriumok különböznek felszereltségük és személyzetük szakmai kompetenciájának viszonylatában, ezért eltérő szakmai besorolási szinteken vannak és különféle, jól rögzített és ismert standardok szerint dolgoznak. A mikrobiológiai vizsgálati folyamatok komplexitásától, mennyiségétől és egyéb sajátosságaitól függően a teljesítendő diagnosztikai feladatok is eloszlanak az egyes laboratóriumok között, ezért a kompetenciaszintet meghaladó vizsgálandó anyagokat (mintákat), eseteket az első sorban fogadó laboratórium magasabb szintre referálja.

#### **Ajánlás3**

**Klinikai döntésnél figyelembe kell venni, hogy az IGRA vizsgálat nem megfelelő az aktív tuberkulózis (TB) diagnózis felállításához, mivel nem tesz különbséget az aktív és a látens fertőzés között. (A)** [7, 12, 13, 14]

Szem előtt tartandó, hogy a közvetett (indirekt) eljárások, amelyek a szervezet és a kórokozó kölcsönhatását követik (pl. IGRA), nem alkalmasak, és ezért nem használandók aktív TB folyamatok paraklinikai kórisméjére.

#### **Ajánlás4**

**A mintavétel ellenőrzött módon kell történnjen, megfelelő, steril, jól záródó mintavételi tartályba, majd csomagolás, szállítás az érvényes szabályok betartásával. (B)** [12, 13, 15, 16, 17]

A minták a páciensekből származó, a TB folyamat kórokozóját klinikai alapon gyaníthatóan tartalmazó anyagok. Annak érdekében, hogy minta gyanánt a laboratóriumba a mikrobiológiai kórisme szempontjából a legjobb minőségű, szükséges mennyiségű és megfelelő közegészségtani biztonságú anyag jusson, a mintavételnek ellenőrzött módon kell történnie, orvosi, adminisztratív stb. szempontból egyaránt.

A potenciálisan MTBC-t tartalmazó mintákat a B kategóriájú fertőző ágensekre vonatkozó csomagolási és szállítási feltételeknek megfelelően kell a vizsgálatot végző laboratóriumba eljuttatni. Az előírások szerint hármas csomagolás (P650 előírásoknak megfelelően) szükséges, tárolás 2–8 °C-n, szállítás hűtőládában, elkerülendő a minta túlmelegedését és vagy a fagypontra alatti hőmérsékletre való lehűlését.

Elsődleges mintavételi tartály steril, csavaros fedelű, szivárgásmentes 50 ml-es cső, szorosan bezárva, felcímkézve vagy feliratozva (nem a kupak) a beteg azonosító adataival (név, TAJ szám) mintavétel időpontjával. A másodlagos csomagolás szivárgásmentes műanyag doboz vagy simítózáras tasak, amelyben elegendő nedvszívó kendő van, arra az esetre, ha a tartály eltörne. Végül pedig a külső védő csomagolás, amelyen fel kell tüntetni, hogy „B” kategóriájú biológiai mintát tartalmaz. A külső csomagoláson kell szerepeljenek a laboratórium és a beküldő adatai. A csomaghoz társítva kell szállítani a megfelelő módon kitöltött vizsgálatkérő lapokat minden egyes mintára vonatkozóan, ezen kívül pedig egy szállítólevelet, amelyen minták azonosítója szerepel, amit átvételkor ellenőriznie és alá kell írnia a laboratóriumi dolgozónak, ezzel igazolva, hogy a szállítás megtörtént és a minta beérkezett a laboratóriumba.

Két típusú vizsgálatkérő lap van forgalomban: minták, illetve törzsek beküldésére (letölthető az OKPI honlapról, pdf formátum, elektronikusan kitölthető). A vizsgálatkérő lap NEM érintkezhet a mintavételi csővel, a mintát és a vizsgálatkérő lapot külön kell csomagolni, kötelező a csövek megfelelő, precíz feliratozása.

### Ajánlás5

**Tüdőtuberkulózis gyanúja esetén légúti minták (köpet, BAL) vizsgálata szükséges. Köpet esetén két mintából álló sorozat javasolt egy vizsgálatra. A mintákat egymást követően, 1 héten belül külön napokon kell venni. Extrapulmonális formák esetén a fertőzés lokalizációjának megfelelően kell történnjen a mintavétel. (A) [7, 12, 13, 14]**

A mycobacteriológiai diagnosztikában korszerű és érzékeny módszerek állnak rendelkezésre, ezek hatékonysága nem a mintaszám növelésével, hanem az ellenőrzött módon vett, jó minőségű minta beküldésével biztosítható. Tüdőtuberkulózis gyanúja esetén mély légúti mintákat (köpet, BAL) kell mikrobiológiai vizsgálatra küldeni, 2 mintából álló sorozat javasolt. A minták minőségét célszerű beküldés előtt ellenőrizni, a nem megfelelő minőségű minták feldolgozásra nem alkalmasak: nyál, gyűjtött köpet, ezekből nem állítható fel pontos és megbízható mikrobiológiai diagnózis.

### Ajánlás6

**A laboratóriumba érkezéskor kötelező a minta azonosítása (milyen típusú a minta), ellenőrzés, hogy a tartályon és a vizsgálatkérő lapon egyeznek az adatok. A laboratóriumnak biztosítani kell a minta azonosíthatóságát (pl. belső sorszám alapján) és követhetőségét végig a feldolgozás során. A mintavételi tartályok kibontása csak biológiai biztonsági fülkében történhet. (A) [7, 12]**

A minta vétele, tárolása, jelölése, csomagolása, megőrzése, szállítása, átadása, ellenőrzése, átvétele, folyamatba állítása, feldolgozása, mérése, követése, eredményének észlelése, értékelése, kiadása pontos szakmai, technikai és adminisztratív körülmények és feltételek között valósulnak meg, ellenkező esetben a megbízhatóság, a mikrobiológiai kórisme, a környezetbiztonság sérülhet.

A mikrobiológiai kórisme fázisainak dokumentálnak, követhetőnek és ellenőrizhetőnek kell lenniük, valós időben és visszamenőleg egyaránt, ezért minden részfolyamatának minőségbiztosítási és MINŐSÉG-ELLENŐRZÉSI rendszerekben kell működni. A mintát tartalmazó recipiens átvételekor a laboratórium személyzete ellenőrzi a dokumentációt és a minta létét, állapotát, körülményeit. Az átadás - átvétel aláírások (informatizált nyilvántartó rendszer esetében elektronikusan szignó) ellenében történik. Minden minta átvételét egy átvételi nyilvántartóban rögzítik a dátum szerint és beérkezési sorrendben, abból folyószámot kap, és ez a folyószám a mintát és annak minden osztását végigkíséri az összes munkameneten, eljáráson, a mikrobiológiai diagnózis kiadásáig. Megjegyzendő, hogy egy, laboratóriumi eljárás során használt készülék által kijelzett mérési eredmény nem tekinthető sem leletnek, sem kórismének, és hasonlóképpen, egy leolvasásos, kiértékeléses (mikroszkópia, baktériumtenyésztés) lelet sem azonos a mikrobiológiai diagnózissal. Mindezek az adatok, amelyek a feldolgozott mintával kapcsolatosan a laboratóriumi eljárások során halmozódnak fel, mikrobiológiai differenciáldiagnosztikai elemzés tárgyát képezik. A végleges mikrobiológiai diagnózisnak klinikailag értelmezhetőnek és hasznosíthatónak kell lennie, ezt az erre képezített és ezért erre jogosuló személy bocsátja ki („validálás”), az alkalmazott laboratóriumi eljárásokkal kapott mérési eredmények („results”), leletek („findings”), a klinikustól kapott információk egybevetésével és a saját szakmai kompetenciájának az alapján. A kifejezett fertőzésveszély és a potenciálisan jelenlevő kórokozó ellenálló képessége és fertőzőképessége miatt a mintát tartalmazó recipiens felnyitása és a biológiai anyag kezelése csak biztonsági fülkében történhet, megfelelő védőöltözék használatával.

### Ajánlás7

**Tuberkulózis klinikai jeleit és tüneteit mutató személy indító mycobacteriológiai vizsgálatát a klinikai mintán közvetlenül alkalmazott, direkt nukleinsav amplifikációs módszerrel (DNAM) – közismert néven PCR módszerrel – ajánlott megalapozni. A mintautat úgy kell szervezni, hogy a DNAM vizsgálat lehetőleg az antituberkulotikus terápia indítása előtt megtörténjen. A WHO által általánosan ajánlott kereskedelmi forgalmú PCR tesztek egyes antituberculoikumok tipikus rezisztencia mutációinak meglétét vagy hiányát is detektálják, amennyiben a vizsgált mintában ehhez elegendő mennyiségben van jelen MTBC baktérium. Egyéb CE-IVD minősítésű MTBC DNAM teszt is alkalmazható, amennyiben analitikai teljesítménye eléri bármelyik WHO által indító mycobacteriológiai vizsgálatra ajánlott PCR teszt analitikai teljesítményét (ideértve a rezisztencia mutációk kimutatását is). (A) [6, 7, 8, 9, 13, 14, 18–21]**

Az alább felsorolt közvetlen evidenciák hiányában is, a fent említett kereskedelmi forgalmú tesztek a gyártói utasításban feltüntetett mintatípusok indító mycobacteriológiai vizsgálatára alkalmazhatók.

WHO által indító mycobacteriológiai vizsgálatra ajánlott kereskedelmi forgalmú DNAM tesztek:

- Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra
- TrueNat MTB, TrueNat MTB Plus, TrueNat MTB/RIF

- közepes komplexitású, automatizálható nukleinsavfeltáráshoz kapcsolódó DNAM tesztek
  - Abbott RealTime MTB
  - BD MAX™ MDR-TB
  - Hain FluoroType® MTBDR
  - Roche cobas® MTB
- egyéb
- TB-LAMP (loop mediated isothermal amplification)
  - LF-LAM (lateral flow, vizelet lipo-arabinomannán antigén detektálás)

#### **Közvetlen evidenciákon alapuló ajánlások:**

##### **Ajánlás7.1.**

**Tüdő TB klinikai jeleit és tüneteit mutató felnőttek köpet mintájában XPert MTB/RIF vizsgálatot indító mycobacteriológiai vizsgálat céljából ajánlott elvégezni. (A)**

*(erős ajánlás, a köpet minta esetén erős bizonyítékokkal, a teljes betegellátás folyamat egészségnyeresége szintjén elfogadható bizonyítékokkal)*

##### **Ajánlás7.2.**

**Tüdő TB klinikai jeleit és tüneteit mutató felnőttek köpetmintájában XPert MTB/RIF Ultra vizsgálatot indító mycobacteriológiai vizsgálat céljából akkor is ajánlott elvégezni, ha régmúltban (>5 év korábban) TB-kezelésben részesült, de az elmúlt 5 évben a jelenlegi tünetek kezdete előtti időszak anamnézisében nem azonosítható TB-megbetegedés. (A)**

*(erős ajánlás, a köpetminta esetén erős bizonyítékokkal)*

##### **Ajánlás7.3.**

**Tüdő TB klinikai jeleit és tüneteit mutató gyermekektől származó köpet, gyomormosó folyadék, orrgarat aspirátum vagy széklet mintákban XPert MTB/RIF vizsgálatot indító mycobacteriológiai vizsgálat céljából ajánlott elvégezni. (B)**

*(erős ajánlás, köpetminta esetén elfogadható bizonyítékokkal, míg gyomormosó folyadék, orrgarat aspirátum vagy széklet esetén gyenge bizonyítékokkal)*

##### **Ajánlás7.4.**

**Tüdő TB klinikai jeleit és tüneteit mutató gyermekektől származó köpet vagy orrgarat aspirátum mintákban XPert MTB/RIF Ultra vizsgálatot indító mycobacteriológiai vizsgálat céljából ajánlott elvégezni. (B)**

*(erős ajánlás, köpet minta esetén gyenge bizonyítékokkal, míg orrgarat aspirátum esetén alig megbízható bizonyítékokkal)*

##### **Ajánlás7.5.**

**Tüdő TB klinikai jeleit és tüneteit mutató olyan felnőttek köpet mintájában, akiknél az elmúlt 5 év alatt fejeződött be a sikeres antituberkulotikus kezelés, XPert MTB/RIF Ultra vizsgálatot indító mycobacteriológiai vizsgálat céljából kezelőorvos mérlegelése alapján el lehet végezni. (C)**

*(feltételes ajánlás, a köpet minta esetén gyenge bizonyítékokkal)*

##### **Ajánlás7.6.**

**TB meningitis (*menigitis tuberculosis*) klinikai jeleit és tüneteit mutató gyermektől vagy felnőttől agy-gerincvelői folyadék (likvor) mintában XPert MTB/RIF vagy XPert MTB/RIF Ultra vizsgálatot indító mycobacteriológiai vizsgálat céljából ajánlott elvégezni. (B)**

*(erős ajánlás, gyenge bizonyítékokkal)*

##### **Ajánlás7.7.**

**TB meningitis (*menigitis tuberculosis*) vagy disszeminált TB klinikai jeleit és tüneteit mutató gyermekek vagy felnőttek vér mintájában XPert MTB/RIF vizsgálatot indító mycobacteriológiai vizsgálat céljából kezelőorvos mérlegelése alapján el lehet végezni. (C)**

*(feltételes ajánlás, alig megbízható bizonyítékokkal)*



**Ajánlás7.8.**

**Extrapulmonalis TB (EPTB) klinikai jeleit és tüneteit mutató felnőttektől vagy gyermekektől származó, a feltételezett infekció lokalizációjának megfelelő nyirokcsomó aspirátum vagy nyirokcsomó biopszia vagy pleuralis folyadék, peritonealis folyadék, pericardialis folyadék vagy synovialis folyadék vagy vizelet mintában XPert MTB/RIF vizsgálatot indító mycobacteriológiai vizsgálat céljából kezelőorvos mérlegelése alapján el lehet végezni. (C)**

*(feltételes ajánlás, pleurális folyadék minta esetén elfogadható bizonyítékokkal, míg az egyéb felsorolt minták esetén gyenge bizonyítékokkal. XPert MTB/RIF Ultra alkalmazása esetén a nyirokcsomó aspirátum vagy nyirokcsomó biopszia mintákra van közvetlen bizonyítéka, mely szintén gyenge szintű)*

**Ajánlás7.9.**

**Extrapulmonalis TB (EPTB) klinikai jeleit és tüneteit mutató felnőttek vagy gyermekek megfelelő mintáján az XPert MTB/RIF vagy XPert MTB/RIF Ultra vizsgálat hatékonyabban detektálja a rifampicin rezisztenciát, mint az alacsony sikerességű tenyésztésen alapuló fenotípusos vizsgálat. (B)**

*(erős ajánlás, XPert MTB/RIF esetén erős bizonyítékokkal, XPert MTB/RIF Ultra esetén gyenge bizonyítékokkal)*

**Ajánlás7.10.**

**Tüdő TB klinikai jeleit és tüneteit mutató felnőttek és gyermekek köpet mintájában Truenat MTB vagy Truenat MTB Plus alkalmazható indító mycobacteriológiai vizsgálat céljára, pozitív eredmény esetén TrueNat MTB/RIF vizsgálattal kiegészítve. (B)**

*(feltételes ajánlás, elfogadható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás7.11.**

**Tüdő TB klinikai jeleit és tüneteit mutató felnőttek és gyermekek légúti mintájában Abbott RealTime MTB vagy BD MAX™ MDR-TB vagy Hain FluoroType® MTBDR vagy Roche cobas® MTB alkalmazható indító mycobacteriológiai vizsgálat céljára. Ezen rendszerek előnye, hogy a rifampicin mellett további antituberkulotikum rezisztenciát is vizsgálnak. (C)**

*(feltételes ajánlás, elfogadható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás7.12.**

**TB-LAMP módszer a mikroszkópos vizsgálatnál hatékonyabb, de rifampicin vagy egyéb rezisztenciát nem detektál és csak egyértelműen tüdő TB jeleit mutató felnőttek esetében alkalmazható és akkor is inkább követéses, mint indító mycobacteriológiai vizsgálatra. (D)**

*(feltételes ajánlás, alig megbízható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás7.13.**

**HIV-pozitív személyek vizsgálata vizelet laterál-flow lipoarabinomannán (LF-LAM) módszerrel.**

- **hospitalizációt igénylő állapotban tüdő- és/vagy extrapulmonalis TB klinikai jeleit és tüneteit mutató vagy előrehaladott fertőzéstől szenvedő vagy súlyosan beteg vagy <200 CD4/mm<sup>3</sup> T-sejt számmal rendelkező HIV-pozitív személyek esetében ajánlott. (B)**

*(erős ajánlás, elfogadható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás7.14.**

**HIV-pozitív személyek vizsgálata vizelet laterál-flow lipoarabinomannán (LF-LAM) módszerrel.**

- **járóbeteg státuszban csak tüdő- és/vagy extrapulmonalis TB klinikai jeleit és tüneteit mutató, vagy súlyosan beteg vagy <100 CD4/mm<sup>3</sup> T-sejt számmal rendelkező HIV-pozitív személyek esetében ajánlható. (C)**

*(feltételes ajánlás, gyenge bizonyítékokkal)*



## Indító mycobacteriológiai vizsgálatban DNAM teszt ismételése

### Ajánlás7.15.

**Tüdő tuberkulózis klinikai jeleit és tüneteit mutató felnőtt indító mycobacteriológiai vizsgálatához 1 héten belül 2 különböző napon vett köpetminta szükséges. Az 1. köpetminta DNAM negativitása esetén a 2. mintából is szükséges DNAM típusú vizsgálatot végezni. (A)**

*(erős ajánlás, elfogadható bizonyítékokkal)*

### Ajánlás7.16.

**Tüdő TB klinikai jeleit és tüneteit mutató gyermekektől származó köpet, gyomormosó folyadék, orrgarat aspirátum vagy széklet mintákban indító mycobacteriológiai DNAM vizsgálat negatív eredménye esetén a WHO javaslata alapján akkor javasolható másik mintából is DNAM típusú teszt elvégzése, ha az eset epidemiológiai és klinikai paraméterei alapján már az első tesztből is >5%-ra (pretest probability >5%) becsültünk volna pozitív eredményt. (D)**

*(feltételes ajánlás, köpet minta esetén gyenge bizonyítékokkal, míg gyomormosó folyadék, orrgarat aspirátum vagy széklet esetén alig megbízható bizonyítékokkal)*

A WHO által ajánlott gyors molekuláris diagnosztikai eljárások (WRD) elengedhetetlenek a tuberkulózis (TB) kezdeti aluldiagnosztizáltságának megszüntetéséhez.

A WHO standardok célja

- javítani a gyors molekuláris diagnosztika elérhetőségét a TB-gyanú esetén,
- bakteriológiai igazoltság arányát növelni,
- rezisztens TB-t igazolni,
- a bakteriológiai kórisme felállításához szükséges időt lerövidíteni.

A tuberkulózis gyors diagnózisát biztosító molekuláris vizsgálatok (WRD) általános elérhetősége több lépésben valósítható meg:

1. A tuberkulózis gyanús esetek azonosítása
  - a) a kockázati csoportokba tartozó személyek rendszeres szűrése
  - b) mellkasröntgen alkalmazása tuberkulózis szűrésre
2. A molekuláris vizsgálatok elérhetőségének javítása
  - a) naprakész diagnosztikai algoritmusok
  - b) eljárások elérhetőségének biztosítása az elsődleges egészségügyi ellátásban
  - c) minden esetben legyen elérhető a vizsgálat
  - d) tesztelési kapacitás az igényeknek megfelelően
3. Tesztelés
  - a) minden tuberkulózisra gyanús esetben végezzenek WRD molekuláris tesztet
  - b) érzékenységi vizsgálatok minden esetben
  - c) a vizsgálatok minőségének biztosítása és követése (hiba 5% alatt)
4. A kórisme felállítása
  - a) minden tüdőtuberkulózisos betegnek legyen molekuláris vizsgálati eredménye
  - b) követni a pozitívítási arányt
  - c) leletátfordulási idő
    - i. mintavételtől számítva 48 órán belül legalább az esetek 80%-ában (attól függően, hogy a laboratórium milyen távolságra van a mintavételi helytől)
    - ii. a laboratóriumba érkezést követően 24 órán belül

WRD nem foglalja magába a kenet vizsgálatát, mint kezdeti TB diagnosztikai eljárást, de a Ziehl-Neelsen szerint festett kenet mikroszkópos vizsgálatát használják a követésre, hogy a baktériumok ürülésének mértékét lehessen meghatározni.

Az Xpert MTB/RIF teszt egy teljesen automatizált, szemikvantitatív, real-time PCR módszer, amely a *Mycobacterium tuberculosis* complexbe tartozó fajok és azok rpoB génjének direkt kimutatására szolgál. Az rpoB gén mutációja rifampicin rezisztenciára utalhat.

A FluoroType MTB és MTBDR közepes komplexitású, nukleinsav amplifikáción alapuló eljárások, és WHO ajánlással rendelkeznek a TB kezdeti diagnosztikájára. Közvetlenül a mintából történik az MTBC vagy MTBC és RIF valamint INH

rezisztencia meghatározás. A WHO feltételes ajánlása szerint tüdő TB jeleivel és tüneteivel rendelkező pácienseknél lehet alkalmazni a közepes komplexitású NAAT eljárásokat a tüdő TB, valamint a RIF és INH rezisztencia meghatározására, inkább, mint a tenyésztést és a fenotípusos rezisztencia meghatározást. Az eljárás nem váltja ki a hagyományos tenyésztést és rezisztencia vizsgálatot, viszont a kezdeti diagnózis során gyors eredményt ad. Az említett ajánlás több pácienscsoportra is vonatkozik. Használható felnőtteknél TB diagnosztikára, légúti mintákból, TB-re utaló tünetek megléte esetén, HIV-fertőzött egyéneknél, viszont a kenet negatív mintáknál figyelembe kell venni azt, hogy csak az MTBC kimutatásra használható, RIF és INH rezisztencia meghatározásra nem. Gyermeknél szem előtt kell tartani, hogy az értékelhetetlen eredmények valószínűsége magasabb, mert a gyermekeknél kisebb mennyiségben ürül a kórokozó. Következésképpen megállapítható, hogy a FluoroType MTB és MTBDR megfelelő a TB diagnosztikára, megbízható eredményekkel, ha összehasonlítjuk a tenyésztéssel és a pDST eredményekkel. A detekciós küszöb a FluoroType MTB-re 15 CFU/ml, a FluoroType MTBDR-re pedig 20 CFU/ml.

A DNAM legfontosabb előnye, hogy 2 órán belül elvégezhető, ezért a kezelőorvos részéről elvárható, hogy az eredmények még a mintafeldolgozás napján, de legkésőbb 24 órán belül visszajelzésre kerüljenek.

MTBC PCR negatív, de mikroszkópos vizsgálattal pozitívnak bizonyuló mintából csak akkor javasolt a DNAM direkt CM (GenoType – LPA módszerrel) elvégzése, ha olyan betegről van szó, akinél NTM kóroktani szerepe vetődik fel (pl. HIV-fertőzött, transzplantált beteg, cysticus fibrosis).

Akár negatív, akár pozitív a mikroszkópos vizsgálat eredménye a DNAM – (PCR) vizsgálat elvégzendő, mivel érzékenysége és fajlagossága sokkal magasabb, mint a mikroszkópos vizsgálaté.

A direkt nukleinsav-amplifikációs vizsgálatra kerülő mintákból – függetlenül az eredménytől – a mikroszkópos és tenyésztéses vizsgálatokat is el kell végezni.

### Ajánlás8

**A mintautat úgy szükséges szervezni, hogy a TB bakteriológiai igazolása (pozitív NAAT vagy tenyésztési eredmény) után a rezisztencia viszonyok további tisztázására ajánlott molekuláris vizsgálatok (WRD) elvégzése megtörténhessen. A genotípusosan érzékenynek azonosított törzsek esetén a tenyésztésen alapuló fenotípusos rezisztencia vizsgálatot is el kell végezni. Abban az esetben, ha a rezisztencia csak valószínűsíthető, de nem igazolható (pl. nincs vad típusú gén jelen) szintén szükséges a tenyésztésen alapuló fenotípusos érzékenységi vizsgálat is. (C) [6, 7, 8, 9, 13, 14, 18–20]**

**WHO által ajánlott gyorsdiagnosztikai tesztek (WRD) – konfirmált TB-diagnózis után**

- **LPA** (FL, SL)
  - **GenoType MTBDRplus, Bruker/Hain Lifescience**
  - NTM+MDRTB Detection Kit, *NIPRO Corporation*
  - GenoType MTBDRsl (FQ és a SLID szembeni rezisztencia)
- alacsony komplexitású automatizált **NAAT**
  - az INH, az FQ-k, az ETH és az AMK rezisztencia kimutatására (az első ebben az osztályban: **Xpert MTB/XDR**)
- magas komplexitású reverz hibridizációs NAAT a PZA-rezisztencia kimutatására
  - Genoscholar PZA-TB II (*NIPRO Corporation*)

### FL-LPA

#### Ajánlás8.1

**Pozitív, köpetből saválló pálcát kimutató kenet-eredményt vagy MTBC pozitív tenyésztési eredményt követően, rifampicin- és izoniazid-rezisztencia indító diagnózisa végett – fenotípusos érzékenységi vizsgálat helyett – lehet kereskedelmi forgalomban levő, molekuláris LPA vizsgálatot végezni. (B)**

*(feltételes ajánlás, elfogadható bizonyítékokkal)*

### SL-LPA

#### Ajánlás8.2

**Igazolt MDR/RR-TB esetében a fluorokinolon 2-rezisztencia indító diagnózisára – fenotípusos érzékenységi vizsgálat helyett – lehet használni SL-LPA eljárást. (B)**

*(feltételes ajánlás, elfogadható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás8.3**

**Igazolt MDR/RR-TB esetében a SLID-rezisztencia indító diagnózisára – fenotípusos érzékenységi vizsgálat helyett – lehet használni SL-LPA eljárást. (B)**

*(feltételes ajánlás, elfogadható bizonyítékokkal)*

**ALACSONY KOMPLEXITÁSÚ AUTOMATIZÁLT NAAT (Xpert XDR)****Ajánlás8.4**

**Bakteriológiailag igazolt pulmonális TB esetében izoniazid és fluorokinolon rezisztencia indító diagnózisára – fenotípusos érzékenységi vizsgálat helyett – köpetmintára lehet használni alacsony komplexitású automata NAAT eljárást. (B)**

*(feltételes ajánlás, elfogadható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás8.5**

**Bakteriológiailag igazolt rifampicin-rezisztens pulmonális TB esetében az ethionamid-rezisztencia indító diagnózisára – a DNS *inhA* promoter szekvenálási vizsgálata helyett – köpetmintára lehet használni alacsony komplexitású automata NAAT eljárást. (D)**

*(feltételes ajánlás, alig megbízható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás8.6**

**Bakteriológiailag igazolt rifampicin-rezisztens pulmonális TB esetében az amikacin-rezisztencia indító diagnózisára – fenotípusos érzékenységi vizsgálat helyett – köpetmintára lehet használni alacsony komplexitású automata NAAT eljárást. (C)**

*(feltételes ajánlás, gyenge bizonyítékokkal)*

**Ajánlás8.7**

**Bakteriológiailag igazolt tüdő-TB-s személyeknél izoniazid és fluorokinolon rezisztencia indító kimutatására alacsony komplexitású automatizált NAAT vizsgálatokat lehet használni, köpetből, semmint tenyésztést és fenotípusos érzékenységi vizsgálatot. (B)**

*(feltételes ajánlás, elfogadható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás8.8**

**Bakteriológiailag igazolt rifampicin-rezisztens tüdő-TB-s személyeknél etionamid rezisztencia indító kimutatására alacsony komplexitású automatizált NAAT vizsgálatokat lehet használni, köpetből, inkább, mint *inhA* promoter DNS szekvenálási vizsgálatot. (D)**

*(feltételes ajánlás, alig megbízható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás8.9**

**Bakteriológiailag igazolt rifampicin-rezisztens tüdő-TB-s személyeknél amikacin rezisztencia indító kimutatására alacsony komplexitású automatizált NAAT vizsgálatokat lehet használni, köpetből, inkább, mint tenyésztést és fenotípusos érzékenységi vizsgálatot. (C)**

*(feltételes ajánlás, gyenge bizonyítékokkal)*

**Magas komplexitású PZA rezisztencia meghatározás****Ajánlás8.10**

**Bakteriológiailag igazolt TB esetében a pyrazinamid-rezisztencia indító diagnózisára – fenotípusos érzékenységi vizsgálat helyett – MTBC tenyészetekből készített izolátumokra lehet használni magas komplexitású, reverz-hibridizáció alapú NAAT eljárást (D)**

*(feltételes ajánlás, alig megbízható bizonyítékokkal)*

**Ajánlás8.11**

**Bakteriológiailag igazolt TB-s személyeknél pirazinamid rezisztencia indító kimutatására magas komplexitású reverz hibridizációs alapú NAAT vizsgálatokat lehet használni, MCTB tenyészetekre, inkább, mint tenyésztést és fenotípusos érzékenységi vizsgálatot. (C)**

*(feltételes ajánlás, gyenge bizonyítékokkal)*

A kezdeti TB PCR diagnosztika pozitív eredménye esetén nem elegendő a RIF rezisztencia meghatározása. RIF érzékenység esetén az INH rezisztencia vizsgálata is szükséges. RIF rezisztencia esetén FQ érzékenységi vizsgálat elvégzése ajánlott.

Az Xpert XDR cartridge alkalmazásával egyidőben az INH, FQ és SLID szerekkel szembeni rezisztenciagének meghatározhatók.

2023 novemberében jelent meg a FluoroType XDR kit, ami az FQ, AMK rezisztencia meghatározása mellett az LZD rezisztencia azonosítását is lehetővé teszi, első IVD minősítésű tesztként biztosítja az LZD rezisztencia kimutatását.

Az eredmény kiadásánál nem fogalmazunk úgy, hogy egy adott törzs érzékeny vagy rezisztens, hanem azt jegyezzük meg, hogy rezisztenciára utaló mutációkat kimutattunk, vagy nem mutattunk ki. Az esetek döntő többségében a rezisztenciára vonatkozó eredmények egyeznek a későbbiekben tenyészetből végzett, genotípusos és fenotípusos rezisztencia meghatározás eredményeivel. Ritka esetben lehetnek eltérések az egyes genotípusos és fenotípusos eljárások eredményei között. Okokat és a jelenség magyarázatát magába foglaló táblázat a „XI. MELLÉKLET” fejezet 9. táblázatában található.

**Ajánlás9**

**A nem steril testtájrról származó, kontamináltak tekinthető vizsgálati anyagok esetében a tenyésztés előtt a minta előkezelését el kell végezni. (A) [7, 12, 13]**

A nem steril testtájrról származó, kontamináltak tekinthető vizsgálati anyagok esetében a tenyésztés előtt a mintát dekontaminálni kell, célszerűen N-acetil-L-cisztein-NaOH-val (NALC-NaOH) történő előkezelés formájában, a tenyészetek befertőződésének megakadályozása céljából. Ez az előkezelés a folyékony tenyésztési eljárások esetében is alkalmazható, ECDC, ERLTB-Net által ajánlott.

A mycobacteriumok generációs ideje meglehetősen hosszú (16–20 óra), ezért a nem steril testtájékokról származó minták (például köpet, vizelet, széklet) nem mycobacterialis, úgynevezett kontamináns baktériumai számottevően gyorsabb növekedési ütemüknek köszönhetően könnyen túlnőhetik az adott klinikai minta mycobacteriumait. A tenyészetek beszennyeződése miatti esetleges álnegatív eredmények elkerülése céljából a mycobacteriologiai laboratóriumok ezeket a klinikai mintákat úgynevezett dekontaminációs eljárásnak vetik alá. A dekontamináció steril testtájékról származó minták esetében (például liquor cerebrospinalis, pleuralis folyadék) nem szükséges. A dekontaminálás során alkalmazott vegyszerek a kontamináns baktériumok vagy gombák előlítésén kívül segítenek a gyakran erősen purulens minták homogenizálásában, valamint a centrifugálási lépések közbeiktatásával az esetlegesen jelenlévő mycobacteriumok koncentráálásában is. A dekontaminálás hatékonyságát befolyásolja az alkalmazott reagens toxicitása, expozíciós ideje, és a centrifugálási lépés során keletkező hő károsító hatása, ezért fontos a hűtést biztosító centrifugák használata. Mindezekről függően még a legenyhébbnek számító dekontaminálási módszer az N-acetyl-L-cisztein-NaOH (NALC-NaOH) is elpusztítja a minta mycobacterium tartalmának legalább 33%-át, ami jelentősen csökkentheti a különböző tenyésztési eljárások érzékenységét.

Tenyészetek szennyeződésének aránya: 4% körüli érték, ez alatt túl erélyes a dekontaminálás, magasabb érték esetén túl gyenge.

Éppen ezért fontos követni a tenyészetek beszennyeződésének arányát, havonta kimutatást végezni.

**Ajánlás10**

**Mycobacteriologiai diagnosztikára érkezett minta mikroszkópos vizsgálatát minden esetben el kell végezni. (A) [7, 12, 13]**

A direkt mikroszkópos vizsgálat a mycobacteriologiai vizsgálatok legolcsóbb, legegyszerűbben kivitelezhető és leggyorsabb módszere. Egyes laboratóriumokban (M1 kompetenciaszintű laborokban jellemzően) a minta dekontaminálás nélkül, közvetlenül kerül mikroszkópos vizsgálatra, az így készült keneteket direkt keneteknek, az így végzett vizsgálatokat direkt mikroszkópos vizsgálatnak nevezzük.

A gyakorlatban azonban az is a javasolt, amikor a minták dekontaminálásra kerülnek, és a mikroszkópos kenet nem közvetlenül a klinikai mintából, hanem a minta előkezelte, centrifugált üledékéből készül. Magasabb érzékenysége miatt a direkt módszerrel szemben ez a módszer választandó, azonban tudni kell, hogy a dekontaminálás során

felhasznált steril desztillált víz tartalmazhat előlt saválló környezeti baktériumokat, amelyek álpozitívá tehetik a kenetet, ezért ilyenkor szűrt, steril desztillált víz használata ajánlott.

A mikroszkópos vizsgálatok érzékenysége, specifitása:

A mikroszkópos vizsgálat legnagyobb hátránya, hogy nem kellően érzékeny és a negatív eredmény kiadásához minimum 100–300 látótér áttekintése szükséges, ami meglehetősen munkaigényes. A mikroszkópos vizsgálat érzékenysége az adott betegpopuláción belül függ a tuberkulózisban szenvedő betegek arányától, a vizsgált minta típusától (felső légúti vs. mély légúti), a mintagyűjtés minőségétől, a mycobacteriumok mintán belüli számától, az alkalmazott dekontaminálási és centrifugálási módszertől (cytocentrifugálás), a centrifuga minőségétől (legalább 3000 g) és mindössze 50–75%. Legalább 104 Mycobacterium/ml jelenléte szükséges ahhoz, hogy egy kenet teljes átvizsgálását követően néhány saválló pálcát találjunk.

A mikroszkóposan pozitív betegek tehát megkülönböztetett figyelmet igényelnek, hiszen az általuk ürített baktériummennyiség miatt ezek a betegek a legfertőzőbbek. Éppen azért, hogy az ilyen esetben szükséges izolációs lépések időben fogatosíthatók legyenek, a pozitív mikroszkópos vizsgálati eredményt (különös hangsúllyal a saválló pozitív eredményt) a laboratórium 24 órán belül vissza kell, hogy jelezze a vizsgálatkérő számára. Nem szabad elfeledkeznünk azonban arról a tényről sem, hogy a mikroszkópia nem képes különbséget tenni az élő és élettelen mycobacteriumok között. Így egy megfelelően kezelt és ellenőrzött beteg esetében a mikroszkópos vizsgálat negatívvá válást követő esetleges pozitivitása nem feltétlenül a klinikai romlás jele. Ugyancsak fontos szem előtt tartani azt a tény is, hogy a mikroszkópos vizsgálat nem tud különbséget tenni a *M. tuberculosis* complex és az NTM-ek között. Azaz a kenet pozitivitása atípusos Mycobacterium jelenlétének eredménye is lehet, amely nem biztos, hogy klinikai fontossággal bír. Mindezek miatt a mikroszkópos vizsgálat eredményét saválló baktérium pozitív vagy negatív megjelöléssel kell visszajelezni. Az előzőleg elvégzett molekuláris vizsgálat pozitív vagy negatív eredményével együtt értékelve már csak a fertőzőképesség megítélése a tét.

#### 1. táblázat: A mikroszkópos vizsgálatok értékelése [12 adaptálva]

Mikroszkópos vizsgálat értékelése	
lelet	Mikroszkópos vizsgálat (1000x nagyítás)
Negatív	0 saválló pálca/kenet
Pozitív 1–9	1–9 saválló pálca/100 látómező
Pozitív 1+	10–100 saválló pálca/100 látómező
Pozitív 2+	1–10 saválló pálca/1 látómező
Pozitív 3+	10+ saválló pálca/1 látómező

látómező (HPF: High Power Field, immerziós objektív látómező)

A mikroszkópos vizsgálat során 1 kenethossz (2 cm) vagy 100 látómező átnézése szükséges, 1000x nagyítást használva. Ha kevesebb, mint 10 saválló pálca látható 100 látómezőben, a saválló pálcák számát kell megadni. Az erősebben pozitív kenetek esetén elégséges 20–30 látómező átnézése.

Bár a kenet mikroszkópos vizsgálata nem szerepel az INDÍTÓ WRD módszerek között, ajánlott az elvégzése kezdeti diagnózis és követés esetén is, mert ugyan az eljárás alkalmazása nem biztosít bakteriológiai igazoltságot (azaz nem alkalmas az MTBC és NTM elkülönítésére), fontos a beteg fertőzőképességének felmérése szempontjából. A mikroszkópos vizsgálat készülhet a direkt mintából (előkezeletlen), azonban javasolt az előkezelt minta centrifugált üledékéből a kenet készítése, mert ily módon növelhető a módszer érzékenysége, tüdőtuberkulózis esetén 50–70%, gyermekekénél és HIV-fertőzötteknél 20%, detekciós küszöbe (LoD): 5000–10000 bacillus/ml. A mikroszkópos vizsgálat Ziehl-Neelsen (ZN) vagy auramin alapú fluoreszcinnel festett kenetből történik. Minden fluoreszcinnel mikroszkópos vizsgálat alapján felvetett, új tbc-s beteg esetében az eredményt javasolt megerősíteni ZN- festéssel. A saválló baktériumok mikroszkóppal történő kimutatása alapján előzetes eredmény adható ki (saválló baktérium pozitív vagy negatív), viszont a módszer nem alkalmas az MTBC és NTM elkülönítésére. A mikroszkópos vizsgálat nem helyettesíti a tenyésztést. A mikroszkópos vizsgálat eredményközlése a beérkezést követő munkanap végéig meg kell, hogy történjen.

### Ajánlás 11

#### **A mycobacteriologiai vizsgálatra érkezett minta tenyésztését párhuzamosan folyékony és szilárd táptalajon is el kell végezni. (A) [7, 12, 13]**

A mycobacteriologiai diagnosztikában alkalmazott klasszikus módszer a tenyésztés a TB bakteriológiai igazoltságának másik kritériuma a molekuláris kimutatás mellett. A tenyésztéses vizsgálat folyékony MGIT és szilárd Löwenstein-Jensen táptalajokon történhet. Előnye, hogy érzékenyebb, mint a mikroszkópos vizsgálat, már 10–100 bacillus/ml kimutatható, illetve lehetővé teszi a genotípusos és fenotípusos érzékenységi vizsgálatok elvégzését. Hátránya, hogy időigényes, csak M2 és M3-as szintű laboratóriumokban kivitelezhető az előírt biológiai biztonság (biosafety) megvalósítása mellett, valamint képzett és tapasztalt szakemberek szükségesek a megvalósításához. Tenyésztés jelentősége az etiológiai kórisme felállításában: TB vagy mycobacteriosis (NTM okozza), biotermék előállításához az érzékenységi vizsgálatokhoz vagy genetikai módszerek alkalmazásához. A tenyésztés alkalmas a kezelés hatékonyságának a felmérésére.

Negatív tenyésztési eredmény 8 hetes inkubálást követően adható ki.

A mycobacteriumok izolálására használt legismertebb táptalaj a tojás alapú, szilárd Löwenstein–Jensen (LJ) táptalaj. Az agar alapú táptalajok, mint amilyen a Middlebrook 7H10 vagy 7H11 agar, az LJ táptalajhoz képest a némileg gyorsabb tenyésztési idő és a transzparenciájuk folytán megvalósítható egyszerűbb telep morfológia-vizsgálat lehetősége miatt kedveltek. Mindazonáltal, ezeken a hagyományos szilárd táptalajokon a *M. tuberculosis* complex telepei általában 3–6 hét elteltével jelennek csak meg. A tenyésztési eredmények javítása érdekében ajánlott a leoltott szilárd LJ táptalajok „fektetése” az inkubálás első két napjára, megglazított kupakkal, ezáltal az inoculum jobban rátapad a táptalajra és optimálisabb a növekedés, mint abban az esetben, ha rögtön leoltás után függőleges helyzetbe állítjuk a táptalajokat tartalmazó csöveket. A tenyésztés pozitívvá válása után kenetet kell készíteni, ZN festést alkalmazni, amennyiben saválló pálcák láthatók a mikroszkópos vizsgálat során, elvégzendő az MPT teszt és ki lehet adni az MTB complex eredményt, nem feltétlenül kell szubkultúra, niacin teszt helyett molekuláris azonosítással lényegesen hamarabb lehet informatív eredményt közölni.

A csak szilárd táptalajon történő tenyésztéssel a klinikailag egyértelműen tuberkulózisban szenvedőnek diagnosztizált betegek mintáiból mintegy 20–30%-ban nem sikerült a *M. tuberculosis* complex törzset izolálni. Ez az adat világosan jelzi, hogy a szilárd táptalajon való tenyésztés érzékenysége, bár lényegesen jobb, mint a mikroszkópos vizsgálaté, mégsem haladja meg a 70–80%-ot.

A vizsgálatok elvárt eredményközlési időintervallumának teljesítéséhez nélkülözhetetlen a folyékony táptalaj alapú rendszerek rutinszerű alkalmazása. Folyékony táptalajon tenyésztve, a tenyésztési idő a minta Mycobacterium tartalmától függően 1–3 hétre rövidíthető. Emellett a folyékony táptalajok szenzitivitása 90% feletti, valamint előnyük, hogy automatizálhatók. Hátrányuk, hogy jóval hajlamosabbak a befertőződésre.

A tenyésztési módszerek érzékenysége:

Bár a folyékony táptalajok alkalmazása jelentősen csökkenteni képes a tenyésztési időt, szilárd táptalajra azért továbbra is szükség van, mivel bizonyos törzsek nem növekednek jól a folyékony táptalajokban. A tenyésztés érzékenységét jelentősen befolyásolja a szilárd táptalaj pH-értéke is. A szilárd táptalaj további előnye, hogy a növekedés kvantitatív formában is visszajelenthető, a telep morfológia és a pigment termelés is vizsgálható, illetve kellő mennyiségű biotermék biztosítható az azonosítást segítő biokémiai tesztekhez.

Önmagában tehát sem a szilárd, sem a folyékony táptalaj érzékenysége nem éri el a 100%-ot, azaz mindkét táptalajtípus esetében előfordulhatnak olyan törzsek, amelyek vagy csak az egyik, vagy csak a másik táptalajtípuson képesek növekedni. Ez az oka, hogy a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a mycobacteriumok izolálását folyékony és szilárd táptalajt is egy időben használva kell végezni, a kórokozó minél gyorsabb és érzékenyebb detektálása, valamint a rezisztenciavizsgálatok minél gyorsabb elvégezhetősége érdekében. Amennyiben a beoltott folyékony vagy szilárd táptalajokon növekedés nem észlelhető, úgy negatív tenyésztési eredmény 8 hetes inkubálást követően adható ki.

Álpozitív tenyésztetek előfordulása pozitív mintákkal történő kontamináció következtében:

A mycobacteriologiai laboratóriumokban az előkezelési és tenyésztéses eljárások során a vizsgálati anyag keresztfertőzése következtében álpozitívvá válhat. Az álpozitív tenyésztetek elfogadható aránya nemzetközi ajánlások alapján kb. 3% [12]. A keresztfertőzés létrejöhet az előkezelő szer adagolása vagy a semlegesítés során az aeroszolképződés miatt, esetleg a reagens csövek vagy oldatok kontaminálódhatnak saválló baktériummal. Ez utóbbiak könnyen szennyeződhetnek a vízben gyakran előforduló atípusos Mycobacteriumokkal (*M. gordonae*, *M. xenopi*), ha a felhasznált víz nem volt steril. A vizsgálati anyagok átfertőződésének esélyét csökkenti, ha a laminális



fülkében kisebb mennyiségű reagenst használunk, a manipulációk során alkalmanként csak egy minta csöve van nyitva, és a centrifugacsövek zárókupakját lassan nyitjuk ki az aeroszolképződés csökkentése érdekében.

### Ajánlás12

**Az *M. tuberculosis* complex hagyományos módszerrel történő azonosítását minden mycobacteriologiai laboratóriumnak el kell tudnia végezni. (A)** [7, 12, 13]

Első lépésben igazolni kell, hogy a tenyészet MTBC vagy NTM. Ebből a célból MPT64 immunkromatográfiás teszt használható, amely lehetővé teszi az MTBC és NTM elkülönítését. MTBC pozitív, NTM negatív eredményt mutat.

Amennyiben az immunkromatográfiás teszt pozitív eredménye MTBC-t igazol, szükséges az MTB vagy a complexhez tartozó más fajok azonosítása. Ez lehetséges molekuláris módszerrel (GenoTypeMTBC) vagy niacin teszt elvégzésével. A molekuláris eljárás előnye a módszer gyorsasága és pontossága, kevesebb biomassza szükségessége a niacin teszthez viszonyítva.

Az amplifikáción és reverz hibridizáción alapuló tesztek LPA használata során egy speciális DNS-szakaszt sokszorozunk PCR segítségével, majd a DNS-terméket egy tesztcsíkon elhelyeztük, az egyes mycobacteriumokra specifikus próbákkal hibridizáltatjuk. Ezek a rendszerek egyes esetekben a Mycobacterium genus vagy az *M. tuberculosis complex* elkülönítésére alkalmasak, vagy az *M. tuberculosis complex*en kívül az összes jelenleg ismert klinikailag fontos NTM kimutatására is alkalmasak. (GenoType MTBC, CM, AS, NTM-DR.)

A mycobacteriologiai laboratóriumoknak a szakterületen szervezett hazai körvizsgálatokban, jártassági vizsgálatokban való részvétellel és megfelelő eredménnyel kell igazolni a jártasságukat *M. tuberculosis complex*be tartozó törzsek identifikálásában (QualiCont, INSTAND).

### Ajánlás13

**Tuberkulózisban szenvedő beteg elsőként izolált *Mycobacterium tuberculosis complex* tenyészetéből kötelező elvégezni az antituberkulotikumokkal szembeni rezisztenciameghatározást molekuláris és/vagy fenotípusos módszerekkel. (A)** [7, 12, 13, 22-41]

A Nemzeti Tuberkulózis Program elvárásának, valamint a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően minden újonnan felismerésre került, tuberkulózisban szenvedő beteg elsőként izolált tenyészetéből kötelezően antituberkulotikumokkal szembeni rezisztenciameghatározást kell végezni. Amennyiben a laboratórium nem végez rezisztenciavizsgálatot, vagy multirezisztens (MDR) MTB törzset talál, a törzset a Nemzeti Mycobacteriologiai Referencia Laboratóriumba kell továbbítani kontrollvizsgálat, illetve a második vonalbeli szerek iránti rezisztenciameghatározás céljából. A második vonalbeli szerek iránti rezisztenciavizsgálatokat csak a Nemzeti Mycobacteriologiai Referencia Laboratórium végzi.

Első lépésben a rezisztencia meghatározására gyors molekuláris WRD módszerek ajánlottak (lásd ajánlás).

Ezzel párhuzamosan kell indítani a fenotípusos rezisztencia vizsgálatokat is.

A gDST elvégzése során INH és /RIF rezisztenciára utaló mutációk hiánya esetén első vonalbeli szerekkel szembeni pDST fenotípusos rezisztencia meghatározást kell elvégezni.

INH és/vagy RIF rezisztencia esetén második vonalbeli szerekkel szembeni rezisztencia meghatározás (AMK, FQ, BDQ, LZD, DLM, CFZ) kötelező.

Mind az antituberkulotikumra érzékeny, mind az arra rezisztens kórokozót hordozó betegek esetében az adekvát kezelés folytatásához, a beteg compliance-ének megtartásához és javításához kívánatos, hogy a rezisztenciavizsgálatok eredményei mihamarabb, de a mintavételtől számított legkésőbb 8 héten belül rendelkezésre álljanak. Ehhez a folyékony táptalajban végzett rezisztenciavizsgálatok adnak lehetőséget, mert a 4 első vonalbeli antituberkulotikumon (INH, RMP, EMB, PZA) kívül a második vonalbeli szerekkel (AMK, FQ, BDQ, LZD, DLM, CFZ) szembeni rezisztenciavizsgálatok is 4–6 nap alatt elvégezhetők.

A mycobacteriologiai laboratóriumokban ajánlott a megbízható rezisztenciavizsgálatok elvégzése a WHO által javasolt szerekkel és kritikus koncentrációkkal. A vizsgálatokat képzett szakembereknek kell végezniük. Az érzékenységi vizsgálatok esetén kiemelten fontos az időszakos belső és külső minőség-ellenőrzés. A DST eljárások célja nemcsak a rezisztencia azonosítása, hanem az érzékenység felmérése is. Az ajánlott eljárások magas szenzitivitással (alacsony ál-érzékenységi ráta), illetve magas specificitással (alacsony ál-rezisztencia ráta) rendelkeznek a rezisztencia azonosítására. Ezen kívül a használt DST eljárások magas szenzitivitással (alacsony ál-rezisztencia ráta) és magas specificitással (alacsony ál-érzékenységi ráta) bírnak az érzékenység kimutatására is.



**MTBC rezisztencia meghatározása**

- **genotípusos vizsgálat gDST**
  - **direkt mintából**
  - **tenyészetből**
  - DNS kivonás, amplifikáció
  - mutációk kimutatása – MUT – rezisztencia
  - mutáció jelenléte valószínűsíthető – WT
    - semleges mutációk, amelyek nem okoznak rezisztenciát – akadályozhatják a WT kötődést → álrezisztencia
- **fenotípusos vizsgálat pDST – tenyészetből** első és második vonalbeli szerekkel szemben
  - folyékony táptalajon (MGIT vagy VersaTREK)
    - 5–7 nap alatt eredmény
  - szilárd táptalajon Löwenstein Jensen
    - 3–4 hét alatt eredmény
  - MIC meghatározása – mikroleves-hígítós módszerrel
    - MIC>CC (kritikus koncentráció) – rezisztencia

**Direkt mintából is végezhető rezisztencia meghatározások**

- **Xpert**
  - **MTB/RIF Ultra** MTBC komplex és RIF rezisztenciára utaló mutációk kimutatása
  - **MTB/XDR** gyors és pontos INH, ETH, FQ, AMK, KAN, CAP rezisztencia meghatározás (90 perc alatt eredmény)
    - bakteriológiailag igazolt tüdő TB esetén INH és FQ rezisztencia gyors meghatározására a köpetből – inkább, mint tenyészen alapuló DST
    - bakteriológiailag igazolt tüdő TB esetén (RR) az AMK rezisztencia meghatározására – inkább, mint tenyészen alapuló DST módszer
- **LPA** amplifikáción és reverz hibridizáción alapuló eljárás
  - **első vonalbeli LPA**
    - kenet-pozitív köpetminta vagy kitenyésztett MTBC esetén RIF és INH rezisztencia kezdeti vizsgálatára – inkább, mint fenotípusos DST
    - tüdő/extrapulmonáris TB esetén
    - INH rezisztencia vizsgálatára fenotípusos DST is
    - mikroszkóposan negatív minták vizsgálatára nem ajánlott
  - **második vonalbeli LPA**
    - bakteriológiailag igazolt MDR/RR TB esetén az FQ és AMK rezisztencia kezdeti vizsgálatára – inkább, mint fenotípusos DST
    - köpetminta/tenyészet, függetlenül a kenet vizsgálat eredményétől
    - tüdő/extrapulmonáris TB esetén
    - fenotípusos DST hasznos lehet a negatív SL-LPA eredménnyel rendelkező betegek követésére (főleg, ha valószínűsíthető az FQ és/vagy az AMK rezisztencia)
    - SL-LPA hasznos az FQ rezisztencia meghatározásában, még mielőtt elkezdenék a HR TB kezelését
- **FluoroType**
  - MTBDR légúti minták, *M. tuberculosis* izolátum
    - INH, RIF
  - Liquid Array MTB-XDR légúti minták, *M. tuberculosis* izolátum
    - FQ, LZD, AMK, EMB

**DST eltérő eredmények**

- genotípusos módszerek forradalmasították a rezisztencia vizsgálatokat, DE eltérő eredmények megjelenéséhez vezettek
  - fenotípusos és genotípusos módszerek
  - különböző genotípusos módszerek
- eltérő eredmények
  - *random* hibák
  - szisztematikus hibák
  - *cut-off* hibák

## Hibalehetőségek kezelése

- azonosítani, hogy milyen típusú hiba lehet jelen és kiválasztani a megfelelő tesztet
  - *borderline* RIF-R esetén szekvenálás
  - *random* hibák kiküszöbölése
  - szisztematikus hibák kizárása – valószínűsíthető rezisztencia, MIC magasabb – pDST

**A fenotípusos érzékenységi vizsgálat marad a referencia módszer a legtöbb antituberkulotikum számára, annak ellenére, hogy az eredmények kiadásáig hosszú időre, specializált infrastruktúrára és képzett személyzetre van szükség.**

Új és gyors, DNS-szekvenáláson alapuló *next generation* technológiákra (NGS) van szükség a gyógyszerrezisztenciával összefüggő mutációk gyors kimutatása érdekében.

**2. táblázat: A TB kezelésében használt első és második vonalbeli szerekkel szembeni érzékenység vizsgálata céljából ajánlott kritikus koncentrációk (mg/L). [26]**

Anti-TB szer	LJ	7H10	7H11	MGIT
INH	0,2	0,2	0,2	0,1
RIFAMPICIN	40,0	0,5	1,0	0,5
RIFABUTIN	–	–	–	–
RIFAPENTIN	–	–	–	–

A WHO 2021-ben javasolta az érzékeny MTB törzsek által okozott fertőzés kezelésére a 4 hónap hosszúságú kezelési sémát, ami rifapentint, izoniazidot, pyrazinamidot és moxifloxacinot tartalmaz. A rifapentinre nincs meghatározott MIC érték, ezért a WHO javasolja figyelembe venni a RIF-re vonatkozó eredményeket.

**3. táblázat: RR/MDR-TB kezelésében használt szerek kritikus koncentráció értékei (mg/L) [26]**

Csoportok és lépések	Szerek	LJ	7H10	7H11	MGIT
<b>A csoport</b> mindhárom szert alkalmazni	Levofloxacin	2,0	1,0	–	1,0
	Moxifloxacin (CC)	1,0	0,5	0,5	0,25
	Moxifloxacin (CB)	–	2,0	–	1,0
	Bedaquiline	–	–	0,25	1,0
	Linezolid	–	1,0	1,0	1,0
<b>B csoport</b> egyik vagy mindkét szer	Clofazimin	–	–	–	1,0
	Cycloserine/terizidone	–	–	–	–
<b>C csoport</b> kiegészítésként vagy ha az „A” és „B” csoportba tartozó szerek nem adhatók	Ethambutol	2,0	5,0	7,5	5,0
	Delamanid	–	–	0,016	0,06
	Pyrazinamide	–	–	–	100,0
	Imipenem–cilastatin	–	–	–	–
	Meropenem	–	–	–	–
	Amikacin	30,0	2,0	–	1,0
	Ethionamide	40,0	5,0	10,0	5,0
	Prothionamide	40,0	–	–	2,5
PAS	–	–	–	–	

CC: kritikus koncentráció, CB: klinikai breakpoint.

Az MGIT rendszerben a pretomanidra ideiglenes 1 mg/l breakpoint-ot javasolt az EMA, az EUCAST pedig 2 mg/l értéket, ameddig megfelelő mennyiségű adat birtokába jutunk a MIC meghatározások alkalmazásával. A WHO még nem javasolt kritikus koncentráció értéket erre a szerre.

A WHO 2022-es ajánlása szerint az MDR, pre-XDR TB-ben szenvedő betegek kezelésében használni lehet a BPaLM, illetve a BPaL kezelési sémát. Így szükséges kiépíteni a kapacitásokat a BDQ és LZD érzékenységi vizsgálatokra, ezekkel a szerekkel szembeni rezisztencia vizsgálata prioritássá vált.

### Érzékenységi vizsgálatok eredményeinek közlése

A standard protokoll alapján elvégzett DST eredményeinek a közlése egyszerű, abban az esetben, ha a molekuláris meghatározások eredményei egybeesnek a pDST során megállapított érzékenységgel vagy rezisztenciával. Amennyiben váratlan rezisztencia eredmény jelentkezik a pDST elvégzésekor, ellenőrizni kell molekuláris vizsgálattal. A mutáció jelenléte rezisztenciát jelent. Ha a törzs fenotípusosan rezisztens és nem mutatható ki mutáció, akkor az antibiotikum jelenlétében kialakuló tenyészetet kell újra vizsgálni. Prioritás az MDR törzs jelenlétére utaló eredmény közlése. Rutin leletközlés során fel kell tüntetni a leleten a vizsgálat kezdetének a dátumát és a validálás időpontját. Azon szerek esetében, amelyeknél több koncentráció jelenlétében történik a vizsgálat, meghatározható a rezisztencia mértéke (alacsony vagy magas szintű), ezt az adatot szintén fel kell tüntetni a leleten. Az alacsony szintű rezisztencia kimutatása esetén a szer hatásos lehet nagyobb adagban, míg a magas szintű rezisztencia esetén a szer klinikai alkalmazása nem javasolt. Az eltérő eredmények lehetséges okait foglalja magába a „XI. MELLÉKLET” fejezet 9. táblázat.

Annak ellenére, hogy számos módszert írtak le az MTBC izolátumok esetén a MIC meghatározására, 2019 előtt nem állt rendelkezésre standardizált módszer az ECOFF és klinikai breakpointok mérésére az EUCAST stratégiáknak megfelelően. Az EUCAST AMST (anti-mycobacterial drug susceptibility testing) albizottsága 2020-ban közölte a protokollt a kezdeti eredményekkel együtt. Az elsődleges kritérium az eljárás jó reprodukálhatósága volt. [30]

Molekuláris rezisztencia meghatározások klinikai vonatkozásai

A *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) törzsek antituberkulotikumokkal szembeni rezisztenciája befolyásolja a tuberkulózis kezelésének sikerességét.

A tenyésztésen alapuló eljárások tekinthetők az arany standardnak az érzékenységi vizsgálatok közül, de hosszabb időt vesz igénybe, mert először ki kell tenyészteni a mikroorganizmust majd tenyésztésen alapuló módszerrel lehet vizsgálni az érzékenységet. A molekuláris módszerek alkalmazása során hamarabb juthatunk adatokhoz a rezisztenciához társuló mutációkat illetően, hiszen ezek a vizsgálatok akár a klinikai mintából közvetlenül is elvégezhetők.

A mutációk kimutatása az MDR vagy RR tuberkulózisban szenvedő beteg mielőbbi azonosítását szolgálja és lehetővé teszi az adekvát terápia mielőbbi megválasztását.

### 4. táblázat: Meghatározások a rezisztens MTBC törzsek osztályozásához [25]

	2006 WHO	2021 WHO
RR TUBERKULÓZIS	RIF	RIF
MDR	RIF+INH	RIF+INH
PRE-XDR	–	MDR/RR+FQ
XDR	MDR/RR+FQ+SLID	MDR/RR+FQ+BDQ/LZD MDR/RR+FQ+BDQ+LZD
RR: rifampicin rezisztens, MDR: multi-drug rezisztens, FQ: fluoroquinolon (levofloxacin, moxifloxacin), XDR: kiterjedt gyógyszerrezisztens (extensively drug resistant), SLID: második vonalbeli injektábilis szerek (amikacin, capreomycin, kanamycin)		

A tuberkulózis kezelésében három fontos pillér fejlesztésére van szükség, annak érdekében, hogy ellenőrizni lehessen a betegséget és a rezisztencia kialakulásának kockázatát: a kezelési sémák optimalizálása, a kezelés időtartamának optimalizálása, a gyógyszer toxicitás minimalizálása.

A gyógyszerrezisztens tuberkulózis kezelésében egységes sémák alkalmazása ideális lenne, azonban több ok miatt is nehezen megvalósítható.

a) Vannak betegek, akik nem tolerálnak bizonyos gyógyszereket, ezért szükség van individualizált terápiára.

- b) Az új szerekkel szembeni rezisztencia kialakulása nem előzhető meg teljes bizonyossággal. Bizonyos betegek számára nem alkalmazhatók a leghatékonyabb szerek, így ezen betegeknél esély van arra, hogy a betegséget okozó törzs rezisztenssé váljék.
- c) Más páciensek esetében egyidejűleg más betegségek kezelésére is szükség van (pl. antiretrovirális terápia) így kialakulhatnak gyógyszer kölcsönhatások.
- d) Kompenzatórikus mutációk és az ebből eredő fenotípusos változások miatt különböző az egyes törzsek érzékenysége a második vonalbeli szerekkel szemben.

A fentiek miatt a betegek MTB törzsének érzékenységi mintázatának gyors és pontos azonosítása elengedhetetlen.

A molekuláris antituberkulotikum rezisztencia meghatározás *versus* fenotípusos érzékenység meghatározás

- RIF rezisztencia mielőbbi meghatározását a 7.1–7.10 ajánlások részletezik. Fontos tudni azonban, hogy a rutinban alkalmazott gyors molekuláris módszerek, amelyekkel a RIF rezisztencia is vizsgálható, nem fedik le az rpoB génben előforduló mutációk teljes spektrumát. A genotípusosan érzékeny azonosított törzsek esetén a tenyésztésen alapuló fenotípusos rezisztencia vizsgálatot is el kell végezni. Abban az esetben, ha a rezisztencia csak valószínűsíthető, de nem igazolható (pl. nincs vad típusú gén jelen) szintén szükséges a tenyésztésen alapuló fenotípusos érzékenységi vizsgálat is. Amennyiben a RIF rezisztencia markereként azonosított mutációk kimutathatók, nincs szükség fenotípusos rezisztencia meghatározásra.
- INH rezisztencia: Amennyiben a NAAT típusú indító vizsgálat MTBC pozitív eredményre vezet, INH rezisztenciára utaló mutációkat is ajánlott vizsgálni, melyet a 8. ajánlás részletez. Az INH rezisztencia a leggyakrabban előforduló gyógyszerrezisztencia MTB esetén. A genotípusosan érzékeny azonosított törzsek esetén a tenyésztésen alapuló fenotípusos rezisztencia vizsgálatot is el kell végezni. Abban az esetben, ha a rezisztencia csak valószínűsíthető, de nem igazolható (pl. nincs vad típusú gén jelen) szintén szükséges a tenyésztésen alapuló fenotípusos érzékenységi vizsgálat is.
- PZA rezisztencia molekuláris vizsgálata a kitenyésztett izolátumból végzendő, melyet a 8.10–8.11 ajánlások részleteznek. PZA fenotípusos rezisztencia meghatározásának korlátai miatt a rezisztencia markerekként azonosított mutációk kimutatása helyettesítheti a hagyományos módszereket.

Gyors molekuláris módszerek a második vonalbeli szerekkel szembeni rezisztencia előrejelzésére a WHO által meghatározott A, B és C csoportba tartozó gyógyszerekre:

- Az egyetlen molekuláris módszer, amely alkalmas a második vonalbeli szerekkel (A, B és C csoport) szembeni rezisztencia előrejelzésére a teljes genom szekvenálás. Amplikon szekvenálás (Deeplex Genoscreen, Lille, France) elérhető az FQ, LZD, CFZ, EMB, PZA, AMK, STR, ETH rezisztencia előrejelzésére.
- LPA módszerek alkalmazásával előrejelezhető az FQ, EMB, PZA, AMK, STR rezisztencia.
- Az Xpert MTB/XDR módszer az INH, FQ, AMK és ETH rezisztencia előrejelzését teszi lehetővé.
- FluoroType Liquid Array
- Abban az esetben, ha a kezdeti diagnózis során alkalmazott molekuláris eljárások RIF rezisztenciára utaló mutációt igazolnak, a második vonalbeli szerekkel szembeni rezisztencia molekuláris meghatározása is elvégzendő. Hasonlóképpen, ha a fenotípusos rezisztenciavizsgálat eredménye RIF rezisztens törzset igazol, haladéktalanul el kell végezni a második vonalbeli szerekkel szembeni rezisztencia molekuláris azonosítását. Mivel fenotípusos érzékenységi vizsgálat nem elérhető az összes második vonalbeli szerrel szemben, ezért különösen fontos a molekuláris módszerek bevezetése és alkalmazása.

A molekuláris rezisztencia meghatározások eredményeinek közlése:

- az eredmények közérthető magyarázatával, kiértékelésével kiegészítve (gyógyszerrezisztencia előrejelzésének megbízhatósága, a rezisztencia szintje – magas/alacsony), mutációk jelenlétének klinikai vonatkozásai (egyes szerek alkalmazhatósága bizonyos mutációk megléte esetén).

A molekuláris vizsgálatok eredményei alapján elindított kezelési séma megváltoztatásának szükségessége abban az esetben, ha a fenotípusos érzékenységi vizsgálatnak eltérő eredményei vannak (lásd „XI. MELLÉKLET” fejezet 9. táblázat az eltérő eredményekről):

- A genotípusos és fenotípusos érzékenységi vizsgálatok eltérő eredményei esetén szükség van a klinikus és a laboratóriumban dolgozó személy közötti egyeztetésre a diszkrepancia okának tisztázása miatt, illetve az eltérő eredmény klinikai relevanciájának meghatározása miatt.
- Alacsony szintű rezisztencia azonosítása nehézkes lehet fenotípusos módszerekkel, viszont pontosan meghatározható genotípusos eljárással.

- A molekuláris módszer azonosíthat alacsony szintű rezisztenciát előidéző mutációkat, ilyen esetben magasabb dózisban adagolva a gyógyszert, klinikai hatás érhető el. Ezzel szemben a fenotípusosan azonosított rezisztenciát okozhatják olyan mutációk, amelyek még nem kimutathatók a rutinban használt molekuláris eljárásokkal.

A rezisztenciaviszonyok már a TB-diagnózis felállításának pillanatában ismertté válnak, abban az esetben, ha az irányelveknek megfelelően történik a vizsgálat, WRD módszerek használatával, rezisztencia meghatározással. Az eljárások egy része biztosítja a RIF rezisztenciára utaló mutációk kimutatását (pl. Xpert MTB/RIF Ultra), de forgalomban vannak olyan tesztek is, amelyek egyidejű RIF és INH rezisztencia vizsgálatot tesznek lehetővé, mikroszkóposan pozitív vagy akár negatív mintából is (pl. GenoType MTBDR Plus). Más tesztek az INH és a második vonalbeli szerekkel szembeni rezisztencia egyidejű kimutatását szolgálják (Xpert MTB/XDR) vagy AMK, FQ és LZD rezisztencia meghatározást biztosítanak, közvetlenül a mintából (FluoroType). Ez utóbbi azért különösen fontos, mert az első olyan teszt, ami IVD minősítéssel rendelkezik és LZD rezisztencia kimutatását teszi lehetővé a biológiai mintából.

Ha a mintából nem készül direkt molekuláris vizsgálat vagy annak az eredménye negatív, akkor a tenyészet pozitívvá válásakor és az MTBC azonosításakor kötelező WRD molekuláris vizsgálattal gyors rezisztencia meghatározás, valamint ezzel párhuzamosan a pDST elindítása. Molekuláris módszerrel érzékenyként azonosított törzsek esetén első lépésben csak első vonalbeli szerekkel szemben végzünk pDST-t. Ha a WRD eredménye rezisztens törzsre utal, akkor egy lépésben kell az első és második vonalbeli szerekkel szembeni rezisztenciavizsgálatot elindítani.

#### Ajánlás14

##### **M. tuberculosis complex izolátumok tipizálása nukleinsav-kimutatáson alapuló módszerekkel referencialaboratóriumban javasolt epidemiológiai célból. (B) (44-50)**

Az MTB complexbe tartozó izolátumok tipizálását sikeresen alkalmazzák különböző járványok vizsgálatára, a tuberkulózis aktív transzmisszióját befolyásoló rizikótenyésztők vizsgálatára (pl. antituberkulotikum-rezisztencia), valamint a hagyományos módszerekkel azonosíthatatlan kontaktok kiszűrésére és ezáltal a fertőzési lánc felderítésére. Jól használhatók ezek a módszerek a különböző veszélyeztetett szubpopulációkon belül a tuberkulózis transzmissziójának vizsgálatára és a laboratóriumi keresztfertőzések okozta téves diagnózisok kiszűrésére. Az ilyen helyzetekben szükséges prevenció lépések meghatározásához és megtételéhez Magyarországon is szükséges a molekuláris epidemiológiai vizsgálatok bevezetése legalább a Nemzeti Mycobacteriologiai Referencia Laboratóriumban.

A genomszekvenálás specializált referencia laboratóriumokban történik.

A szekvenálás módszerei a Sanger-féle szekvenálás, mint referencia módszer és a next generation szekvenálás (NGS). Az NGS előnye, hogy egyetlen reakcióval nagyszámú génre vonatkozó eredményt ad. Az NGS eredményeinek a kiértékelése specifikus szoftverek és mutáció katalógusok segítségével történik.

Az újonnan bevezetett gyógyszerekkel szembeni rezisztenciához társuló mutációk, például BDQ és DLM és ezeknek terápiás következményei még nem pontosan ismertek.

A két fő NGS módszer a tNGS és a teljes genom szekvenálás:

- tNGS (mikroszkóposan pozitív köpésmintából vagy tenyészetből): rezisztenciához társuló mutációk kimutatása (18 kiválasztott gén esetén) első vonalbeli szerek (INH, RIF), FQ, aminoglikozidok, LZD, BDQ, CFZ, ETH (Deeplex®Myc-TB). – rutinban használható.
- WGS (tenyészetekből): rezisztenciához társuló mutációk kimutatása a teljes genomban (elméletileg az összes anti-TB szerrel szemben) -kutatásban használható.

Szekvenálással kimutathatók azok a mutációk, amelyek rezisztenciához társulnak. Ez különösen azokban az esetekben fontos, amikor a fenotípusos DST eredményei nem megbízhatóak egy adott szerre vagy nem érhető el gyors molekuláris vizsgálatok. A gyors molekuláris vizsgálatokkal a rezisztenciához társuló mutációk egy része nem mutatható ki, viszont azonosíthatók a szekvenálás alkalmazásával.

Szekvenálással kevert fertőzések kimutatása is lehetséges, azonosíthatók a különböző MTB törzsek. A módszer heterorezisztencia kimutatására is alkalmas (ugyanaz a törzs, különböző rezisztencia profilokkal), illetve a törzsek azonosításával elkülöníthető a relapszus és a reinfekció.

Az NGS-alapú WGS-ek használata a TBC diagnosztizálására az elkövetkező években tovább fog növekedni, köszönhetően ennek a módszernek az előnyeinek, a kapott eredmények szenzitivitása és a TB átfertőzés jelzésére való képesség tekintetében. Az EU/EGT-tagállamok hozzávetőleg 50%-a bevezette az NGS-technológiát TB-laboratóriumi

hálózatán belül, és jelenleg a WGS-t használja a TBC diagnosztizálására, például gyógyszerrezisztencia előrejelzésére és genotipizálásra. További hét EU/EGT-ország tervezi a WGS bevezetését TB-laboratóriumi hálózatában a következő két évben. A WHO ajánlásokat tett a következő generációs szekvenálás (tNGS) használatára vonatkozóan a gyógyszerrezisztencia kimutatásának felgyorsítása érdekében.

#### **Ajánlás15**

**A mycobacteriológiai diagnosztikát végző laboratóriumok kötelesek az elvégzett vizsgálatok eredményéről a legrövidebb időn belül elektronikusan értesíteni a beküldő orvost. (C) (7, 12, 13)**

A WRD és a kenet eredmények kiadása legkésőbb a laboratóriumba érkezést követő első munkanapon kell megtörténnjen. A pozitív WRD lelet a bakteriológiai igazoltságot és rezisztenciaviszonyokat tisztázza, a kenet eredménye pedig a beteg baktériumürítésének mértékéről nyújt információt.

#### **Ajánlás16**

**A mintaút szervezése során szem előtt kell tartani, hogy minta beérkezésétől számítva, a *Mycobacterium tuberculosis* complex izolálását, azonosítását 3–6 héten belül, a rezisztenciavizsgálatokat pedig további 2 héten belül célszerű elvégezni. (A) (7, 12, 13)**

Az ECDC és a WHO ajánlása szerint a *Mycobacterium tuberculosis* complex izolálása, azonosítása, valamint az ezt követő rezisztenciavizsgálatok elvárt eredményközlési időintervallumának teljesítéséhez lehetőleg a mintavétel időpontjától számított 3–6 héten belül (izolálás, identifikálás), illetve 2 héten belül (rezisztencia meghatározás) történjenek meg. Negatív tenyésztési eredmény 8 hét elteltével adható ki.

Eredményközlési idő NMRL- ben

- DNAM (PCR): 24 óra (minta beérkezése napján vagy az azt követő első munkanapon)
- mikroszkópos vizsgálat: 24 óra (minta beérkezése napján vagy az azt követő első munkanapon)
- tenyésztés:
  - a folyékony tenyészet pozitívvá válása esetén (néhány nap, hét):
    - 24 órán belül az eredmény kiadása (MPT64 teszt elvégzése után):
      - MTB complex
      - tenyészet beszenyeződött
    - 1 héten belül molekuláris azonosítás és molekuláris rezisztencia vizsgálat (GenoType)
      - *M. tuberculosis*
      - MTB: INH és RMP érzékenység genotípusos vizsgálata
      - MDR: FQ és SLID érzékenység genotípusos vizsgálata
      - NTM faj vagy alfaj azonosítása
      - NTM érzékenység genotípusos vizsgálata (MABS, MAC)
  - rezisztencia vizsgálat
    - molekuláris (lásd fentebb – direkt, illetve a tenyészetből)
    - fenotípusos – a tenyészet pozitívvá válása után két héten belül
      - első vonalbeli szerekkel szemben (SIRE, PZA)
      - második vonalbeli szerekkel szemben) ABC csoportok

#### **Eljárások, amelyek használatát a WHO nem javasolja az aktív TB diagnosztikában (7, 12, 13)**

- 2011-es WHO ajánlás: szerológiai tesztek nem használhatók a tuberkulózis diagnosztizálására.
- A WHO ajánlásai a tervezett felhasználási célokra vonatkoznak és esetenként még egy jóváhagyott tesztet nem ajánlott egy adott célra használni.
  - Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra vagy Truenat nem ajánlott a kezelés hatékonyságának a felmérésére.
- LF-LAM módszert ne használják az aktív TB diagnosztizálásában:
  - HIV-pozitív felnőttek, serdülők és gyermekek esetében a TB-tünetek előzetes felmérése nélkül;
  - HIV-pozitív betegeknél, akiknél nincsenek TB-tünetek és ismeretlen CD4-sejtszámmal rendelkeznek, vagy a CD4 sejtszám nagyobb vagy egyenlő 100 sejt/mm<sup>3</sup>;
  - HIV-negatív egyének.
- IGRA – ne használják aktív TB diagnosztikában.

**Az NTM fertőzések laboratóriumi diagnosztikájára vonatkozó ajánlások****Ajánlás17**

Légúti NTM fertőzések (NTM-PD) mikrobiológiai igazolásához megfelelő számú és minőségű minta feldolgozása szükséges az alábbi követelmények betartásával: (A) (51-55)

- Köpetmintából egy hét leforgása alatt 3 mintából álló sorozatot kell laboratóriumba küldeni mikrobiológiai feldolgozásra,
- ha a beteg nem tud köpetet üríteni, akkor indukált köpet vételére kell törekedni,
- invazív módon vett mintából elegendő egyetlen minta is: bronchusmosó folyadék, broncho-alveoláris lavage, transzbronchiális biopszia,
- a légúti minták feldolgozását a mintavételtől számított 24 órán belül el kell kezdeni vagy hűtőszekrényben tárolni (erős ajánlás) (A)

**Ajánlás18**

Nem alkalmas az NTM fertőzés laboratóriumi vizsgálatához: oropharyngealis minta, vérből végzett szerológiai vizsgálatok. (A) (51-55)

**Ajánlás19**

NTM-PD követés során ajánlott mikrobiológiai vizsgálatok: (A) (51-55)

- Köpetminta (sorozat) 4–12 hetente kezelés alatt és 12 hónapig a kezelés befejezése után, hogy lehessen felmérni a mikrobiológiai választ.
- Indukált köpet, ha a beteg képtelen köpetet üríteni.
- Ha felmerül a gyanú, hogy negatív köpet tenyésztési eredmények ellenére jelen van az NTM-PD: CT vezérelt BAL.
- Azoknál a pácienseknél, akik nem képesek köpetet üríteni, CT scan és CT vezérelt BAL a kezelés befejezése után 6 és 12 hónappal.

**Ajánlás20**

Az extrapulmonális NTM fertőzések igazolásához a fertőzés lokalizációjának megfelelően kell mintát venni (biopsziás minta, szövetminta) és a laboratóriumba küldeni. (C) (51-55)

**Ajánlás21**

A minták feldolgozása során mikroszkópos vizsgálatot és tenyésztést kell végezni. (A) (51-55)

**Ajánlás22**

Amennyiben a mikroszkópos vizsgálat során saválló pálcák láthatók és az MTBC kimutatása irányában végzett WRD eredménye negatív, direkt molekuláris eljárást lehet alkalmazni az NTM DNS kimutatására. (B) (51-55)

**Ajánlás23**

Negatív mikroszkópos vizsgálati eredmény esetén nem javasolt a direkt PCR elvégzése NTM kimutatásra. (B) (51-55)

**Ajánlás24**

A nem tenyésztésen alapuló diagnosztikai eljárások alkalmazása rutinszerűen nem javasolt. (A) (51-55)

**Ajánlás25**

Az NTM-PD erős gyanúja, de ismételt negatív tenyésztési eredmények esetén a mintát referencia laboratóriumba kell küldeni alternatív tenyésztési eljárások alkalmazásával (táptalajok, különböző inkubálási hőmérsékletek, meghosszabbított inkubálási idő), vagy molekuláris módszerek alkalmazásával. (B) (51-55)

**Ajánlás26**

A tenyészet pozitívvá válásakor szükséges azonosítani a törzset (a három köpet mintából legalább kettőben ugyanaz a faj tenyésztett ki, vagy az invazív módon vett minta tenyésztete lett pozitív). (A) (51-55)



**Ajánlás27**

**Mivel az NTM fajok megbetegítőképesége/virulenciája és antibiotikum érzékenysége különböző, minden, klinikai szempontból jelentőséggel bíró NTM törzset azonosítani szükséges (faj, alfaj szintig) validált molekuláris módszerrel vagy tömeg spektrometriás módszerrel (MALDI-TOF). (A) (51-55)**

- *M. abscessus* complex-en belül alfaj szintű azonosítás.
- *M. abscessus ssp. abscessus, bolletii, massiliense* elkülönítése.
- *M. a massiliense* részleges erm41 gén deléció – nem alakul ki MA (makrolid) rezisztencia, sikeres kezelési ráta magasabb mint a *M. a abscessus ssp.* fertőzés esetén.
- WGS: *M. abscessus* terjedés gyanúja esetén.

**Ajánlás28**

**Érzékenységi vizsgálatot (DST) csak azoknál az izolátumoknál kell végezni, amelyeknek klinikai jelentősége van. (A) (56-63)**

**Ajánlás29**

**Érzékenységi vizsgálatra első lépésben molekuláris eljárás ajánlott (NTM-DR), hogy minél előbb rendelkezésre álljon az eredmény. (C) (60, 61)**

**Ajánlás30**

**A fenotípusos érzékenységi vizsgálatot (MIC meghatározás) csak abban az esetben kell elvégezni, ha validált módszer áll rendelkezésre. (A) (56-63)**

- MAC (*Mycobacterium avium* complex):
  - MA és AMK kezelés megkezdése előtt vett mintából kitenyésztett törzsből
  - a kezelés hatékonyságának követésére (nem reagál a kezelésre vagy konverzió után ismét pozitív lesz a tenyészet)
  - MA-R MAC más antibiotikumokkal szembeni érzékenység meghatározása
- *M. kansasii* RIF érzékenység vizsgálata
- *M. abscessus*: MA, FOX, AMK (TIG, IMI, MINO, DOX, MOX, LZD, SXT, CLOFA) legalább clarithromycin, cefoxitin és amikacin (amennyiben lehetséges tigecycline, imipenem, minocycline, doxycycline, moxifloxacin, linezolid, cotrimoxazole és clofazimine)

**Ajánlás31**

**Eredmények közlése során célszerű inkább MIC és CC érték megadása, mint É vagy R (a túl magas MIC értékek esetén nem valószínű az *in vivo* hatékonyság). (B) (51-56)**

**Ajánlás32**

**A klinikailag releváns NTM törzseket a Nemzeti Mycobacteriologiai Referencia Laboratóriumba kell küldeni azonosítás vagy annak megerősítése céljából. (D)**

Az ERLTB-Net 2023-ban egy kezdeményezést indított, amelynek az a célja, hogy az egyes országokban működő referencia laboratóriumokban alkalmazott módszereket harmonizálják, kidolgozzanak egységes laboratóriumi diagnosztikai kritériumokat az NTM fajok és antibiotikum érzékenységük azonosítására.

Az NTM fertőzések kórjelzésében klinikai, radiológiai és mikrobiológiai kritériumoknak kell teljesülniük. A légúti NTM fertőzések pontos laboratóriumi kórjelzéséhez szükséges a megfelelő minőségű és számú minta bakteriológiai vizsgálata. A mikrobiológiai laboratóriumi eljárások, amelyeket az etiológiai kórisme felállítása során alkalmaznak, ugyanazok, mint az MTBC fertőzések diagnosztizálása esetén. A mintából Ziehl Neelsen szerint festett kenet készül, tenyésztésre folyékony és szilárd táptalajokat használnak, viszont esetenként speciális inkubálási hőmérsékleteket kell alkalmazni. Az NTM fajok széleskörű környezeti elterjedése miatt, az NTM fajok ismételt kitenyésztése szükséges, hogy a klinikai relevancia bizonyítható legyen és el lehessen különíteni a kontaminációt, kolonizációt és a fertőzést.

A fertőzést okozó NTM fajok azonosítása kiemelten fontos, ugyanis a kezelési lehetőségek különbözőek az egyes fajok esetén, sőt gyakran azonos fajhoz sorolt alfajok által okozott fertőzés során is. A fajok meghatározása molekuláris biológiai módszerekkel és tömegspektrometriás módszerekkel végezhető. A molekuláris módszerekkel való kimutatás lehetséges közvetlenül a biológiai mintából, abban az esetben, ha a kenetben saválló pálcák vannak jelen, illetve ha MTBC negatív a direkt molekuláris vizsgálat eredménye. Ezt az eljárást (GenoType CMdirect) főként NTM fertőzések szempontjából kockázati csoportba tartozó betegek (pl. CF) mintáinak vagy invazív módon vett légúti

váladékok vizsgálatára használják. A jelenleg érvényben levő nemzetközi irányelvek szerint lehet direkt molekuláris diagnosztikát végezni NTM fertőzés igazolására, de előnyben kell részesíteni a tenyésztési eljárásokat és a molekuláris azonosítást vagy a MALDI-TOF módszert a tenyésztésre kell alkalmazni. Az utóbbi időben teret nyert a teljes genom szekvenálás a *Mycobacterium* fajok azonosításában.

#### **Mikrobiológiai diagnosztikai kritériumok (ATS 2020, BTS 2017)**

- köpet, indukált köpet, BAL, biopsziás minta
  - 24 órán belül feldolgozni
- köpet: **3 mintából álló sorozat (1 hét alatt) – ebből 2 minta pozitív tenyésztési eredmény NTM-re** (ugyanaz a faj vagy ssp)
- törekedni kell a kevésbé invazív mintavételre
- **bronchoszkópiával vett minta esetén 1 pozitív tenyésztési eredmény**
- biopsziás minta granulomatosus elváltozás és AFB mellett pozitív tenyésztési eredmény NTM (biopsziás minta/köpet/BAL)

#### **Az NTM fertőzés kimutatására végzett mikrobiológiai vizsgálatok**

- **Mikroszkópos vizsgálat** Ziehl-Neelsen szerint festett kenet
  - Nem elkülöníthető az MTBC és az NTM
    - *M. abscessus* – fogékony egyének megfertőződhetnek (kenet negatív személy is fertőzési forrás lehet)
- **Direkt molekuláris kimutatás:** pozitív kenet eredmény esetén
  - GenoType Common Mycobacteria (CM)
- **Tenyésztés:** szilárd és folyékony táptalajon (MGIT, Löwenstein-Jensen, Middlebrook 7H10, 7H11, Burkholderia cepacia agar)
  - Dekontaminálás (NALC-NaOH): nemcsak a kísérő flórára hat, a *Mycobacterium*ok bizonyos hányada is elpusztul
  - Szilárd táptalajok előnye:
    - Megfigyelhető a telepmorfológia
    - Azonosíthatók a kevert fertőzések
    - NTM kimutatható a társflóra jelenlétében is
  - Időtartam 6 hét (8–12),
  - különböző inkubálási körülmények: 35 C°, 28–30 C° *M. abscessus*, 45 C° *M. xenopi*
- **Azonosítás**
  - **MALDI-TOF – tömegspekrometriás módszer**
    - optimális fehérje kivonási módszert kell kidolgozni
    - MLST-vel összehasonlítva – jó egyezés
- **Molekuláris módszerek**
  - **LPA: HAIN GenoType CM, AS, NTM-DR**
  - PCR termék restrikciós vizsgálata
  - Szekvenálás WGS (*M. abscessus*)
- **DST**
  - molekuláris NTM-DR
  - fenotípusos MIC meghatározás, mikroleves
    - *M. avium*, intracellulare, abscessus

#### **Az NTM fajok antibiotikum érzékenységének meghatározásával kapcsolatos kihívások**

Az érzékenységi vizsgálatok eredménye és a klinikai hatásosság közötti összefüggéseket mostanáig csak néhány NTM faj esetén sikerült megállapítani.

Az *in vitro* DST eredmény az antibiotikum kezelésre adott választ nem minden esetben jelzi pontosan az NTM-PD pácienseknél, így DST klinikai értéke a fertőzések kezelésében bizonytalan. Fontos szem előtt tartani, hogy az *in vitro* érzékenység nem feltétlenül jelent *in vivo* hatásosságot, függ attól, hogy az adott AB milyen koncentrációt ér el a fertőzés helyén, az AB kombinációk szinergista, közömbös vagy antagonistá hatásától. A szerek kiválasztásánál figyelembe kell venni a gyógyszer mellékhatásokat, toxicitást is, „csináljunk valamit”, a „több jobb” mentalitást fékezni, hogy ne ártsunk.

Az érzékenységi vizsgálatok célja, hogy lehessen azonosítani a vad-típusú izolátumokat azoktól, amelyeknek szerzett rezisztenciája van.

MIC meghatározás több antibiotikum esetén nem megvalósítható technikai problémák miatt. Jelenleg nincs EUCAST NTM DST guideline a MIC meghatározásra, azonban intenzíven dolgoznak az útmutató megvalósításán, hogy legalább a gyakrabban izolált NTM fajok számára legyen ismert a MIC cut-off érték, az érzékenység és rezisztencia elkülönítése érdekében.

- CLSI mikroleves MIC meghatározás (SGM&RGM)
- É/R cut-off értékek limitált klinikai validálással rendelkeznek

#### ATS álláspontja szerint:

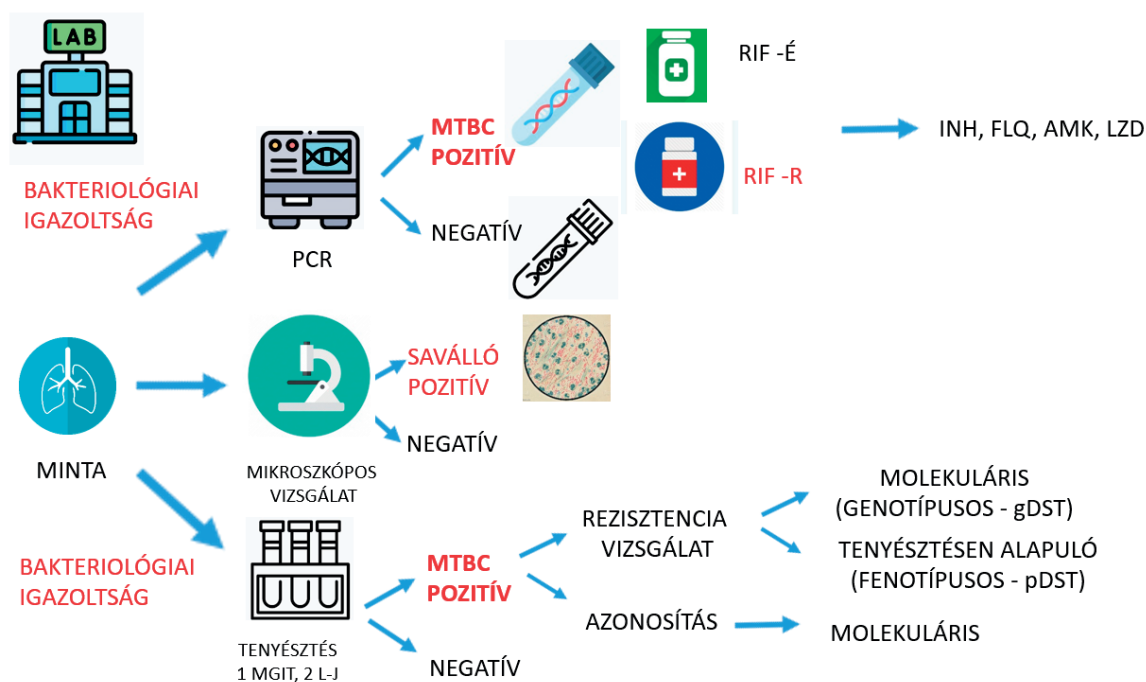
- MAC-PD: MA, AMK (előnyben kell részesíteni az érzékenységi vizsgálatok alapján végzett kezelést, szemben az empirikus terápiával viszont szem előtt kell tartani, hogy az *in vitro* érzékenység nem jelent feltétlenül *in vivo* hatásosságot.)
- *M. kansasii*-PD: RIF (előnyben kell részesíteni az érzékenységi vizsgálatok alapján végzett kezelést, szemben az empirikus terápiával, mert a RIF rezisztens törzsek esetén elkerülhető a fölösleges antibiotikum adagolás)
- *M. xenopi*-PD: nincs sem pro sem kontra érv az érzékenységi vizsgálat eredményei alapján történő kezelésre (nem áll elegendő bizonyíték rendelkezésre)
- *M. abscessus*-PD: érzékenységi vizsgálatok eredményei alapján történő kezelés MA, AMK (inkább, mint az empirikus terápia)
- MA induktibilis rezisztencia vizsgálatára: 14 napos inkubálás és/vagy erm41 gén szekvenálása
- sikertelen kezelés/gyenge válasz/:
  - MA-R MAC és *M. abscessus*
  - RIF-R *M. kansasii*
  - speciális figyelem: *M. abscessus* erm41 – induktibilis MA rezisztencia
  - AMK magas MIC értékek: különböző breakpoint az IV és inhalált AMK
  - *M. xenopi*: nincs klinikai korreláció

Klinikailag meghatározott breakpointok

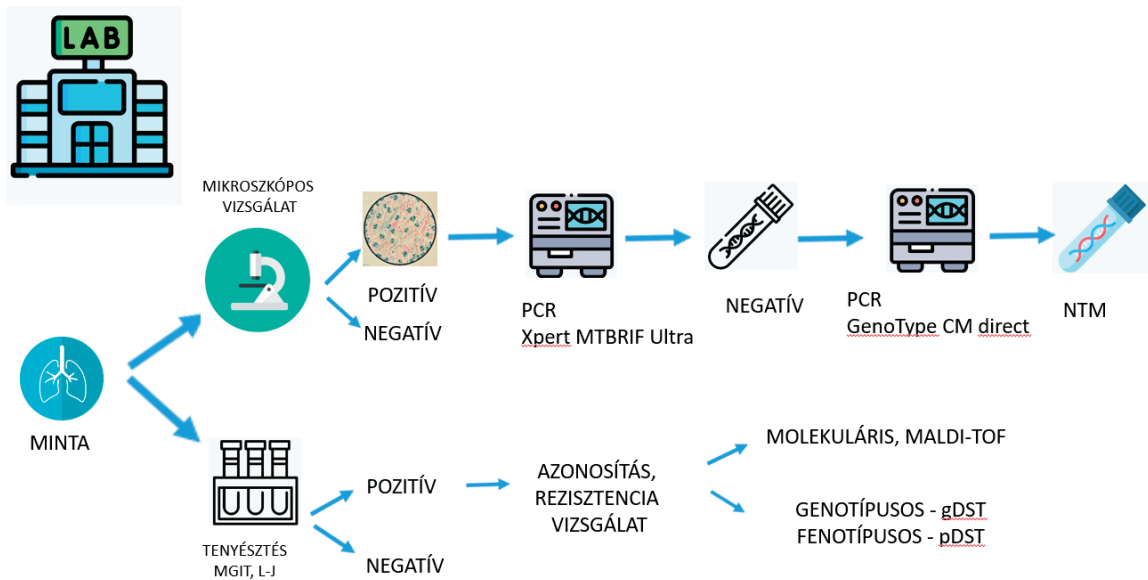
- MAC: MA, AMK (IV, L)
- *M. kansasii*: MA, RIF
- *M. abscessus*: MA, AMK, Cefoxitin, Imipenem, LZD, DOX, TIG, CIP, MOX

#### Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák)

##### 1. ábra: A tuberkulózis mikrobiológiai diagnózisa [saját szerkesztés]



2. ábra: NTM fertőzések mikrobiológiai diagnózisa [saját szerkesztés]



## VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

### 1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

#### 1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

A mycobacteriológiai tenyésztőlaboratórium vagy laboratóriumi részleg kompetenciaszintje szerinti személyi feltételeknek kell megfelelni. Konzultációra alkalmas diplomás (orvosi mikrobiológus szakorvos, klinikai mikrobiológus szakbiológus, mikrobiológus szakgyógyyszerész) kell, hogy rendelkezésre álljon. Ez azt jelenti, hogy tudni kell a kapott leleteket értelmezni az alkalmazott módszerek függvényében és további vizsgálatokra javaslatot tenni.

A mycobacteriológiai diagnosztika döntő többségét Magyarországon olyan, M2-M3 szintű mikrobiológiai laboratóriumok végzik, amelyek rendelkeznek a mycobacteriumok okozta infekciók speciális diagnosztikáját végző részleggel. Néhány, jelenleg is működő laboratórium esetében csak mycobacteriumok okozta infekciók diagnosztikája zajlik a laboratóriumban. Ezek integrálása feltétlenül indokolt lenne széles spektrumon működő M2-M3 kompetenciaszintű mikrobiológiai laboratóriumokba, ami lehetőséget biztosítana differenciáldiagnosztikai problémák közvetlen megoldására, valamint fejlett mikrobiológiai diagnosztikai eszközök alkalmazására. ZN-festésen alapuló direkt mycobacterium kimutatást M1 kompetenciaszintű laboratórium is végezhet, ha megfelelő gyakorlattal rendelkezik, azaz folyamatosan használja az egyéb festési eljárások mellett a ZN-festést és mikroszkópos értékelést.

A mycobacteriológiai diagnosztika koordináló laboratóriuma a Nemzeti Mycobacteriológiai Referencia Laboratórium.

#### 1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A mikrobiológiai laboratóriumok számára meghatározott minimumkövetelményekben külön meghatározásra kerültek a mycobacteriológiai részleg minimumkövetelményei is. A WHO/ECDC ajánlások szerint mycobacterium diagnosztikát végző laboratóriumoknak rendelkezniük kell a minta kontaminációjának elkerülését és a környezet és a laboratóriumi személyzet kontaminációjának elkerülését biztosító berendezésekkel, ajánlott a Class II típus A2 biológiai biztonsági fülke, amely típus esetén az érkező és távozó levegő egy HEPA-szűrőn keresztül távozik, és beköthető a laboratóriumi helyiség saját elszívó rendszerébe.

Fontos, hogy a nukleinsav kimutatásán alapuló módszereket használó mycobacteriológiai (M2, M3-as laboratóriumok megfelelő, a módszerek kivitelezésére alkalmas eszközökkel és megfelelő szaktudással és gyakorlattal rendelkezzenek, valamint részt vegyenek külső minőségi ellenőrzési programokban.

A mycobacteriológiai laboratóriumnak vagy laboratóriumi részlegnek rendelkeznie kell az adatok kezelésére, leletkiadásra és a kapott tenyésztési és rezisztencia adatok továbbítására alkalmas informatikai rendszerrel (laboratóriumi surveillance alapfeltétele).

Fontos elvárás, hogy a különböző kompetenciaszintű mikrobiológiai laboratóriumok megfelelő mycobacteriológiai részlegei egymásra épülve végezzék a diagnosztikus munkát. Az M1 kompetenciaszintű laboratóriumok képesek mikroszkópos tuberkulózis diagnosztikát végezni megfelelő gyakorlattal rendelkező személy esetén. Alacsony komplexitású gyors molekuláris vizsgálatok (WRD) szintén végezhetőek. A tenyésztések zömét végző M2 szintű laboratóriumok, amennyiben valamely lépését a diagnosztikának nem végzik (azonosítás, rezisztencia meghatározás), kötelesek a magasabb szintű M3 mycobacteriológiai diagnosztikát végző laboratóriumba továbbítani a mintát vagy az izolátumot. A Nemzeti Mycobacteriológiai Referencia Laboratórium feladata a mycobacteriológiai laboratóriumi hálózat minőségi munkáját ellenőrizni, illetve az M1 és M2-es laboratóriumok által nem végzett vizsgálatokat elvégezni. Bizonyos vizsgálatokat a mycobacterium diagnosztika területén csak a Nemzeti Mycobacteriológiai Referencia Laboratórium végez (lásd egyes ajánlások).

### **1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai**

Nem releváns.

### **1.4. Egyéb feltételek**

A hazai M2-M3 kompetenciaszintű laboratóriumoknak (így a csak mycobacteriológiai diagnosztikát végző laboratóriumok és a mikrobiológiai laboratóriumi részlegként működő mycobacteriológiai laboratóriumok) csak kis százaléka ment keresztül szakmai akkreditáción a Nemzeti Akkreditáló Testület által elvártaknak megfelelően, de minden mycobacteriológiai diagnosztikát végző laboratóriumnak meg kell felelnie a jelenleg érvényben lévő mikrobiológiai laboratóriumra vonatkozó jogszabályi elvárásoknak.

A minőségbiztosítási feltételek az egyes ajánlások részletezéséhez csatlakozóan témakörönként kerültek meghatározásra és az alkalmazást segítő dokumentumok között táblázat formájában foglalják össze az információkat.

## **2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája**

### **2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nem készültek.

### **2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**

Nem készültek.

### **2.3. Táblázatok**

**1. táblázat: A mikroszkópos vizsgálatok értékelése** [12 adaptálva]

**2. táblázat: A TB kezelésében használt első és második vonalbeli szerekkel szembeni érzékenység vizsgálata céljából ajánlott kritikus koncentrációk** [26]

**3. táblázat: RR/MDR-TB kezelésében használt szerek kritikus koncentráció értékei** [26]

**4. táblázat: Meghatározások a rezisztens MTBC törzsek osztályozásához** [25]

**5. táblázat: WHO és/vagy ECDC által jóváhagyott eljárások TB diagnosztikához** [7]

**6. táblázat: A minták alkalmassága egyes bakteriológiai és molekuláris biológiai eljárásokra** [7]

**7. táblázat: Bakteriológiai igazoltság: pozitív DNAM (PCR) és/vagy pozitív tenyésztési eredmény** [saját szerkesztés]

**8. táblázat: Direkt mikroszkópos vizsgálat és a direkt molekuláris nukleinsav amplifikációs módszer DNAM (PCR) eredményeinek együttes értékelése** [saját szerkesztés]

**9. táblázat: Genotípusos (gDST) és fenotípusos (pDST) érzékenységi vizsgálatok eltérő eredményeinek értékelése és magyarázata** [20]

**10. táblázat: A mycobacteriológiai laboratóriumok feladatai és felelősségei** [7]

**11. táblázat: 8 órás munkanap alatt elvégezhető műveletek** [7]

**12. táblázat: MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSI (MB) ELEMELK A TB DIAGOSZTIKAI ELJÁRÁSOKBAN** [7]

**13. táblázat: Minőségi mutatók kenet mikroszkópiás vizsgálatra** [7]

**14. táblázat: Minőségi mutatók baktériumtenyésztéses vizsgálatra** [7]

**15. táblázat: Minőségi mutatók fenotípusos anti-TB szer-rezisztencia vizsgálatra** [7]

**16. táblázat: Minőségi mutatók FL-LPA és SL-LPA vizsgálatra** [7]

**17. táblázat: Minőségi mutatók Xpert MTB/RIF és Xpert Ultra** [7]

**18. táblázat: Minőségi mutatók MC-aNAAT vizsgálatokra** [7]

**19. táblázat: Minőségi mutatók LC-aNAAT vizsgálatokra** [7]

**20. táblázat: GenoType CM, AS és NTM-DR tesztekkel azonosítható NTM fajok/alfajok** [saját szerkesztés]

## 2.4. Algoritmusok

1. algoritmus: A tuberkulózis mikrobiológiai diagnózisa [saját szerkesztés]

2. algoritmus: NTM fertőzések mikrobiológiai diagnózisa [saját szerkesztés]

3. algoritmus: Molekuláris eljárások alkalmazása a tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájában [7 adaptálva]

4. algoritmus: Molekuláris eljárások alkalmazása a RIF-R/MDR tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájában és a második vonalbeli szerekkel szembeni érzékenység vizsgálatában [7 adaptálva]

5. algoritmus: Molekuláris eljárások alkalmazása az INH-R tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájában [7 adaptálva]

## 2.5. Egyéb dokumentum

1. Vizsgálatkérő lap minták mikrobiológiai feldolgozásához

2. Vizsgálatkérő lap törzsek azonosításához

3. Útmutató klinikusoknak

4. Belső minőségbiztosítás

## 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

### „Ajánlás1

**A tuberkulózis (TB) gyanú felmerülésekor a fertőzés lokalizációjának megfelelően kell mintát küldeni a laboratóriumba, a klinikai diagnózis bakteriológiai igazolása céljából. (A)** [7, 12, 13, 14]”

Ajánlás1 vonatkozásában: A vizsgált időszakban TB-gyanú felmerülésekor a klinikai diagnózis bakteriológiai igazolása céljából, hány alkalommal küldtek mintát a fertőzés lokalizációjának megfelelően a laboratóriumba?

A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálatai országos vagy regionális megfelelőségének indikátorai:

A nukleinsav alapú kimutatási módszerek alkalmazása a tuberkulózis diagnosztikában, a kapott eredmények értékelése

### „Ajánlás7

**Tuberkulózis klinikai jeleit és tüneteit mutató személy indító mycobacteriológiai vizsgálatát a klinikai mintán közvetlenül alkalmazott, direkt nukleinsav amplifikációs módszerrel (DNAM) – közismert néven PCR módszerrel – ajánlott megalapozni.”**

Ajánlás7 vonatkozásában: A vizsgált időszakban hány esetben végeztek tuberkulózis klinikai jeleit és tüneteit mutató személy indító mycobacteriológiai vizsgálata céljából a klinikai mintán közvetlenül alkalmazott, direkt nukleinsav amplifikációs módszerrel (DNAM) vizsgálatot a tuberkulózis klinikai jeleit és tüneteit mutató személy összes indító mycobacteriológiai vizsgálatához képest?

A minta-előkezelési módszer (dekontamináció) értékelése a tenyészetek fertőzöttségének %-os előfordulása alapján.

### „Ajánlás9

**A nem steril testtájról származó, kontamináltak tekinthető vizsgálati anyagok esetében a tenyésztés előtt a minta előkezelését el kell végezni. (A)** [7, 12, 13]”

Ajánlás9 vonatkozásában: A vizsgált időszakban hány esetben végezték el a nem steril testtájról származó, kontamináltak tekinthető vizsgálati anyagok tenyésztés előtt a minta előkezelését az összes tenyésztési célból beérkezett, nem steril testtájról származó, kontamináltak tekinthető vizsgálati anyag számához képest?

A direkt mikroszkópos, a tenyésztéses eljárásokkal kapott eredmények összevetése adott betegcsoport esetében (érzékenység, fajlagosság, pozitív és negatív prediktív érték vizsgálatával, illetve az irodalomban megtalálható értékelésekkel).

A bakteriológiailag (nukleinsav kimutatással és/vagy tenyésztéssel) igazolt tuberkulózis esetek aránya a regisztrált esetekhez viszonyítva.

A tenyésztéssel pozitív esetekben az elvégzett rezisztenciavizsgálatok aránya.

A MDR és XDR mycobacteriumok aránya a bakteriológiailag igazolt tuberkulózis esetekben kimutatott mycobacteriumok között.



## VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában résztvevő fejlesztőcsoport tagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő publikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. Amennyiben a tudományos bizonyítékokban vagy az ellátókörnyezetben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztőcsoport kezdeményezheti az irányelv idő előtti felülvizsgálatát.

## IX. IRODALOM

- [1.] Introduction to GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html#h.buaodtl66dyx>
- [2.] Korányi Bulletin, 2023,1 szám, 4-13 Bulletin – Országos Korányi Pulmonológiai Intézet – Szakmai érdeklődők (koranyi.hu)
- [3.] WHO Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
- [4.] ECDC: Surveillance report – Tuberculosis. Annual Epidemiological report for 2021. 2023 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-annual-epidemiological-report-2021>
- [5.] ECDC Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe 2023 (2021 data) <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2023-2021-data>
- [6.] WHO Standard Universal access to rapid tuberculosis diagnosis 2023 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240071315>
- [7.] WHO Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening 2022 update <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061507>
- [8.] WHO Operational handbook on tuberculosis Module 3: Diagnosis. Rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2021 update <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589>
- [9.] WHO Consolidated guidelines for tuberculosis detection Module 3: Diagnosis. Rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2021 update <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>
- [10.] WHO Implementing the End TB Strategy: The Essentials 2022 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093>
- [11.] Tagliani E, et al. Appeal from the European reference laboratory network for tuberculosis for improving the diagnosis of infections caused by non-tuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Infect. 2023 Jun 14;S1198-743X(23)00280-X. doi: 10.1016/j.cmi.2023.06.005. Epub ahead of print. PMID: 37321396.
- [12.] ECDC TECHNICAL REPORT Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union Updated 2022 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/handbook-tuberculosis-laboratory-diagnostic-methods-european-union-updated-2023>
- [13.] MSF Tuberculosis. Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. Médecins Sans Frontières and Partners in Health. Tuberculosis. September 2023. 978-2-37585-222-4 <https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/TUB/english/tuberculosis-20321086.html>
- [14.] WHO eTB Guidelines 2023 <https://tbksp.org/en/recommendation/page-1>
- [15.] WHO Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2021-2022. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019720>
- [16.] UN European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road. United Nations. 2017. <https://www.unece.org/trans/danger/publi/adr/adr2017/17contentse0.html>
- [17.] WHO Technical Expert Group Meeting Report: Commercial products for preserving clinical specimens for the diagnosis of tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2017. (WHO/HTM/TB/2017.19). <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.19>
- [18.] WHO Rapid Communication: Molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000339>



- [19.] WHO Manual for selection of molecular WHO-recommended rapid diagnostic tests for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240042575>
- [20.] WHO Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region. 1 October 2017. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289052375>
- [21.] WHO. WHO updates policy for the use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for diagnosing active tuberculosis in people living with HIV 2019 [https://www.who.int/news/item/04-11-2019-who-updates-policy-for-the-use-of-lateral-flow-urine-lipoarabinomannan-assay-\(lf-lam\)](https://www.who.int/news/item/04-11-2019-who-updates-policy-for-the-use-of-lateral-flow-urine-lipoarabinomannan-assay-(lf-lam))
- [22.] WHO Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2>
- [23.] Domínguez J, Boeree MJ, Cambau E, Chesov D, Conradie F, Cox V, et. al.: TBnet and RESIST-TB networks. Clinical implications of molecular drug resistance testing for Mycobacterium tuberculosis: a 2023 TBnet/RESIST-TB consensus statement. *Lancet Infect Dis.* 2023 Apr;23(4):e122-e137. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00875-1. Epub 2023 Feb 28. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2023 Mar 28;; PMID: 36868253.
- [24.] STOP TB GLI – Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection. Interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. <https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-guide-interpretation-and-reporting-of-line-probe-assays>
- [25.] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>
- [26.] World Health Organization. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.5). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>
- [27.] World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>
- [28.] Fowler PW, et al. Automated detection of bacterial growth on 96-well plates for high-throughput drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *Microbiology.* 2018 Dec;164(12):1522-1530. doi: 10.1099/mic.0.000733. Epub 2018 Oct 23.
- [29.] CRyPTIC Consortium. Epidemiological cut-off values for a 96-well broth microdilution plate for high-throughput research antibiotic susceptibility testing of M. tuberculosis. *Eur Respir J.* 2022 Oct 13;60(4):2200239. doi: 10.1183/13993003.00239-2022. PMID: 35301246; PMCID: PMC9556810.
- [30.] Kahlmeter G, Turnidge J. The determination of epidemiological cut-off values requires a systematic and joint approach based on quality controlled, non-truncated minimum inhibitory concentration series. *Eur Respir J.* 2023 May 5;61(5):2202259. doi: 10.1183/13993003.02259-2022. PMID: 37147008.
- [31.] Köser CU, Maurer FP. Minimum inhibitory concentrations and sequencing data have to be analysed in more detail to set provisional epidemiological cut-off values for Mycobacterium tuberculosis complex. *Eur Respir J.* 2023 May 5;61(5):2202397. doi: 10.1183/13993003.02397-2022. PMID: 37147011.
- [32.] Schön T, et al. Standards for MIC testing that apply to the majority of bacterial pathogens should also be enforced for Mycobacterium tuberculosis complex. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Feb 14. pii: S1198-743X(19)30041-2. doi: 10.1016/j.cmi.2019.01.019.
- [33.] Schön T, et al. Multicentre testing of the EUCAST broth microdilution reference method for MIC determination on Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Feb;27(2):288.e1-288.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.019. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33198949.
- [34.] Schön T, et al. What is the role of the EUCAST reference method for MIC testing of the Mycobacterium tuberculosis complex? *Clin Microbiol Infect.* 2020 Nov;26(11):1453-1455. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.037. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32768492.
- [35.] Schön T, et al. Antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex isolates - the EUCAST broth microdilution reference method for MIC determination. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Nov;26(11):1488-1492. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.036. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32750539.

- [36.] Maurer FP, Shubladze N, Kalmambetova G, Felker I, Kuchukhidze G, Köser CU, Cirillo DM, Drobniewski F, Yedilbayev A, Ehsani S; European Laboratory Initiative on TB, HIV and Viral Hepatitis. Diagnostic Capacities for Multidrug-Resistant Tuberculosis in the World Health Organization European Region: Action is Needed by all Member States. *J Mol Diagn.* 2022 Nov;24(11):1189-1194. doi: 10.1016/j.jmoldx.2022.07.005. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35964846.
- [37.] T. Schön,P. Miotto,C.U. Köser,M. Viveiros,E. Böttger,E. Cambau.: Mycobacterium tuberculosis drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. *Clinical Microbiology and Infection.* Volume 23, Issue 3, March 2017, Pages 154-160. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X16305110>
- [38.] WHO Target product profile for next-generation drug-susceptibility testing at peripheral centres. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://tbksp.org/en/node/2538>
- [39.] WHO Target product profiles for tests for tuberculosis treatment monitoring and optimization. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://tbksp.org/en/node/2622>
- [40.] Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis, sixth edition.
- [41.] Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018020>
- [42.] ECDC Surveillance report – Tuberculosis Molecular surveillance status report focusing on rifampicin and multi-drug resistance in the EU/EEA July 2023 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-molecular-surveillance-status-report-focussing-rifampicin-and-multi>
- [43.] ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on whole genome sequencing for public health surveillance. Stockholm: ECDC; 2016. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-whole-genome-sequencing-public-health-surveillance>
- [44.] WHO The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018 <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371687/9789240076372-eng.pdf?sequence=1>
- [45.] WHO Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>
- [46.] WHO Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, second edition. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410>
- [47.] ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on whole genome sequencing for public health surveillance. Stockholm: ECDC; 2016. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-whole-genome-sequencing-public-health-surveillance>
- [48.] ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis molecular surveillance status report focussing on rifampicin and multi-drug resistance in the EU/EEA, September 2023. ECDC: Stockholm; 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-molecular-surveillance-status-report-focussing-rifampicin-and-multi>
- [49.] Satta G, Atzeni A, McHugh TD. Mycobacterium tuberculosis and whole genome sequencing: a practical guide and online tools available for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Feb;23(2):69-72. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.005. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27642177.
- [50.] WHO. The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240078079>
- [51.] ATS. Charles L. Daley, Jonathan M. Iaccarino, Christoph Lange, Emmanuelle Cambau, Richard J. Wallace, Jr, Claire Andrejak, et. al.: Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline *Clinical Infectious Diseases*® 2020;71(4):e1–e36
- [52.] BTS. CS Haworth, J Banks, T Capstick, A J Fisher, T Gorsuch, IF Laurensen, et. al.: BTS NTM Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) *Thorax* 2017;72:iii1–ii64. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210927
- [53.] Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTMPD). *BMJ Open Resp Res.* 2017;4:e000242. doi:10.1136/bmjresp-2017-000242 (summary of recommendations)
- [54.] R Andres Floto, Kenneth N Olivier, Lisa Saiman, Charles L Daley, Jean-Louis Herrmann, Jerry A Nick, et. al.: US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the

- management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016;71:i1–i22. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207360. [https://thorax.bmj.com/content/71/Suppl\\_1/i1.long](https://thorax.bmj.com/content/71/Suppl_1/i1.long)
- [55.] Christoph Lange, Erik C Böttger, Emmanuelle Cambau, David E Griffith, Lorenzo Guglielmetti, Jakko van Ingen, et. al.: Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases, *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 22, Issue 7, 2022, Pages e178-e190, ISSN 1473-3099, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00586-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00586-7) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309921005867>)
- [56.] Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, Thomson CC. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Sep;17(9):1033-1039. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-222CME. PMID: 32870060. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32870060/>
- [57.] van Ingen J, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J*. 2018 Mar 22;51(3). pii: 1800170. doi: 10.1183/13993003.00170-2018. Print 2018 Mar.
- [58.] Nikolayevskyy V, et al. Novel external quality assurance scheme for drug susceptibility testing of non-tuberculous mycobacteria: a multicentre pilot study. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Feb 11. doi: 10.1093/jac/dkz027.
- [59.] Fröberg G, et al. Towards clinical breakpoints for non-tuberculous mycobacteria - Determination of epidemiological cut off values for the *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* using broth microdilution. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Jun;29(6):758-764. doi: 10.1016/j.cmi.2023.02.007. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36813087.
- [60.] Huh HJ, Kim SY, Shim HJ, Kim DH, Yoo IY, Kang OK, et. al.: GenoType NTM-DR Performance Evaluation for Identification of *Mycobacterium avium* Complex and *Mycobacterium abscessus* and Determination of Clarithromycin and Amikacin Resistance. *J Clin Microbiol*. 2019 Jul 26;57(8):e00516-19. doi: 10.1128/JCM.00516-19. PMID: 31167842; PMCID: PMC6663903. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167842/>
- [61.] Fedrizzi T, et al. Genomic characterization of Nontuberculous Mycobacteria. *Sci Rep*. 2017 Mar 27;7:45258. doi: 10.1038/srep45258.
- [62.] Zimenkov, D. Variability of *Mycobacterium avium* Complex Isolates Drug Susceptibility Testing by Broth Microdilution. *Antibiotics* 2022, 11, 1756. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121756>
- [63.] Maurer FP, et al. Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium*-intracellulare complex. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Mar;25(3):379.e1-379.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.010. Epub 2018 Jun 12

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

### 1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat elnöke kijelölte az irányelvekfejlesztő csoport tagjait és felelősét. A fejlesztőcsoport azonosította azokat a nemzetközi irányelveket és konszenzusos javaslatokat, amelyek adaptálhatók a hazai viszonyokra.

### 2. Irodalomkeresés, szelekció

Alapvetően a témakör meghatározó nemzetközi szervezeteinek előző egészségügyi szakmai irányelvünk óta megjelent vagy frissítésre került kézikönyveit vettük alapul. Az irodalomkutatás 2023. november 22-én zárult le. Ezek forráshelyei az alábbi honlapok:

TB

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/handbook-tuberculosis-laboratory-diagnostic-methods-european-union-updated-2023>

<https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/TUB/english/tuberculosis-20321086.html>

<https://www.tbnet.eu/pub-beta>

<https://tbksp.org/en>

<https://tbksp.org/en/guidance-books-solr>

<https://tbksp.org/en/implementation-books-solr>

<https://tbksp.org/en/recommendation/page-1>

<https://stoptb.org/wg/gli/srt.asp>

NTM

<http://www.ntm-net.org/index.php/education>

[https://thorax.bmj.com/content/71/Suppl\\_1/i1.long](https://thorax.bmj.com/content/71/Suppl_1/i1.long)

<https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/ntm/>

<https://www.thoracic.org/statements/guideline-implementation-tools/treatment-of-ntm.php>

Valamennyi, a mycobacteriologia témakörében megjelent dokumentum feldolgozásra került, szelekciót csak az azokon belül lévő ajánlásokban végeztünk, az egészségügyi szakmai irányelv hatókörének megfelelően.

A fellelt tanulmányokból azokat választottuk ki, amelyek a kézikönyvek ajánlásaihoz mérten kiegészítő információval szolgáltak, és angol nyelven jelentek meg.

Keresőszavak:

*M. tuberculosis* diagnosis, Non-tuberculosis mycobacteria diagnosis, Molecular methods, MDR tuberculosis XDR tuberculosis INH resistant tuberculosis, WHO recommended methods in TB diagnosis, Diagnostic algorithm TB.

### 3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az GRADE handbook alapján került értékelésre, illetve, ahol a nemzetközi irányelv, javaslat nyilatkozott a bizonyíték szintjéről, ott az került adaptálásra.

### 4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi szervezetek irányelveinek ajánlásait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra. A rangsorolást a IV. fejezet 4. pontjában lefektetett elvek szerint a szerzők végezték el.

### 5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv megküldésre került az egészségügyi ellátási folyamatban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak véleményezésre.

A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkel kialakított konszenzusnak.

### 6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

## XI. MELLÉKLET

### 1. Alkalmazást segítő dokumentumok

#### 1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

#### 1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

#### 1.3. Táblázatok

##### 1. táblázat: A mikroszkópos vizsgálatok értékelése [12 adaptálva]

Mikroszkópos vizsgálat értékelése	
Ielet	Mikroszkópos vizsgálat (1000x nagyítás)
Negatív	0 saválló pálca/kenet
Pozitív 1–9	1–9 saválló pálca/100 látómező
Pozitív 1+	10–100 saválló pálca/100 látómező
Pozitív 2+	1–10 saválló pálca/1 látómező
Pozitív 3+	10+ saválló pálca/1 látómező

látómező (HPF: High Power Field, immerziós objektív látómező)

**2. táblázat: A TB kezelésében használt első és második vonalbeli szerekkel szembeni érzékenység vizsgálata céljából ajánlott kritikus koncentrációk (mg/L). [26]**

Anti-TB szer	LJ	7H10	7H11	MGIT
INH	0,2	0,2	0,2	0,1
RIFAMPICIN	40,0	0,5	1,0	0,5
RIFABUTIN	–	–	–	–
RIFAPENTIN	–	–	–	–

**3. táblázat: RR/MDR-TB kezelésében használt szerek kritikus koncentráció értékei (mg/L) [26]**

Csoportok és lépések	Szerek	LJ	7H10	7H11	MGIT
<b>A csoport</b> mindhárom szert alkalmazni	Levofloxacin	2,0	1,0	–	1,0
	Moxifloxacin (CC)	1,0	0,5	0,5	0,25
	Moxifloxacin (CB)	–	2,0	–	1,0
	Bedaquiline	–	–	0,25	1,0
	Linezolid	–	1,0	1,0	1,0
<b>B csoport</b> egyik vagy mindkét szer	Clofazimin	–	–	–	1,0
	Cycloserine/terizidone	–	–	–	–
<b>C csoport</b> kiegészítésképpen vagy ha az „A” és „B” csoportba tartozó szerek nem adhatók	Ethambutol	2,0	5,0	7,5	5,0
	Delamanid	–	–	0,016	0,06
	Pyrazinamide	–	–	–	100,0
	Imipenem–cilastatin	–	–	–	–
	Meropenem	–	–	–	–
	Amikacin	30,0	2,0	–	1,0
	Ethionamide	40,0	5,0	10,0	5,0
	Prothionamide	40,0	–	–	2,5
PAS	–	–	–	–	

CC: kritikus koncentráció, CB: klinikai breakpoint. Az MGIT rendszerben a pretomanidra ideiglenes 1 mg/l breakpoint-ot javasolt az EMA, az EUCAST pedig 2 mg/l értéket, ameddig megfelelő mennyiségű adat birtokába jutunk a MIC meghatározások alkalmazásával. A WHO még nem javasolt kritikus koncentráció értéket erre a szerre.

**4. táblázat: Meghatározások a rezisztens MTBC törzsek osztályozásához [25]**

	2006 WHO	2021 WHO
RR TUBERKULÓZIS	RIF	RIF
MDR	RIF+INH	RIF+INH
PRE-XDR	–	MDR/RR+FQ
XDR	MDR/RR+FQ+SLID	MDR/RR+FQ+BDQ/LZD MDR/RR+FQ+BDQ+LZD

RR: rifampicin rezisztens, MDR: multi-drug rezisztens, FQ: fluoroquinolon (levofloxacin, moxifloxacin), XDR: kiterjedt gyógyszerrezisztens (extensively drug resistant), SLID: második vonalbeli injektábilis szerek (amikacin, capreomycin, kanamycin)

**5. táblázat: WHO és/vagy ECDC által jóváhagyott eljárások TB diagnosztikához [7]**

Eljárás és használata	Munkamenet	Megjegyzés
<b>Hagyományos eljárások kezdeti diagnosztikai tesztként pulmonális és extrapulmonális TB-gyanújában</b>		
Saválló pálcák mikroszkópos vizsgálata MTBC kimutatására, laboratóriumi kórisme vagy a kezelés hatásosságának követése végett	konvencionális fénymikroszkópia ZN festéssel	LED fluoreszcenciás mikroszkópia mintegy 10%-kal érzékenyebb és a vizsgálati idő számottevően rövidebb, mint konvencionális mikroszkóppal.
	konvencionális fluoreszcenciás mikroszkópia	WHO ajánlja a konvencionális mikroszkópia felváltását LED fluoreszcenciás mikroszkópiával.
	LED fluoreszcenciás mikroszkópia	Közvetlen kenetvizsgálat alacsony kockázati fokozatú TB-laboratóriumban végezhető. Dúsított minták feldolgozása kenet-mikroszkópia végett közepes kockázatú TB-laboratóriumban végzendő. A vizsgálat idő 15–30 perc.
Baktériumtenyésztés MTBC kimutatására, laboratóriumi kórisme vagy a kezelés hatásosságának követése végett vagy MTBC izolálására baktérium-kultúrákból	Löwenstein-Jensen táptalajon (tojás alapú)	Felülfertőződés elfogadható mértéke 3–5%.
	Middlebrook 7H10 vagy 7H11 táptalajon (agar alapú)	A minták feldolgozását a mérsékelt kockázati TB-laboratóriumok végezzék.
	folyékony táptalajokon (pl. BACTEC™ MGIT™ 960 TB System [Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD])	Az eredményközlési idő 3–8 hét, és a minta tenyésztéses alapú negatív mivolta nem jelenthető ki korábban, mint 8 hét inkubáció után.
Immunkromatográfiai assay szilárd vagy folyékony táptalajokon létrehozott tenyészetekből izolált baktériumokkal	Capilia TB Neo (Tauns Laboratories, Numazu, Japan)	– baktériumtenyészetekkel használandó
	TB AG MPT64 Rapid Test© (SD Boline Kyonggi-do, Koreai Közt.)	– fajmeghatározási eljárások bármilyen mycobacterium izolátumokra alkalmazhatók
	TBclD© (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD)	– a tenyészetek feldolgozását a magas kockázati TB-laboratóriumok végezzék, a vizsgálati idő 15 perc
<b>Gyorsteszték kezdeti diagnosztikai tesztként pulmonális TB-gyanújában MTBC kimutatására rezisztenciavizsgálat nélkül</b>		
NAAT MTBC kimutatására	Loopamp MTBC detection kit (Eiken Chemical Company Ltd., Japan)	– köpet- és bronchoalveolaris mosadék vizsgálatára ajánlott – alkalmazható perifériás laboratóriumban (ahol mikroszkópiát végeznek) – nem helyettesítheti be azokat a molekuláris WRD-atket, amelyek a TB-baktériumot és a rezisztenciákat mutatják ki – mérsékelt kockázati TB-laboratóriumokban végezhető – vizsgálati idő 90 perc

Eljárás és használata	Munkamenet	Megjegyzés
Gyors antigén-kimutatási teszt MTBC-re	LF-LAM assay (pl. Alere Determine™ Urine TB LAM Ag test [Alere Inc, Waltham, USA])	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vizeletminta vizsgálatára ajánlott</li> <li>– etegágy mellett is elvégezhető, a minimális biosafety igények miatt</li> <li>– HIV-fertőzött esetekben ajánlott, mind pulmonális, mind extrapulmonális lokalizációjú TB-folyamatok gyanújában</li> <li>– a vizsgálati idő 30 perc</li> </ul>
<b>Gyors molekuláris tesztek kezdeti diagnosztikai tesztként pulmonális TB-gyanújában MTBC kimutatására rifampicin rezisztencia vizsgálatával</b>		
Automatizált NAAT MTBC és rifampicin rezisztencia kimutatására	Xpert MTB/RIF assay (Cepheid, Sunnyville, CA, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pulmonális és bizonyos extrapulmonális minták vizsgálatára</li> <li>– alkalmas bármilyen szintű megfelelő infrastruktúrával rendelkező laboratóriumi használatra</li> <li>– alkalmazható alacsony kockázatú TB-laboratóriumban</li> <li>– a vizsgálati idő 2 óra (MTB/RIF), 30 perc (MTB Ultra)</li> </ul>
	Xpert MTB/RIF Ultra assay (Cepheid, Sunnyville, CA, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– alkalmazható alacsony kockázatú TB-laboratóriumban</li> <li>– a vizsgálati idő 2 óra (MTB/RIF), 30 perc (MTB Ultra)</li> </ul>
	Truenat MTB, MTB Plus and MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Goa India)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– köpet- és bronchoalveolaris mosadék vizsgálatára ajánlott</li> <li>– alkalmazható perifériás laboratóriumban</li> <li>– akkumulátoros működtetésű egységek is léteznek</li> <li>– alkalmazható alacsony kockázatú TB-laboratóriumban</li> <li>– a vizsgálati idő 1 óra (kórokozó kimutatása) és további még 1 óra (rezisztenciavizsgálat)</li> </ul>
<b>Gyors molekuláris tesztek kezdeti diagnosztikai tesztként pulmonális TB-gyanújában MTBC kimutatására rifampicin és izoniazid rezisztencia vizsgálatával</b>		
Mérsékelt komplexitású automatizált NAAT MTBC és RIF és INH rezisztencia kimutatására	RealTime MTB és MTB RIF/INH assay-k (Abbott Laboratories, Abbott Park, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– köpet- és bronchoalveolaris mosadék vizsgálatára ajánlott</li> <li>– központi (referencia) és köztes szintű laboratóriumban alkalmazható az infrastrukturális, karbantartási és kompetencia feltételek okán</li> <li>– alacsony kockázati szintű laboratóriumban alkalmazható</li> <li>– a vizsgálati idő 7 óra (kórokozó kimutatása) és további még 3,5 óra (rezisztenciavizsgálat) a RealTime eljáráskor</li> </ul>
	BD MAX MDR assay (Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– alacsony kockázati szintű laboratóriumban alkalmazható</li> <li>– a vizsgálati idő 4,5 óra a BD MAX eljáráskor</li> </ul>
	FluoroType MTB és MTBDR assay, (Brucker/ Hain Lifescience, Nehren, Germany)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– a vizsgálati idő 2,5 óra a FluoroType eljáráskor</li> <li>– a vizsgálati idő 5,5 óra (kórokozó kimutatása) és további még 3,5 óra (rezisztenciavizsgálat) a cobas eljáráskor</li> </ul>
	cobas MTB és MBT-RIF/INH, assay-k, (Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– a vizsgálati idő 4,5 óra a BD MAX eljáráskor</li> <li>– a vizsgálati idő 2,5 óra a FluoroType eljáráskor</li> <li>– a vizsgálati idő 5,5 óra (kórokozó kimutatása) és további még 3,5 óra (rezisztenciavizsgálat) a cobas eljáráskor</li> </ul>



Eljárás és használata	Munkamenet	Megjegyzés
<b>Hagyományos tesztek antituberkulotikum szerekkel szembeni rezisztencia vizsgálatára</b>		
Fenotípusos rezisztenciavizsgálat (indirekt eljárás) Fenotípusos rezisztenciavizsgálat - legalább RIFA, INH és FQ szükséges és erősen ajánlott MDR TB-ben használt A csoportú antituberkulotikumokra	szilárd táptalajok: Löwenstein-Jensen és Middlebrook 7H10 vagy 7H11  folyékony táptalajok: BACTEC™ MGIT™ 960 TB System (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD)	– indirekt fenotípusos rezisztenciavizsgálat tenyésztési izolátumból – központi (referencia) és köztes szintű, fejlett laboratóriumban alkalmazható infrastrukturális, karbantartási és kompetencia feltételek okán – tenyészetek feldolgozását a magas kockázati TB-laboratóriumok végézzék – a vizsgálati idő 3–4 hét + a tenyésztés ideje szilárd táptalajoknál – a vizsgálati idő 1–3 hét + a tenyésztés ideje folyékony táptalajoknál
<b>Gyors molekuláris tesztek bakteriológiailag igazolt pulmonalis TB esetén antituberkulotikumokkal szembeni rezisztencia vizsgálatára</b>		
FL-LPA: reverz hibridizációs assay INH és RIF rezisztencia kimutatására	GenoType MTBDRplus, (Bruker/Hain Lifescience, Nehren, Germany)  NTM+MDRTB Detection Kit (Nipro Corporation, Osaka, Japan)	– ajánlott baktériumtenyészet-izolátumokra és kenetből mikroszkópiával saválló pálcákra pozitív mintákra – köztes szintű laboratóriumban alkalmazható infrastrukturális, karbantartási és kompetencia feltételek okán – a köpetek feldolgozása közepes kockázatú TB-laboratóriumban végzendő – a tenyészetek feldolgozása magas kockázatú TB-laboratóriumban végzendő – a vizsgálati idő 1–2 nap
FL-LPA: reverz hibridizációs assay FQ és AMK rezisztencia kimutatására	GenoType MTBDRplus, (Bruker/Hain Lifescience, Nehren, Germany)	– ajánlott baktériumtenyészet-izolátumokra és kenetből mikroszkópiával saválló pálcákra pozitív mintákra – köztes szintű és magas szintű laboratóriumban alkalmazható infrastrukturális, karbantartási és kompetencia feltételek okán – a köpetek feldolgozása közepes kockázatú TB-laboratóriumban végzendő – a tenyészetek feldolgozása magas kockázatú TB-laboratóriumban végzendő – a vizsgálati idő 1–2 nap
LC-aNAAT az INH és második vonalbeli anti-TB szerekkel (FQ, ETO, AMK) szembeni rezisztencia kimutatására	Xpert MTB/XDR assay (Cepheid, Sunnyville, CA, USA) 10 színű GeneXpert készülket igényel	– köpet vizsgálatára ajánlott – megfelelő infrastruktúra léte esetén bármilyen szintű TB-laboratóriumban végezhető – alacsony kockázati szintű laboratóriumban alkalmazható – vizsgálati idő 90 perc

Eljárás és használata	Munkamenet	Megjegyzés
HC-aNAAT a PZA szembeni rezisztencia kimutatására	Genoscholar PZA-TB II test (Nipro Corporation, Osaka, Japan)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ajánlott baktériumtenyészet-izolátumokra</li> <li>– köztes szintű és magas szintű laboratóriumban alkalmazható infrastrukturális, karbantartási és kompetencia feltételek okán</li> <li>– a tenyészetek feldolgozása magas kockázatú TB-laboratóriumban végzendő</li> <li>– a vizsgálati idő 1–2 nap + a tenyésztés ideje</li> </ul>

**6. táblázat: A minták alkalmassága egyes bakteriológiai és molekuláris biológiai eljárásokra [7]**

Minta (kóros anyag, váladék)	Eljárás (teszt)
légúti vagy extrapulmonáris minták	Xpert, közvetlen mikroszkópos vizsgálat, tenyészet
köpet, kizárólag pozitív kenettel, <i>M. tuberculosis</i> izolátum	GenoType MTBDRplus ver2.
köpet (pozitív vagy negatív kenettel), <i>M. tuberculosis</i> izolátum	GenoType MTBDRsl ver2.
köpet (pozitív vagy negatív kenettel)	Truenat
légúti és extrapulmonális minták, légúti minták légúti minták, <i>M. tuberculosis</i> izolátum légúti minták, <i>M. tuberculosis</i> izolátum Mycobacterium izolátum légúti minták	mérsékelt komplexitású NAAT: FluoroType MTB FluoroType MTB 2 FluoroType MTBDR Liquid Array MTB-XDR FluoroType Mycobacteria ver1 Liquid ArrayMycobacteria direct (2024)
Mycobacterium izolátum	Genoscholar NTM + MDRTB II
<i>M. tuberculosis</i> izolátum	Genoscholar PZA-TB II
köpet, kizárólag pozitív kenettel <i>M. tuberculosis</i> izolátum	tNGS
<i>M. tuberculosis</i> izolátum	WGS

**7. táblázat: Bakteriológiai igazoltság: pozitív DNAM (PCR) és/vagy pozitív tenyésztési eredmény [saját szerkesztés]**

Diagnosztikai módszer	bakteriológiailag igazolt új tbc-eset		
	a,	b,	c,
<b>direkt molekuláris DNAM diagnosztika (PCR)</b>	<b>pozitív</b>	<b>negatív/nincs</b>	<b>pozitív</b>
<b>tenyésztés</b>	<b>pozitív</b>	<b>pozitív</b>	<b>negatív/nincs</b>

**8. táblázat: Direkt mikroszkópos vizsgálat és a direkt molekuláris nukleinsav amplifikációs módszer DNAM (PCR) eredményeinek együttes értékelése [saját szerkesztés]**

Mikroszkópos vizsgálat (Z-N) saválló pálcák	DNAM XPERT MTB RIF Ultra	Értékelés
<b>pozitív</b>	<b>pozitív</b>	<b><i>M. tuberculosis</i> komplex fertőzés (MTBC)</b>
pozitív	negatív	NTM jelenléte, lehetséges direkt molekuláris NTM kimutatás (GenoType Direct CM – Common Mycobacteria), faj meghatározással
<b>negatív</b>	<b>pozitív</b>	<b><i>M. tuberculosis</i> komplex fertőzés (MTBC)</b>

9. táblázat: Genotípusos (gDST) és fenotípusos (pDST) érzékenységi vizsgálatok eltérő eredményeinek értékelése és magyarázata [20]

XpertMTB/RIF Minta	FL-LPA rpoB	Lelet	Kezelés	pDST	Magyarázat/ lehetséges laborhibák	Tennivaló
RIF-R	R WT- MUT+	RIF-R az Xpert eredmény alapján	SL kezelés megkezdése majd esetleges módosítás az SL-LPA és pDST eredmények alapján	RIF-R	rpoB gén tipikus mutációja	leletkiadás
RIF-É	É WT+ MUT-	RIF-É	FL kezelés	RIF-É	rpoB gén: nincs kimutatható mutáció	leletkiadás
RIF-R	R WT - MUT+	RIF-R az Xpert eredmény alapján	SL kezelés megkezdése majd esetleges módosítás az SL-LPA és pDST eredmények alapján	RIF-É	– hibás pDST – kevés baktériumszusz-penzió – nem megfelelő RIF koncentráció – ha kizárható a pDST hiba, alacsony szintű rezisztenciát okozó mutációk jelenléte valószínűsíthető	pDST ismétlés  RIF koncentráció ellenőrzése
RIF-R	R valószínűsíthető WT- MUT-	RIF-R az Xpert eredmény alapján	SL kezelés megkezdése majd esetleges módosítás az SL-LPA és pDST eredmények alapján	RIF-R	a mutáció nem mutatható ki az FL-LPA módszerrel	leletkiadás
RIF-R	R WT+ MUT+	RIF-R kevert fertőzés RIF-R és É törzssel	SL kezelés megkezdése majd esetleges módosítás az SL-LPA és pDST eredmények alapján	RIF-R	heterorezisztencia	FL-LPA ismétlése a pDST tenyészetből szekvenálás (kettős csúcs)

XpertMTB/RIF Minta	FL-LPA rpoB	Lelet	Kezelés	pDST	Magyarázat/ lehetséges laborhibák	Tennivaló
RIF-R	R valószínűsíthető WT- MUT-	RIF-R az Xpert eredmény alapján Ha szekvenálás végezhető és silent mutáció van jelen, kiadható RIF-É eredmény, egyébként RIF-R. Meg kell határozni a RIF MIC értéket az alacsony szintű rezisztencia kimutatásához.	SL kezelés megkezdése majd esetleges módosítás az SL-LPA és pDST eredmények alapján	RIF-É	– hibás pDST – kevés baktériumszuszpenzió – nem megfelelő RIF koncentráció  – silent vagy ritka mutáció	pDST ismétlés  RIF koncentráció ellenőrzése  Szekvenálás
RIF-R	É WT+ MUT-	RIF-É          RIF-R kevert fertőzés?		RIF-É	hibás XPERT pl. mintacsere miatt, kontamináció       heterorezisztencia	– ismételni: FL-LPA, pDST más izolátumból – ellenőrizni a mintákat, amelyek a kérdéses minta szomszédságában voltak – Xpert ismétlése más mintából, pDST ismétlése a páciens más törzséből

XpertMTB/RIF Minta	FL-LPA rpoB	Lelet	Kezelés	pDST	Magyarázat/ lehetséges laborhibák	Tennivaló
RIF-É	É WT+ MUT-	RIF-É  RIF rezisztencia genetikai markerei nem azonosíthatók, pDST nem végezhető NTM jelenléte miatt  RIF rezisztencia  RIF rezisztencia kevert fertőzés rezisztens és érzékeny törzssel		RIF-R	Hibás pDST. PI. nem volt hozzáadva RIF, vagy kontamináció.  Kevert MTBC és NTM fertőzés.  A mutációk az rpoB 511–524 hotspot régió kívül esnek.  Heterorezisztencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pDST ismétlése</li> <li>– mikroszkópos vizsgálat, kiolár véres agarra a pDST tenyészetből</li> <li>– HAIN CM a RIF MGIT csőből, ismételni a pDST-t más izolátumból</li> <li>– rpoB szekvenálás (RRDR régió kívül)</li> <li>FL-LPA világos csíkok keresése</li> <li>– FL-LPA ismétlése a pDST MGIT csőből</li> <li>– -szekvenálás</li> </ul>
RIF-É	R WT+ MUT+			RIF-É	Laborhiba (FL-LPA kontaminációja)	Negatív kontroll ellenőrzése. FL-LPA ismétlése.

**10. táblázat: A mycobacteriologiai laboratóriumok feladatai és felelősségei [7]**

Laboratórium besorolása	Feladatok és felelősségek
M1 PERIFÉRIÁS (decentrum) LABORATÓRIUM	<p>Fogadja a mintákat.</p> <p>Előkészíti, megfesti és megvizsgálja a keneteket Ziehl-Neelsen szerint mikroszkópiára.</p> <p>Alkalmazhatja az Xpert MTB/RIF és az Ultra eljárásokat, a Truenat MTB és a Truenat MTB-RIF Dx eljárásokat kezdeti diagnosztikus tesztként MBTB és rifampicin-rezisztencia azonosítására.</p> <p>Alkalmazhatja a TB-LAMP eljárást a kenet vizsgálata helyett pulmonalis TB-gyanújában, felnőttek és gyermekek esetén, a nemzeti diagnosztikai irányelveknek megfelelően.</p> <p>Alkalmazhatja az LF-LAM eljárást diagnosztikai segédeszköz gyanánt HIV pozitív eseteknél.</p> <p>Alkalmazhatja az LC-aNAAT eljárást fluorokinolon, izoniazid, etionamid és amikacin –rezisztenciák kialakulására és követésére.</p> <p>Tevékenységének adatait feljegyzi és jelenti a nemzeti irányelvek szerint.</p> <p>Laboratóriumi nyilvántartásokat vezet.</p> <p>Tiszán és karban tartja a felszereléseit.</p> <p>Adminisztrálja a vegyszereit és laboratóriumi ellátását.</p> <p>Megfelelő minőségbiztosítási és MINŐSÉG-ELLENŐRZÉSI eljárásokat alkalmaz.</p> <p>Részt vesz EQA programokban (pl. vakított újraellenőrzés, teszt-panelek elvégzése, felügyelő ellenőrzések).</p> <p>Megfelelő biosafety eljárások szerint működik.</p> <p>Megfelelően csomagol mintákat és azokat magasabb szintű laboratóriumok küldi.</p>
M2 KÖZÉP SZINTŰ (decentrum) LABORATÓRIUM	<p>Minden olyan műveletet végez, amelyeket az 1. szintű laboratórium.</p> <p>Alkalmazhat MC-aNAAT eljárást rifampicin és izoniazid–rezisztenciák kialakulására és követésére.</p> <p>Alkalmazhat FL-LPA eljárást MTBC közvetlen kimutatására és izoniazid és rifampicin–rezisztenciát okozó mutációk kimutatására olyan feldolgozott köpetmintákból, amelyek AFB-pozitívak.</p> <p>Alkalmazhat kezdeti diagnosztikai módszerként SL-LPA eljárást MDR/RR-TB pozitív köpetmintákra fluorokinolon és amikacin –rezisztenciák kialakulására és követésére.</p> <p>Minták emésztését és dekontaminációját végzi, leoltásokat végez tenyészetek létrehozása végett.</p> <p>Tenyésztést alkalmaz az MBTC kimutatására.</p> <p>A pozitív tenyészeteket magasabb szintű laboratóriumok felé referálja fenotípusos rezisztenciavizsgálatok végett.</p> <p>Mikroszkópos szakemberek betanítását végzi és felügyeli a perifériás szinten dolgozó szakemberek ilyen jellegű munkáját és a WRD-k használatát.</p> <p>Elkészít és kioszt mikrotechnikai reagenseket a perifériás laboratóriumok számára.</p> <p>Szakszerűségi vizsgálatokban vesz részt a perifériás laboratóriumok minőségjavítási tevékenységében.</p>

Laboratórium besorolása	Feladatok és felelősségek
M3 HARMADIK SZINTŰ (NEMZETI REFERENCIA) LABORATÓRIUM	<p>Minden olyan műveletet végez, amelyeket az 1. és a 2. szintű laboratóriumok. Szorosan együttműködik a nemzeti TB-programmal.</p> <p>Stratégiai felügyeletet végez a hálózathoz tartozó laboratóriumok működése, a tevékenységük minősége és a laboratóriumhálózat TB diagnosztikát illető működési hatékonysága fölött.</p> <p>Fenotípusos vizsgálatokat végez MBTC izolátumokon első- és második vonalbeli anti-tuberkulotikum rezisztencia felderítése végett.</p> <p>Pozitív MTBC tenyészeteken rifampicin-rezisztencia vizsgálatokat végez, akár izoniazid-rezisztencia vizsgálattal kombinálva.</p> <p>FL-LPA vizsgálatot végezhet MBTC és azok izoniazid és rifampicin-rezisztenciájának a közvetlen kimutatására.</p> <p>SL-LPA eljárást alkalmazhat kezdeti diagnózis gyanánt fluorokinolon és amikacin-rezisztencia kimutatására MDR/RR-TB pozitív tenyészetekből.</p> <p>Alkalmazhat HC-rNAAT eljárást pirazinamid rezisztencia kimutatására pozitív tenyészetekből.</p> <p>Alkalmazhat NGS vizsgálatokat anti-TB-rezisztenciát okozó mutációk azonosítása végett a DR-TB surveillance rendszerében, a WHO iránymutatásai és ajánlásai szerint.</p> <p>NTM azonosítást végezhet.</p> <p>A laboratóriumi felszerelések kalibrálását, felülvizsgálatát és ellenőrzését kezdeményezi.</p> <p>Naprakészre állít és terjeszt laboratóriumi kézikönyveket, iránymutatásokat, a kórisme, a laboratóriumi eljárások, a felszerelés karbantartása, a képzés, a felügyelet és a MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS vonatkozásaiban.</p> <p>Terjeszthet, szétoszthat laboratóriumi anyagokat, fogyóanyagokat más szintű egységeknek.</p> <p>Felügyeli a diagnosztikai módszerek bevezetését és használatát köztes szintű laboratóriumokban, és monitorozza azoknak a perifériás laboratóriumok fölött gyakorolt felügyeletét.</p> <p>Elvégzi a köztes szintű laboratóriumok minden tevékenységének a minőségbiztosítási felügyeletét, beleértve a mikroszkópos vizsgálatokat, a WHO-ajánlott tesztek, a baktériumtenyésztést és a fenotípusos vizsgálatokat.</p> <p>Felügyeli, hogy megfelelő szakképzési és emberi erőforrásfejlesztési programok valósuljanak meg, beleértve a betanítást, a továbbképzést és a kompetenciák ellenőrzését.</p> <p>Anti-TB-rezisztencia surveillance tevékenységet végez.</p> <p>Működtetési és alkalmazott kutatási vizsgálatokat végez a laboratóriumi hálózat vonatkozásában és ezt összehangolja a nemzeti TB-program előírásaival és szükségleteivel.</p> <p>Formális együttműködést alakít ki és tart fenn a TB Supranational referencia laboratóriummal paneltesztelés, új diagnosztikai eljárások bevezetése és validálása, laboratóriumfejlesztés segédlete, kiterjesztési stratégiák és szakmai kihívásokat jelentő vizsgálatok elvégzése végett.</p>



**11. táblázat: 8 óras munkanap alatt elvégezhető műveletek [7]**

Mikroszkópizálás:	20–25 kenet/munkaerő
Baktériumtenyészetek feldolgozása, készítmények előállítása:	20–40/munkaerő
Fenotípusos vizsgálatok, akár szilárd, akár folyékony táptalajon:	10–20/munkaerő
FL-LPA és SL-LPA:	12–24/készülék
Loopamp MTBC (TB-LAMP teszt):	12–18/készülék
XPertMTB/RIF, Ultra vagy MRB/XDR assay 4 modulós készülékben:	12–16/készülék
Truenat MTB, MTB Plus és MTB-RIF Dx Quatro készülékben:	36/készülék
RealTime MTB és MTB RIF/INH:	94/készülék
FluoroType MTB és MTBDR:	288/készülék
BD MAX MDR-TB:	48/készülék
Cobas MTB és MTB RIF/INH:	384/1056/készülék
Genoscholar PZA-TB Multi-Blot NS-4800-al:	48/készülék

12. táblázat: MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSI (MB) ELEMEK A TB DIAGOSZTIKAI ELJÁRÁSOKBAN [7]

ELJÁRÁS (TESZT)	MINŐSÉG KÖVETÉSI PERIÓDUS (MONITORING) INDIKÁTOR	MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS	SZAKMAISÁG ELLENŐRZÉSI PERIODICITÁS	HELYSZÍNI FELVIGYÁZÁS	VAKÍTOTT ÚJRAELLENŐRZÉS
kenet mikroszkópos vizsgálata	havonta	<p>MB a helyileg előállított festékekre</p> <p>beérkező (beszállítói) MB a beszerzett festékek újabb szállítmányaira</p> <p>egy-egy ismerten pozitív és ismerten negatív kenet festése, kiértékelése</p> <p>keresztellenőrzés (cross check) egy másik kiértékelő személlyel</p>	ajánlott évente legalább egyszer	általában negyedévente, adatszolgáltatás a nemzeti TP látogatása alkalmával	<p>ajánlott lemezleolvasási gyakorlat általában negyedévente</p> <p>lemezek újrafestése megfontolandó</p>
kenet fluoreszcens mikroszkópos vizsgálata	havonta	<p>MB a helyileg előállított festékekre</p> <p>beérkező (beszállítói) MB a beszerzett festékek újabb szállítmányaira</p> <p>egy-egy ismerten pozitív és ismerten negatív kenet festése, kiértékelése</p> <p>keresztellenőrzés (cross check) egy másik kiértékelő személlyel</p>	ajánlott évente legalább egyszer	általában negyedévente, adatszolgáltatás a nemzeti TP látogatása alkalmával	<p>ajánlott lemezleolvasási gyakorlat általában negyedévente</p> <p>lemezek újrafestése megfontolandó</p>

ELJÁRÁS (TESZT)	MINŐSÉG KÖVETÉSI PERIÓDUS (MONITORING) INDIKÁTOR	MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS	SZAKMAISÁG ELLENŐRZÉSI PERIODICITÁS	HELYSZÍNI FELVIGYÁZÁS	VAKÍTOTT ÚJRAELLENŐRZÉS
baktériumtenyészet szilárd táptalajon	havonta	<p>MB a helyileg előállított táptalajokra</p> <p>beérkező MB a beszerzett festékek újabb szállítmányaira</p> <p>feldolgozni egy ismertén pozitív antituberkulotikum-érzékeny mintát és egy ismertén negatív mintát (pl. PBS, dekontamináló oldat) minden házilag előállított sorozatból</p> <p>keresztellenőrzés (cross check) egy másik kiértékelő személlyel</p>	<p>PT a tenyésztetre nem ajánlatos</p> <p>PT használható azonosításra MTBC és NTM izolátumokra</p>	<p>az NRL számára szolgáltathatja az SRL vagy más, technikai hátteret biztosító partner</p> <p>más szintű laboratórium számára az NRL vagy más tapasztalt szervezet legalább évente látogatást biztosít</p>	nem ajánlatos
baktériumtenyészet folyékony táptalajon	havonta	<p>MB a helyileg előállított összetevőkre (pl. a dekontamináló szerekre)</p> <p>beérkező MB a beszerzett vegyszerek újabb szállítmányaira</p> <p>feldolgozni egy ismertén pozitív antituberkulotikum-érzékeny mintát és egy ismertén negatív mintát (pl. PBS, dekontamináló oldat) minden házilag előállított sorozatból</p> <p>keresztellenőrzés (cross check) egy másik kiértékelő személlyel</p>	<p>külső ME a tenyésztetre nem ajánlatos</p> <p>külső ME használható azonosításra MTBC és NTM izolátumokra</p>	<p>az NRL számára szolgáltathatja az SRL vagy más, technikai hátteret biztosító partner</p> <p>más szintű laboratórium számára az NRL vagy más tapasztalt szervezet biztosítson évente legalább egy látogatást</p>	nem ajánlatos

ELJÁRÁS (TESZT)	MINŐSÉG KÖVETÉSI PERIÓDUS (MONITORING) INDIKÁTOR	MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS	SZAKMAISÁG ELLENŐRZÉSI PERIODICITÁS	HELYSZÍNI FELVIGYÁZÁS	VAKÍTOTT ÚJRAELLENŐRZÉS
species azonosító eljárások	havonta	beérkező MB a beszerzett vegyszerek újabb szállítmányaira  pozitív tenyészet kontrollok minden szállítmányhoz és hozzátenni pozitív MBTC és negatív M. avium, M. intracellulare vagy M. kansasii mintákat immunkromatográfiai tesztre	species azonosítás belefoglalt a tenyésztéses fenotípusos érzékenységi vizsgálat külső ME folyamatba	része a folyékony táptalajon végzett tenyésztésnek	nem ajánlott
tenyésztésalapú fenotípusos érzékenységi vizsgálat első vonalbeli szerekre	havonta	MB a helyileg előállított táptalajokra és vegyszerekre  beérkező MB a beszerzett táptalajok újabb szállítmányaira  feldolgozni egy ismerten pozitív, jól jellemzett antituberkulotikum-érzékeny MTBC mintát és egy ismerten negatív mintát (pl. PBS, dekontamináló oldat vagy más baktérium) minden házilag előállított sorozatból  belső ME: kereszt-visszaigazolás egy másik kiértékelő személy által	ajánlott évente legalább egyszer  SNL biztosítja évente legalább egyszer  külső szolgáltatók léteznek	a NRL számára szolgáltathatja a SRL vagy más, technikai hátteret biztosító partner  más szintű laboratórium számára a NRL vagy más tapasztalt szervezet biztosítson évente legalább egy látogatást	minden laboratórium a fölötte levő szinttel formális kapcsolatot alakít ki és a magasabb szintű laboratórium elvégezheti az izolátumok fenotípusos érzékenységi eljárások ellenőrzését  az elvárt egyezés a RIF és az INH fenotípusos érzékenységi eljárásokban >95%, és meg kell állapítani egyezési normát más szerekre is

ELJÁRÁS (TESZT)	MINŐSÉG KÖVETÉSI PERIÓDUS (MONITORING) INDIKÁTOR	MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS	SZAKMAISÁG ELLENŐRZÉSI PERIODICITÁS	HELYSZÍNI FELVIGYÁZÁS	VAKÍTOTT ÚJRAELLENŐRZÉS
<p>tenyésztésalapú fenotípusos érzékenységi vizsgálat második vonalbeli szerekre</p>	<p>havonta</p>	<p>MB a helyileg előállított táptalajokra és vegyszerekre</p> <p>beérkező MB a beszerzett táptalajok újabb szállítmányaira</p> <p>feldolgozni egy ismerten pozitív, jól jellemzett antituberkulotikum-érzékeny MTBC mintát és egy ismerten rezisztens MTBC, jól jellemzett mintát</p> <p>belső ME: kereszt-visszaigazolás egy másik kiértékelő személy által</p>	<p>ajánlott évente legalább egyszer</p> <p>az SRL szolgáltatja</p>	<p>az NRL számára a második vonalbeli szerekkel szembeni tenyésztésalapú fenotípusos érzékenységi vizsgálatokban tapasztalt SRL szolgáltathatja</p>	<p>minden laboratórium a fölötte levő szinttel formális kapcsolatot alakít ki és a magasabb szintű laboratórium elvégezheti az izolátumoknak a második vonalbeli szerekkel szembeni fenotípusos érzékenységi eljárások ellenőrzését</p>

ELJÁRÁS (TESZT)	MINŐSÉG KÖVETÉSI PERIÓDUS (MONITORING) INDIKÁTOR	MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS	SZAKMAISÁG ELLENŐRZÉSI PERIODICITÁS	HELYSZÍNI FELVIGYÁZÁS	VAKÍTOTT ÚJRAELLENŐRZÉS
<p>nukleinsav amplifikáción és reverz hibridizáción alapuló (Line-probe assay-k) eljárások:</p> <p>FL-LPA RIF és INH elleni rezisztenciára</p> <p>SL-LPA fluorokinolonok és amikacin elleni rezisztenciára</p> <p>HC-rNAAT pirazinamid rezisztenciára</p>	<p>havonta</p>	<p>beérkező MB a beszerzett táptalajok újabb szállítmányaira</p> <p>pozitív kontrollok feldolgozása egy, rezisztencia viszonylatában jól jellemzett, érzékeny MTBC törzsből kivont DNS felhasználásával, negatív kontrollként használt vakpróbával (pl. PBS) szemben</p> <p>minden mérésorozatba beilleszteni egy negatív PCR-kontrollt (pl. molekuláris biológiai minőségű víz)</p> <p>belső ME: minden csíkon ellenőrizni mindegyik kontroll meglétét a hibridizáció és a PCR reagensek minőségének bizonyítására</p> <p>minden csíkon ellenőrizni a páciens anyagának és a pozitív kontrollnak a meglétét az MBTC jelenlétének az igazolására</p> <p>kereszt-visszaigazolás egy másik kiértékelő személy által</p>	<p>ajánlott évente legalább egyszer</p> <p>az SRL szolgáltatója</p>	<p>az NRL számára szolgáltathatja az SRL vagy más, technikai hátteret biztosító partner</p> <p>az NRL vagy más tapasztalt szervezet biztosítson időszakos látogatást alsóbb besorolási szinteknek</p>	<p>nem ajánlatos</p>

ELJÁRÁS (TESZT)	MINŐSÉG KÖVETÉSI PERIÓDUS (MONITORING) INDIKÁTOR	MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS	SZAKMAISÁG ELLENŐRZÉSI PERIODICITÁS	HELYSZÍNI FELVIGYÁZÁS	VAKÍTOTT ÚJRAELLENŐRZÉS
TB-LAMP	havonta	beérkező MB a beszerzett anyagok újabb szállítmányaira  pozitív kontrollok feldolgozása egy, rezisztencia viszonylatában jól jellemzett, érzékeny MTBC törzsből kivont DNS felhasználásával, negatív kontrollként használt vakpróbával (víz) szemben  kereszt-visszaigazolás egy másik kiértékelő személy által	ajánlott évente legalább egyszer	az NRL vagy más tapasztalt szervezet biztosítson időszakos látogatást alsóbb besorolási szinteknek	nem ajánlatos
Xpert MTB/RIF Xpert Ultra Xpert MTB/XDR	havonta  ajánlott távoli monitorozás diagnosztikai kapcsolatrendszerben	beérkező MB a beszerzett anyagok újabb szállítmányaira  belső ME: kereszt-visszaigazolás transzkripció hibák azonosítása végett a manuális jelentéseken	ajánlott évente legalább egyszer	az NRL vagy más tapasztalt szervezet biztosítson időszakos látogatást alsóbb besorolási szinteknek	nem ajánlatos, minthogy elégtelen mennyiségű minta marad a mérés után
Truenat MTB, MTB Plus és MTB-RIF Dx		beérkező MB a beszerzett anyagok újabb szállítmányaira  belső ME: kereszt-visszaigazolás transzkripció hibák azonosítása végett a manuális jelentéseken	ajánlott évente legalább egyszer	az NRL vagy más tapasztalt szervezet biztosítson időszakos látogatást alsóbb besorolási szinteknek	nem ajánlatos, minthogy elégtelen mennyiségű minta marad a mérés után



ELJÁRÁS (TESZT)	MINŐSÉG KÖVETÉSI PERIÓDUS (MONITORING) INDIKÁTOR	MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS	SZAKMAISÁG ELLENŐRZÉSI PERIODICITÁS	HELYSZÍNI FELVIGYÁZÁS	VAKÍTOTT ÚJRAELLENŐRZÉS
MC-aNAAT	havonta	<p>beérkező MB a beszerzett anyagok újabb szállítmányaira</p> <p>belső ME: kereszt-visszaigazolás transzkripció hibák azonosítása végett a manuális jelentéseken</p> <p>minden mérésnél pozitív kontroll feldolgozása egy, rezisztencia viszonylatában jól jellemzett minta, valamint egy negatív kontroll felhasználásával</p>	ajánlott évente legalább egyszer	az NRL vagy más tapasztalt szervezet biztosítson időszakos látogatást alsóbb besorolási szinteknek	nem ajánlatos, minthogy elégtelen mennyiségű minta marad a mérés után
LF-LAM	havonta	<p>beérkező MB a beszerzett anyagok újabb szállítmányaira</p> <p>minden csíkon ellenőrizni a kontrollsáv meglétét: ha nem mutatkozik vörös/szürke szín az eljárás befejeztével, akkor az eredmény érvénytelen</p> <p>kereszt-visszaigazolás egy másik kiértékelő személy által</p> <p>hetente feldolgozni egy-egy jól ismert, pozitív és negatív mintát</p>	ajánlott évente legalább egyszer	az NRL vagy más tapasztalt szervezet biztosítson időszakos látogatást alsóbb besorolási szinteknek	nem ajánlatos

**13. táblázat: Minőségi mutatók kenet mikroszkópiás vizsgálatra [7]**

MUTATÓ	LEÍRÁS	CÉLÉRTÉK
Kenetvizsgálat pozitívítási aránya kezdeti és követési mikrobiológiai kóriszmében	saválló pálcá pozitív leletek száma / az összes vizsgált kenetek száma	Tipikusan 10%, amennyiben megfelelő indikációval kérték a vizsgálatot
Az alacsony grádusú, saválló pálcák pozitív kenetek aránya a kezdeti és követési mikrobiológiai kóriszmében	az alig pozitív és az 1+ pozitív leletek száma / az összes pozitívkenet	30–50%
Pozitív kenetek aránya a követési mikrobiológiai kóriszmében	saválló pálcá pozitív leletek száma / a követési diagnózisban vizsgált kenetek száma	5–10%
A laboratóriumi feldolgozás ideje	a minta fogadása és a közvetlen mikroszkópiás lelet közlése közötti idő (átlag, szélső értékek és a 90. percentilis)	24–48 óra

**14. táblázat: Minőségi mutatók baktériumtenyésztéses vizsgálatra [7]**

MUTATÓ	LEÍRÁS	CÉLÉRTÉK
A minták száma, amelyekből készült baktériumtenyészetek MTBC + NTM pozitívítási aránya kezdeti és követési mikrobiológiai kóriszmében	Tenyésztéses pozitív minták száma / az összes vizsgált tenyészetek száma	15–20%, amennyiben megfelelő indikációval kérték a vizsgálatot
Az MTBC pozitív tenyészetek aránya a kezdeti és követési mikrobiológiai kóriszmében	MTBC pozitív leletek száma / az összes, baktériumtenyésztésre feldolgozott minta	10–15%, amennyiben megfelelő indikációval kérték a vizsgálatot
Tenyésztéssel igazolt MTBC aránya a mikroszkópos kenetvizsgálattal saválló pálcákra pozitív leletekből (kezdeti és követési diagnózisban)	saválló pálcákra pozitív keneteknek a száma, amelyekből MTBC pozitív tenyésztések lettek / a mikroszkópos vizsgálattal pozitív kenetek száma	95–98% folyékony táptalajon 85–90% szilárd táptalajon
Tenyésztéssel igazolt MTBC aránya a mikroszkópos kenetvizsgálattal saválló pálcákra negatív leletekből (kezdeti és követési diagnózisban)	saválló pálcákra negatív keneteknek a száma, amelyekből MTBC pozitív tenyésztések lettek / a mikroszkópos vizsgálattal negatív kenetek száma	20–30%, amennyiben megfelelő indikációval kérték a vizsgálatot
Felülfertőződött, és ezért értékelhetetlen baktériumtenyészetek aránya	A beoltott, de kontaminált tenyészetek száma / az összes beoltott tenyészet száma	3–5% folyékony táptalajon 8–10% szilárd táptalajon
Laboratóriumi feldolgozás ideje	A minta fogadása és a közvetlen mikroszkópiás lelet közlése közötti idő (átlag, szélső értékek és a 90. percentilis)	folyékony táptalajon: 3 hét azoknak a mintáknak, amelyekből a kenet pozitív, 4–8 hét azoknak a mintáknak, amelyekből a kenet negatív szilárd táptalajon: 8–10 nap azoknak a mintáknak, amelyekből a kenet pozitív, 2–6 hét azoknak a mintáknak, amelyekből a kenet negatív

**15. táblázat: Minőségi mutatók fenotípusos anti-TB szer-rezisztencia vizsgálatra [7]**

MUTATÓ	LEÍRÁS	CÉLÉRTÉK
Az izolátumok aránya, amelyek monorezisztensek vagy multirezisztensek az összes, kipróbált szerek kombinációival szemben	Monorezisztens vagy multirezisztens izolátumok száma / az összes vizsgált izolátum száma	Populáció és a kipróbált szerektől függő
Azoknak az izolátumoknak az aránya, amelyeket fenotípusos rezisztenciavizsgálatra dolgoztak fel és kontamináció miatt értékelhetetlenné váltak	A felülfertőzés miatt értékelhetetlen izolátumok száma / az összes, fenotípusos rezisztenciavizsgálatra feldolgozott minta	<3%
Azoknak az izolátumoknak az aránya, amelyeket fenotípusos rezisztenciavizsgálatra dolgoztak fel és a növekedés elmaradása miatt használhatatlanná váltak, az anti-TB-szert nem tartalmazó csőben/lemezen is	A növekedés hiánya miatt használhatatlanná vált izolátumok száma / az összes, fenotípusos rezisztenciavizsgálatra feldolgozott minta	<3%
Laboratóriumi feldolgozás ideje	Az izolátum leoltása és a lelet közlése közötti idő (átlag, szélső értékek és a 90. percentilis)	szilárd táptalajon: 3–4 hét folyékony táptalajon: 2–3 hét
	Az eredményközlés ideje elsődleges tenyészet leoltásától számítva	szilárd táptalajon: 8–16 hét folyékony táptalajon: 4–6 hét

**16. táblázat: Minőségi mutatók FL-LPA és SL-LPA vizsgálatra [7]**

MUTATÓ	LEÍRÁS	CÉLÉRTÉK
<b>Csak FL-LPA esetében</b>		
A kimutatott MTBC és RIF-rezisztencia aránya	Az azonosított RIF-rezisztens MTBC száma / az összes azonosított MTBC száma	Populáció és a RIF-rezisztens törzsek prevalenciájától függő
A kimutatott MTBC és INH-rezisztencia aránya	Az azonosított INH-rezisztens MTBC száma / az összes azonosított MTBC száma	Populáció és az INH-rezisztens törzsek prevalenciájától függő
A kimutatott MTBC és MDR-rezisztencia aránya	Az azonosított MDR-rezisztens MTBC száma / az összes azonosított MTBC száma	Populáció és az MDR-rezisztens törzsek prevalenciájától függő
A kimutatott RIF-rezisztencia aránya szemben a klinikailag azonosított FQ-rezisztenciával	A kimutatott RIF-rezisztens és egyben klinikailag FQ-rezisztensnek bizonyuló esetek száma / a RIF-rezisztensként azonosított MTBC esetek száma	100%
<b>FL-LPA és SL-LPA esetében</b>		
Egy hónap alatt elvégzett tesztek száma		
MTBC-vel azonosított minták aránya	MTBC-t azonosító minták száma / a módszerrel tesztelt minták száma	Populáció és az MTBC törzsek prevalenciájától függő

MUTATÓ	LEÍRÁS	CÉLÉRTÉK
MTBC-vel azonosított minták aránya a rezisztenciát nem azonosító vizsgálatokkal szemben	MTBC-t azonosító, de rezisztenciát ki-nem-mutató minták száma / a módszerrel azonosított MTBC száma	Populáció és az anti-TB szer-rezisztens törzsek prevalenciájától függő
MTBC-vel azonosított minták aránya a rezisztenciavizsgálat alá nem kerülő mintákkal szemben	MTBC-t azonosító, de rezisztenciát nem vizsgáló eljárások száma / a módszerrel azonosított MTBC száma	<5%
MTBC-t nem azonosító vizsgálatok aránya	MTBC-t nem azonosító vizsgálatok száma / a feldolgozott minták száma	Populáció és a TBC prevalenciájától függő
Értékelhetetlen, leletet nem eredményező vizsgálatok aránya	Értékelhetetlen vizsgálatok száma / a feldolgozott minták száma	<5%
laboratóriumi feldolgozás ideje	A minta átvétele és a lelet közlése közötti idő (átlag, szélső értékek és a 90. percentilis), de az indirekt LPA esetre hozzáadódik a baktériumtenyésztés ideje	1–2 nap, hosszabb, ha tesztcsomagonként használják az eljárást
<b>Csak SL-LPA esetében</b>		
MTBC-vel azonosított minták és FQ-rezisztens minták aránya	MTBC-t FQ-rezisztenciával azonosított minták száma / a módszerrel azonosított MTBC minták száma	Populáció és az FQ-rezisztens MTBC törzsek prevalenciájától függő
MTBC-vel azonosított minták és AMK-rezisztens minták aránya	MTBC-t AMK-rezisztenciával azonosított minták száma / a módszerrel azonosított MTBC száma	Populáció és az AMK-rezisztens MTBC törzsek prevalenciájától függő

17. táblázat: Minőségi mutatók Xpert MTB/RIF és Xpert Ultra [7]

MUTATÓ	LEÍRÁS	CÉLÉRTÉK
Egy hónap alatt elvégzett tesztek száma		
Értékelhetetlen, leletet nem eredményező vizsgálatok aránya	Értékelhetetlen vizsgálatok száma / a feldolgozott minták száma	<3%
Laboratóriumi feldolgozás ideje	A minta átvétele és a lelet közlése közötti idő	beérkezést követő munkanap végéig

18. táblázat: Minőségi mutatók MC-aNAAT vizsgálatokra [7]

MUTATÓ	LEÍRÁS	CÉLÉRTÉK
Egy hónap alatt elvégzett tesztek száma		
MTBC-vel azonosított minták aránya a rezisztenciát nem azonosító vizsgálatokkal szemben	MTBC-t azonosító, de rezisztenciát nem értékelő minták száma / az adott módszerrel azonosított MTBC pozitív minták száma	<5% epidemiológia és indikációfüggő
MTBC-t nem azonosító minták aránya	MTBC-t nem azonosító minták száma / a módszerrel feldolgozott minták száma	Populáció és az MTBC törzsek prevalenciájától függő

MUTATÓ	LEÍRÁS	CÉLÉRTÉK
Értékelhetetlen, leletet nem eredményező vizsgálatok aránya	Értékelhetetlen vizsgálatok száma / a feldolgozott minták száma	<5%
Laboratóriumi feldolgozás ideje	A minta átvétele és a lelet közlése közötti idő (átlag, szélső értékek és a 90. percentilis)	1–2 nap, hosszabb, ha tesztcsomagoként használják az eljárást
A kimutatott RIF-rezisztencia aránya, szemben a klinikailag azonosított FQ-rezisztenciával	A kimutatott RIF-rezisztens és egyben klinikailag FQ-rezisztensnek bizonyuló esetek száma / a RIF-rezisztensként azonosított MTBC esetek száma	100%
A kimutatott INH-rezisztencia aránya, szemben a klinikailag azonosított FQ-rezisztenciával	A kimutatott INH-rezisztens és egyben klinikailag FQ-rezisztensnek bizonyuló esetek száma / az INH-rezisztensként azonosított MTBC esetek száma	Módszertől (azaz a laboratóriumi eljárást egy adott klinikai helyzetre való alkalmazástól) függő

**19. táblázat: Minőségi mutatók LC-aNAAT vizsgálatokra [7]**

MUTATÓ	LEÍRÁS	CÉLÉRTÉK
Egy hónap alatt elvégzett tesztek száma		
MTBC-vel azonosított minták aránya a rezisztenciát nem azonosító vizsgálatokkal szemben	MTBC-t azonosító, de rezisztenciát nem értékelő minták száma / az adott módszerrel azonosított MTBC pozitív minták száma	<5% epidemiológia és indikációfüggő
MTBC-t nem azonosító minták aránya	MTBC-t nem azonosító minták száma / a módszerrel feldolgozott minták száma	Populáció és az MTBC törzsek prevalenciájától függő
Értékelhetetlen, leletet nem eredményező vizsgálatok aránya	Értékelhetetlen vizsgálatok száma / a feldolgozott minták száma	<3%
Laboratóriumi feldolgozás ideje	A minta átvétele és a lelet közlése közötti idő (átlag, szélső értékek és a 90. percentilis)	beérkezést követő munkanap végéig

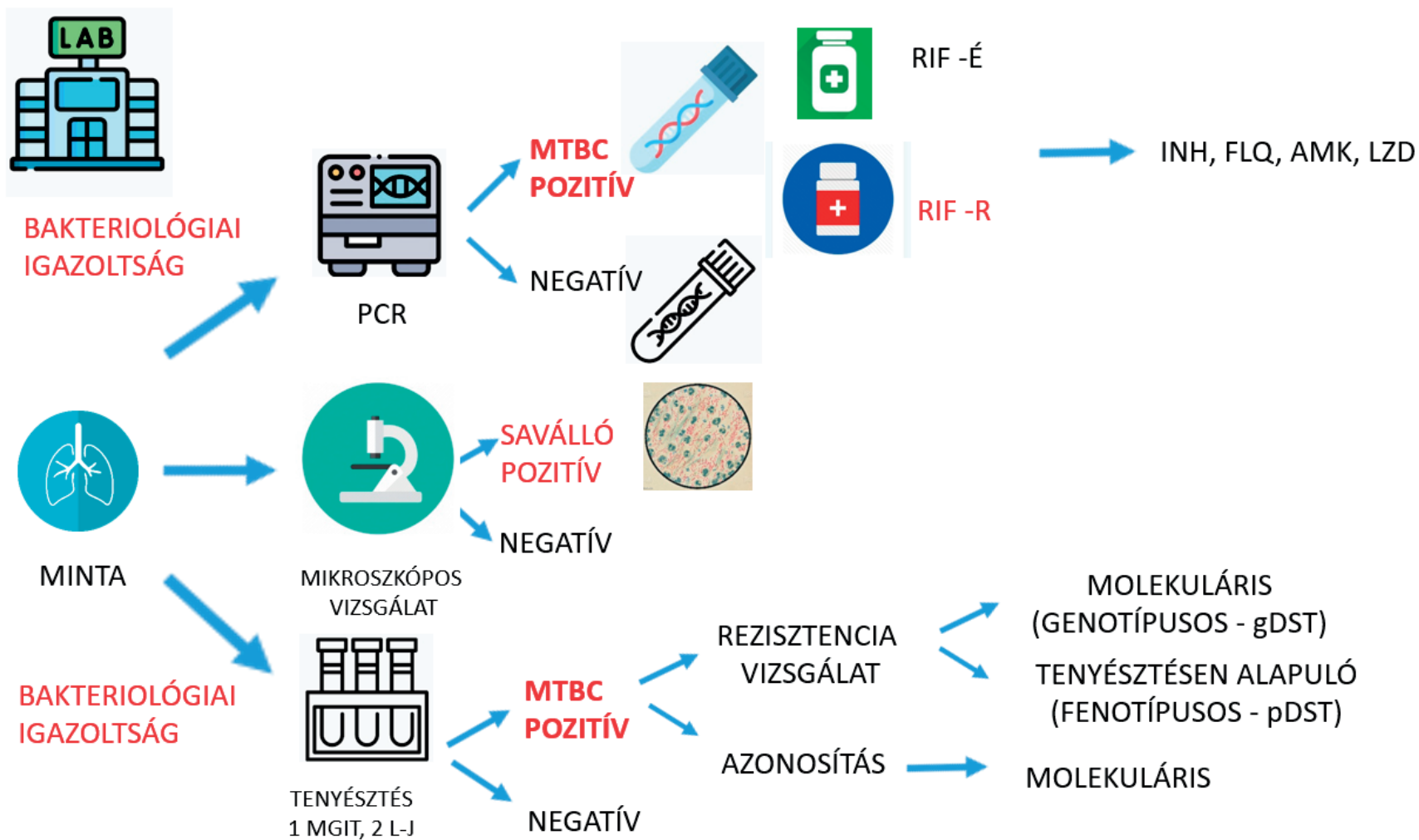
**20. táblázat: GenoType CM, AS és NTM-DR tesztekkel azonosítható NTM fajok/alfajok [saját szerkesztés]**

GenoType CM, AS és NTM-DR tesztekkel azonosítható NTM fajok/alfajok
<i>M. abscessus complex</i>
<i>M. abscessus subsp. abscessus</i>
<i>M. abscessus subsp. bolleti</i>
<i>M. abscessus subsp. massiliense</i>
<i>M. asiaticum</i>
<i>M. avium</i>
<i>M. celatum</i>
<i>M. chelonae</i>
<i>M. chimaera</i>
<i>M. fortuitum</i>
<i>M. gastri</i>

GenoType CM, AS és NTM-DR tesztekkel azonosítható NTM fajok/alfajok
<i>M. genavense</i>
<i>M. goodi</i>
<i>M. gordonae</i>
<i>M. haemophilum</i>
<i>M. heckeshornense</i>
<i>M. interjectum</i>
<i>M. intermedium</i>
<i>M. intracellulare</i>
<i>M. kansasii</i>
<i>M. lentiflavum</i>
<i>M. malmoense</i>
<i>M. marinum</i>
<i>M. mucogenicum</i>
<i>M. peregrinum</i>
<i>M. phlei</i>
<i>M. scrofulaceum</i>
<i>M. shimoidei</i>
<i>M. simiae</i>
<i>M. smegmatis</i>
<i>M. szulgai</i>
<i>M. ulcerans</i>
<i>M. xenopi</i>

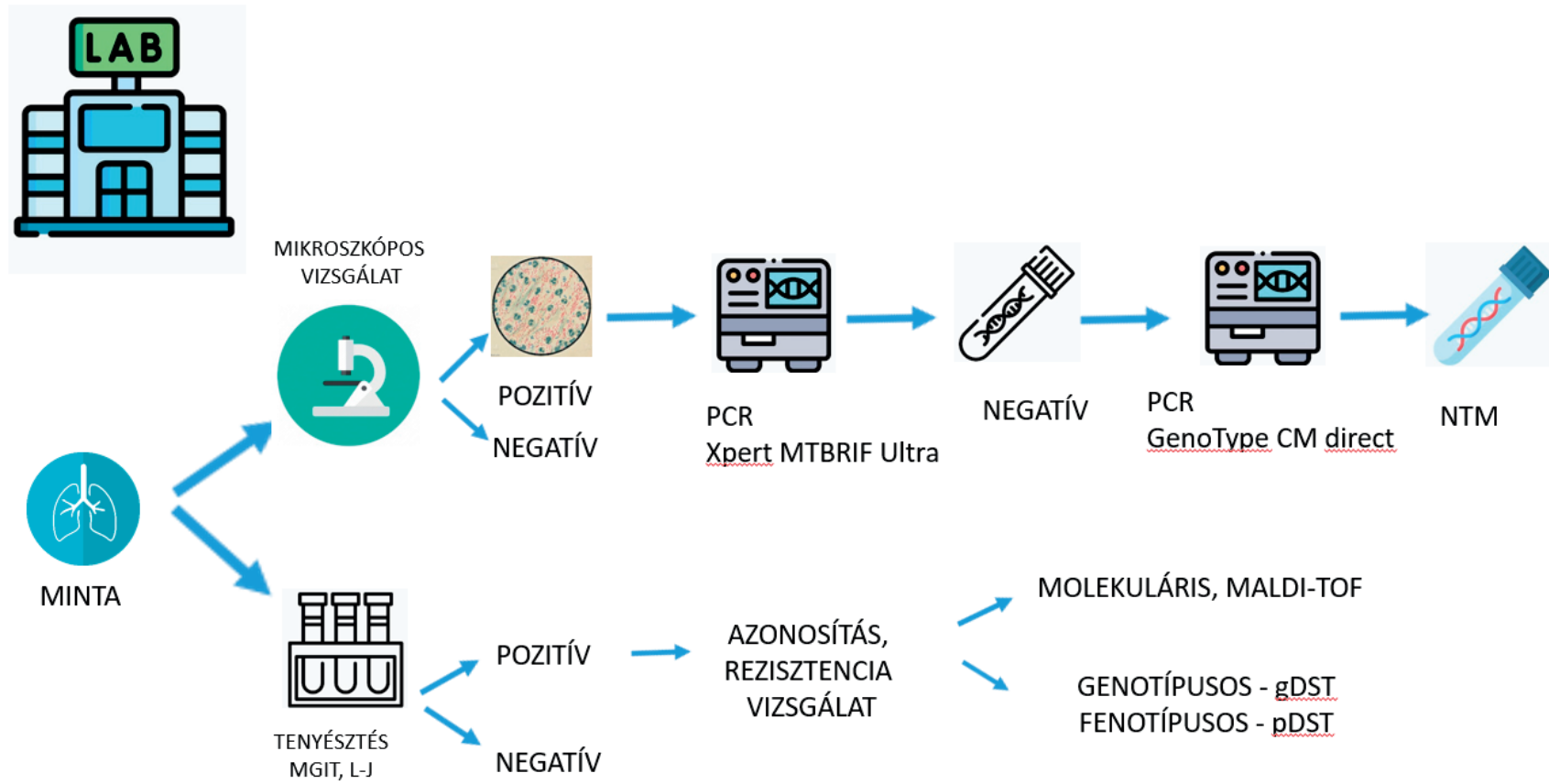
#### 1.4. Algoritmusok

##### 1. algoritmus: A tuberkulózis mikrobiológiai diagnózisa [saját szerkesztés]

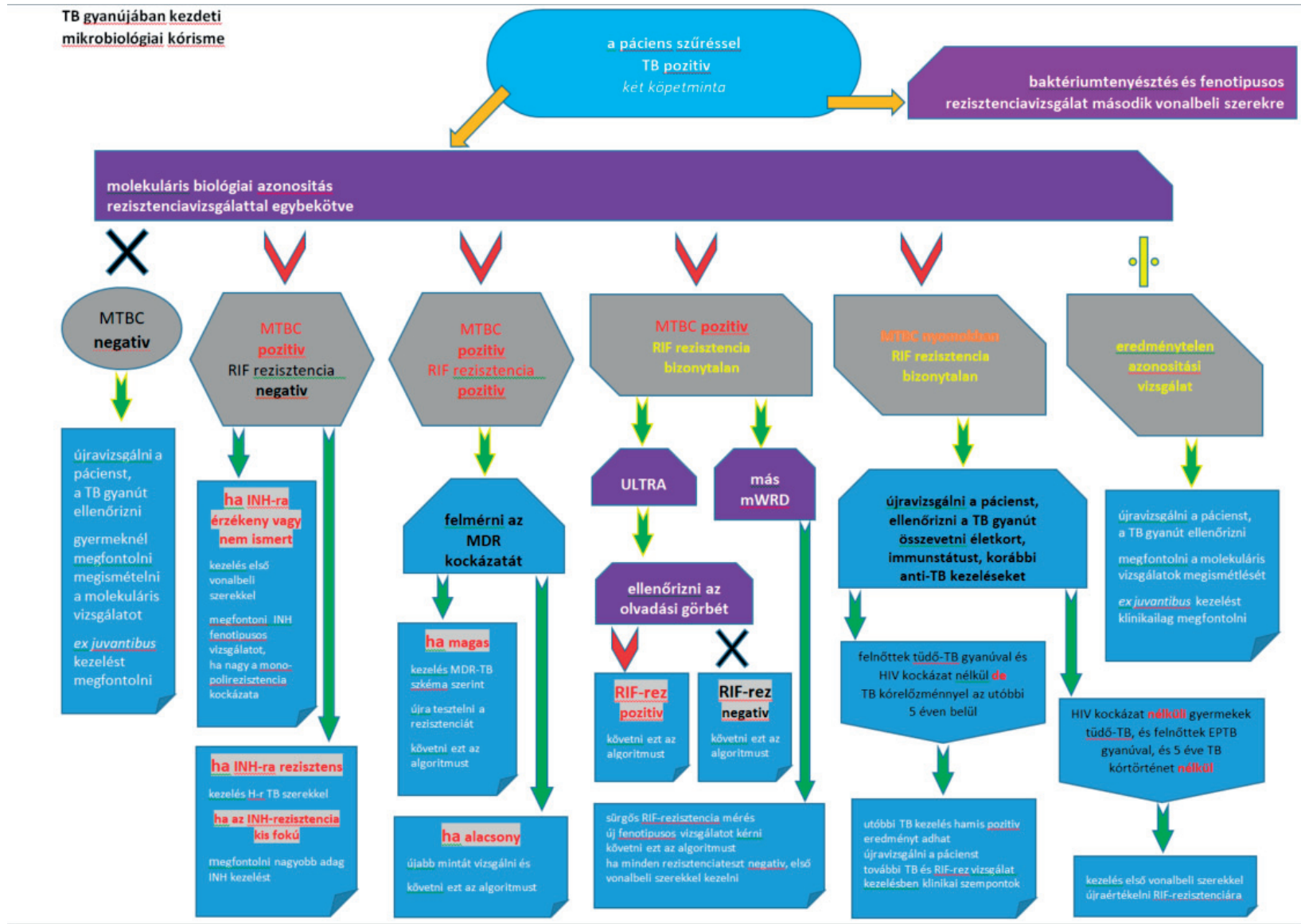




2. algoritmus: NTM fertőzések mikrobiológiai diagnózisa [saját szerkesztés]

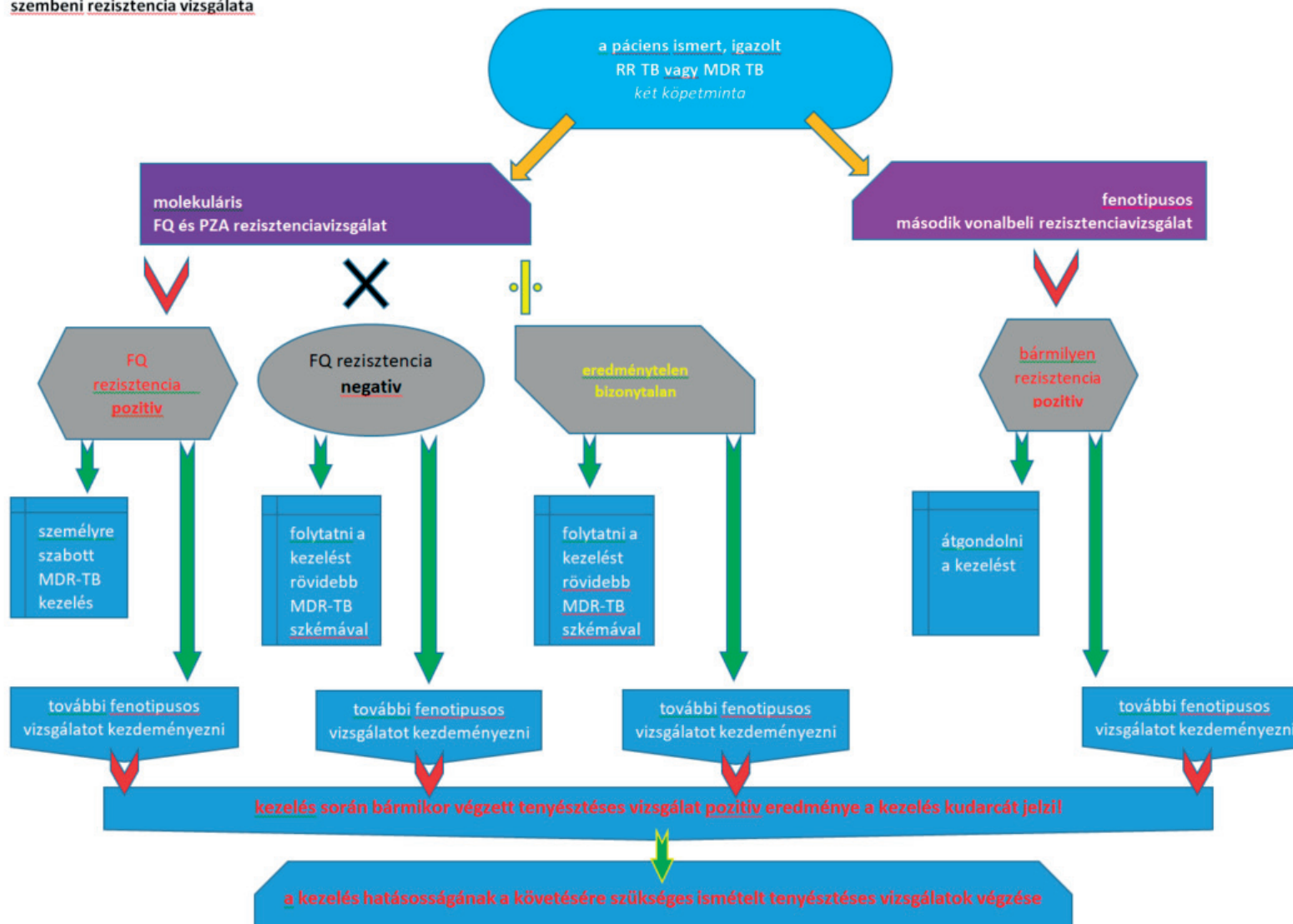


3. algoritmus: Molekuláris eljárások alkalmazása a tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájában [7 adaptálva]

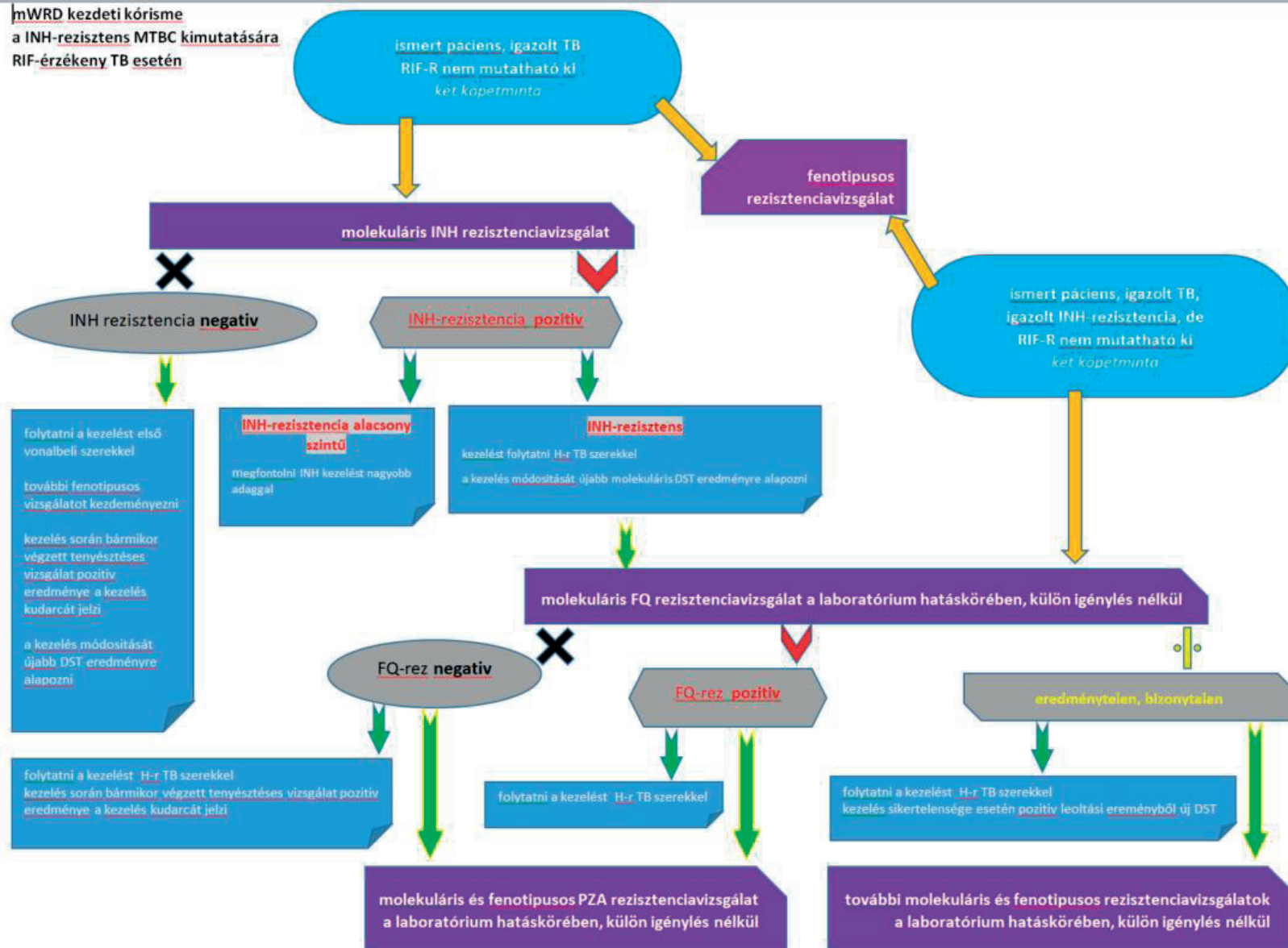


**4. algoritmus: Molekuláris eljárások alkalmazása a RIF-R/MDR tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájában és a második vonalbeli szerekkel szembeni érzékenység vizsgálatában** [7 adaptálva]

Kezelésben alkalmazott, második vonalbeli antituberkulotikumokkal szembeni rezisztencia vizsgálata



5. algoritmus: Molekuláris eljárások alkalmazása az INH-R tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájában [7 adaptálva]



### 1.5. Egyéb dokumentumok

#### 1. Vizsgálatkérő lap minták feldolgozásához

### MYCOBACTERIOLOGIAI VIZSGÁLATKÉRŐ LAP

laborsorszám:

**A laboratórium tölti ki**

Beküldő neve, címe és kódja: .....	Naplószám/törzsszám: .....
Orvos neve: .....	
Pecsétszám: .....	pecsét
Telefonszám: .....	helye
Hivatali e-mail-cím: .....	
Térítési kategória: járóbeteg <input type="checkbox"/> fekvőbeteg <input type="checkbox"/> fizető <input type="checkbox"/> egyéb <input type="checkbox"/> .....	
Beteg neve: .....	Anyja neve: .....
Beteg születési neve: .....	
Beteg TAJ száma: .....	
Lakcím: □□□□ .....	
Születési hely (város, ország), idő: .....	Nem: férfi <input type="checkbox"/> nő <input type="checkbox"/>
Állampolgárság: magyar <input type="checkbox"/> egyéb: .....	
Mintavétel időpontja: .....	
Minta: köpet <input type="checkbox"/> bronchusváladék <input type="checkbox"/> pleura <input type="checkbox"/> gyomormosó <input type="checkbox"/> vizelet <input type="checkbox"/> szövet (natív) <input type="checkbox"/> liquor <input type="checkbox"/> széklet <input type="checkbox"/> egyéb .....	
Vizsgálat célja: diagnózis megállapítása <input type="checkbox"/> kezelés eredményességének megállapítása <input type="checkbox"/>	
Gyanított fertőzés: TBC <input type="checkbox"/> NTM <input type="checkbox"/>	
BNO kód: .....	
Diagnózis: .....	
Vizsgálatkérés: direkt PCR <input type="checkbox"/> mikroszkópos vizsgálat <input type="checkbox"/> tenyésztés <input type="checkbox"/> rezisztenciavizsgálat <input type="checkbox"/>	
TBC kezelés az elmúlt 30 napban? nem <input type="checkbox"/> igen <input type="checkbox"/> Biológiai terápiát kapott-e? nem <input type="checkbox"/> igen <input type="checkbox"/>	
TBC előzményben: nem <input type="checkbox"/> igen <input type="checkbox"/> MDR kockázati tényező nem <input type="checkbox"/> igen <input type="checkbox"/> .....	
HIV vizsgálat eredménye: pozitív <input type="checkbox"/> negatív <input type="checkbox"/> folyamatban <input type="checkbox"/> nincs <input type="checkbox"/>	
Egyéb megjegyzés: .....	
<i>(pl. CF, szteroid kezelés)</i>	

**Érkezés dátuma:**

**EREDMÉNYEK** *(laboratórium tölti ki, kérjük szabadon hagyni!)*

Köpet minősége: véres  gennyes  nyákos  nyál

Direkt mikroszkópos vizsgálat	Negatív <input type="checkbox"/>	Pozitív <input type="checkbox"/>	1-9 <input type="checkbox"/>	1+ <input type="checkbox"/>	2+ <input type="checkbox"/>	3+ <input type="checkbox"/>	
Direkt PCR vizsgálat							
M.tuberculosis complex (GeneXpert, GenoType) MTB RIF Ultra, MTBDR	Negatív <input type="checkbox"/>	Pozitív <input type="checkbox"/>				RIF rezisztencia gén	
		trace <input type="checkbox"/>	low <input type="checkbox"/>	medium <input type="checkbox"/>	high <input type="checkbox"/>	É <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/>	
						INH rezisztencia gén	
						É <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/>	
Xpert XDR/GenoType	INH: É <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> FQ: É <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> AMK: É <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> ETH: É <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/>						
NTM GenoType CM direct	Faj:						

Tenyésztés	MGIT			LJ			MGIT kenet Ziehl-Neelsen			MPT64		
Dátum:												
Eredmény	+	-	SZ	+	-	SZ	+	-	SZ	+	-	TBC SC <input type="checkbox"/> (1) NTM SC <input type="checkbox"/> (2)

MTBC	Dátum:	Niacin <input type="checkbox"/>	GenoType MTBC <input type="checkbox"/>	<i>M. tuberculosis</i> <input type="checkbox"/>	egyéb:
------	--------	---------------------------------	--	---	--------

Rezisztencia vizsgálatok						
	1			2		
MTBC	Antibiotikum	É	R	Antibiotikum	É	R
GenoType	MTBDR Plus:			MTBDR SL:		
○	INH	○	○	FQ	○	○
○	RIF	○	○	AMK	○	○
○		○	○	EMB	○	○
MGIT	INH	○	○	FQ	○	○
○	RIF	○	○	AMK	○	○
○	STR	○	○	BDQ	○	○
○	EMB	○	○	LZD	○	○

NTM	Dátum:	37° <input type="checkbox"/>	28° <input type="checkbox"/>	42° <input type="checkbox"/>
-----	--------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

NTM	Faj:	○	○
GenoType	<input type="checkbox"/> CM	○	○
○	<input type="checkbox"/> AS	○	○
○	<input type="checkbox"/> NTM-DR	○	○
○	○	Antibiotikum	É
○	○	MA	○
○	○	AG	○

## 2. Vizsgálatkérő lap törzsek azonosításához

**MYCOBACTERIOLOGIAI VIZSGÁLATKÉRŐ LAP**  
**Törzsek azonosításához és rezisztencia vizsgálatához**

laborsorszám:

**A laboratórium tölti ki**

Beküldő laboratórium neve, címe, kódja: .....		Naplószám/törzsszám: .....	
.....			
Orvos neve: .....			
Pecsétszám: .....		pecsét	
Telefonszám: .....		helye	
Hivatali e-mail-cím: .....			
Térítési kategória: járóbeteg <input type="checkbox"/> fekvőbeteg <input type="checkbox"/> fizető <input type="checkbox"/> egyéb <input type="checkbox"/> .....			
Beteg neve: .....		Anyja neve: .....	
Beteg TAJ száma: .....			
Lakcím: □□□□ .....			
.....			
Születési hely, idő: .....			Nem: férfi <input type="checkbox"/> nő <input type="checkbox"/>
Állampolgárság: magyar <input type="checkbox"/> egyéb: .....			
Mintavétel időpontja: .....			
Minta: köpet <input type="checkbox"/> bronchusváladék <input type="checkbox"/> pleura <input type="checkbox"/> gyomormosó <input type="checkbox"/> vizelet <input type="checkbox"/> szövet <input type="checkbox"/> liquor <input type="checkbox"/> egyéb .....			
Egyéb megjegyzés: .....			
.....			

**Törzs(ek)re vonatkozó adatok:** (*M. tuberculosis complex* esetén max. 2 törzset, illetve NTM esetén max. 3 törzset kérünk beküldeni. Kizárólag a beküldött törzsekre vonatkozó adatok szerepeljenek a táblázatban. NTM esetén csak akkor kell beküldeni a törzseket, ha az egy hét alatt levett három köpetminta közül legalább kettő pozitív vagy az izolátum bronchusváladékból tenyésztett ki.)

Laborszám			
Direkt kenet eredmény (+/-)			
Tenyésztés szilárd (LJ) táptalajon (+/-)			
Tenyésztés folyékony táptalajon (+/-)			
Tenyésztésből készített kenet (LJ) (saválló +/-)			
Tenyésztésből készített kenet (folyékony) (saválló +/-)			
MPT 64 (+/-)			
GenoType (MTBC, MTBDR, CM)			
Niacin teszt (+/-)			



## Beküldő által végzett érzékenységi vizsgálatok eredménye:

GenoType	1			2		
	AB	É	R	AB	É	R
	MTBDR Plus			SL		
	INH			FQ		
	RIF			AG		
MGIT	INH			FQ		
	RIF			AMK		
	STR			BDQ		
	EMB			LZD		

## OKPI Mycobacteriologiai Referencia laboratórium által végzett vizsgálatok eredménye:

## Érkezés dátuma:

MTBC	Dátum	Niacin <input type="checkbox"/> GenoType MTBC <input type="checkbox"/>	<i>M. tuberculosis</i> <input type="checkbox"/> egyéb:
------	-------	---	---

GenoType	1			2		
	AB	É	R	AB	É	R
	MTBDR Plus			SL		
	INH			FQ		
	RIF			AG		
MGIT	INH			FQ		
	RIF			AMK		
	STR			BDQ		
	EMB			LZD		

NTM	Dátum:	37° <input type="checkbox"/>	28° <input type="checkbox"/>	42° <input type="checkbox"/>
-----	--------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

GenoType	Species/faj:
<input type="checkbox"/> CM	
<input type="checkbox"/> AS	
<input type="checkbox"/> NTM-DR	

NTM-DR	AB	É	R
	MA		
	AG		

### 3. Útmutató klinikusok számára [12]

Klinikai, radiológiai, epidemiológiai vagy patológiai alapon felmerülő TB-gyanú esetén a kórokozó tenyésztésével és/vagy genomikai eljárásokkal szerzett mikrobiológiai adatok evidenciákat szolgáltatnak az eset további klinikai és epidemiológiai menedzselésére. A WHO szerint minden TB-gyanús esetben meg kell kísérelni a kórkép bakteriológiai (mikrobiológiai) igazolását, alkalmazva a WHO erre vonatkozó ajánlásait (WRD). Technikai szempontból megfelelő, feldolgozható mintákra mind pulmonalis TB, mind más lokalizációjú (EPTB) folyamatok esetén ugyanazok a mikrobiológiai eljárások (tesztek) egyaránt alkalmazhatóak.

#### MINTAGYŰJTÉS

Egy helyes laboratóriumi diagnózis érdekében a kóros minta begyűjtésének és a laboratóriumba való eljuttatásának minden mozzanata kritikusan fontos, ezért annak minden folyamatát optimálisan kell megvalósítani. A kóros mintáknak, minthogy feltehetőleg BLS3 típusú mikroorganizmusokat tartalmaznak, a laboratóriumba történő szállítását orvosilag szakszerű (biosafety) módon és a vonatkozó nemzeti törvénykezésnek (fertőző, népegészségügyi szempontból kockázatos anyagok) megfelelően kell lebonyolítani. A mintagyűjtés és annak a laboratóriumba juttatása a beküldő orvosnak és az őt foglalkoztató intézménynek a szervezésében, hatáskörében és felelősségére zajlik le, amelybe beletartozik a mintát tartalmazó edények helyes, légmentes lezárása, jelzése, biztonsága, optimális fizikai körülményei stb. Helyes a mikrobiológiai laboratóriumot a beküldött mintáról értesíteni, hogy egy esetleges késedelem vagy elvesztés esetén annak haladását követni lehessen.

Megjegyzendő, hogy ha a kóros mintában jelen van az MTBC, de a kórokozók valamilyen okból kifolyólag (szállítási körülmények, eltelt idő stb.) nem életképesek vagy a minta felülfertőzött, a minta molekuláris vizsgálatokra még mindig alkalmas lehet, és ezt a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi. Ha a mintát eleve kizárólag molekuláris azonosításra szánják, megfontolandó a benne feltételezett MTBC szállítás előtti teljes mértékű inaktiválása (sterilizálás), és ebben az esetben a szállítás nem fertőző anyagként is lehetséges. Erről és az inaktiválás módjáról a mikrobiológiai laboratóriumot értesíteni kell a mintához mellékelte dokumentációban.

Továbbá, a mintát kísérő dokumentációnak elégséges és helyes információt kell tartalmaznia az esetről. A kísérő dokumentációnak tipizálnak kell lennie (egységes vizsgálatigénylő formanyomtatvány), elégséges és pontos információt kell tartalmaznia a páciens azonosítására (név, életkor, nem, kórlapszám, TAJ-szám, rendelési napló folyószáma), a mintavételről (mi a minta, hány recipienst küldenek, dátum, szállítási feltételek), az esetlegesen releváns kórtörténeti adatok (előző anti-TB kezelés kronológiája, gyógyszerterápiák, társbetegségek, különösképpen HIV-státus), járványtani körülmények (származási ország, helység, ismert pozitív kontaktok), a beküldő intézmény és orvos elérhetőségei, valamint egyéb, amelyek a küldő klinikus megítélése szerint a laboratóriumi kórismét elősegítik. A vizsgálatkérő lap és egyéb papíralapú kísérő dokumentáció NEM érintkezhet a mintavételi recipiensekkel. A mintát és a kísérő dokumentációt egymástól külön kell csomagolni, jól záródó, ellenálló, átlátszó műanyag zacskókba. Gondoskodni szükséges a mintát tartalmazó recipiensek (csövek, edények) megfelelő feliratozásáról. Ha begyűjtését követően a minta nem jut azonnal a laboratóriumba, hanem tárolás, esetleg hosszadalmasabb szállítás tárgya, akkor hűtést, de fagyasztást nem igényel.

Szöveti biopsziából vagy sebészi kimetszésből származó mintáknak a lehető legnagyobb patológiás tömeget (térfogatot) kell tartalmaznia, alkalmas recipiensbe helyezve, rögzítő oldat (alkohol, formaldehid stb.) nélkül. A minta kiszáradását olyan mennyiségű fiziológiás oldattal kell biztosítani, hogy azt a beküldött edényben teljesen ellepje. Megjegyzendő, hogy nem bakteriológiai tenyésztés céljából vett, rögzített, kórszövettani előfeldolgozáson átesett minták is hasznosíthatóak a mikrobiológiai molekuláris biológiai eljárásokra, és ezt a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi.

A mintavétel eleve abba a recipiensbe (akár többbe) történjék, amelyet a laboratóriumba szállítanak. Megszerzésük után a kóros anyagok további ex vivo szétosztása, áthelyezése a legsúlyosabb infektológiai műhiba. Ennek tükrében a mintavételt megelőzően kötelező annak megtervezése, a mintavételi edények (recipiensek) észszerű, szakszerű és célszerű kiválasztása, előkészítése.

Különösképpen olyan esetben, ha a kórkép alapján a TB klinikai gyanúja gyenge, de a laboratóriumi lelet pozitív, két irányú klinikus-laboratóriumi orvosi kommunikáció ajánlatos egy lehetséges laboratóriumi kereszt-kontamináció, írtnoki tévedés, adminisztratív hiba stb. elhárítása végett, minthogy (WHO szakirodalom szerint) a pozitív tenyésztési leletek lehetnek álpozitívak is (3–5%).

## MINTAVÉTEL PULMONALIS TB-GYANÚJA ESETÉN

A régi gyakorlattal ellentétben ma már nem a mintaszám növelésével kell a kórokozó kimutatásának érzékenységét növelni, hanem a jó minőségű, valódi mély légúti minta beküldésével, mivel a vizsgálati módszerek kellő érzékenységek, ellenben rendkívül költségesek. A WHO ajánlása szerint felnőttek által produkált légúti mintára (köpet) elsődlegesen molekuláris diagnosztikai (WRD) próbát kell alkalmazni, és ugyanabból a mintából tenyésztési eljárást (folyékony táptalajon) is végezni, még az anti-TB kezelés elkezdése előtt. A WHO és az ECDC ajánlása szerint első körben, azaz a TB-gyanúja esetén két köpet, NTM fertőzés gyanúja esetén viszont 3 köpet vizsgálata szükséges. A kezelés követésekor is alkalmanként két minta vételét ajánlják. Együtműködésre nem képes személyek (gyermekek, tudatállapot romlása stb.) esetében gyomortartalom-aspirátum vagy/és székletminta molekuláris mikrobiológiai módszerekkel lebonyolított vizsgálata ugyanúgy lehetséges.

## spontánul felköhögött („expectorált”) köpet

Konkrétan pulmonalis lokalizációjú TB-gyanú esetén a mintavétel megfelelő edénybe történjék, és a páciensnek kellő részletességgel tájékoztatni kell a köpet ürítésének és felfogásának a feltételeiről. Lehetőleg a reggeli első, ivás és szájbörlítés előtti mintát kell venni. A mintát az 50 ml térfogatú, csavaros tetejű, szivárgásmentes tartályba kell üríteni. Optimálisan több, mint 3 ml-nyi reggeli köpet gyűjtése a cél, legalább két, egymást követő napon. Alternatívaként, a reggeli köpet után, ennek beküldése előtt lehet még egy további köpetmintát szerezni. Ideális esetben a minta 5–10 ml, sűrű, mucoid vagy mucopurulens váladék. Megszerzése után a köpet mennyiségét (elégséges) és minőségét (minél kevesebb nyál) ellenőrizve a tartályt kívülről fertőtleníteni kell, majd időkorlát betartásával kell a laboratóriumi átvevő pontba juttatni. Optimálisan a mintának 24 órán belül a laboratóriumban kell lennie, de amennyiben ez nem lehetséges, akkor hűtve tárolni és szállítani. Az optimális körülmények egyaránt vonatkoznak a mikrobiológiai hatékonyságra és a begyűjtés, a tárolás, a kezelés és a szállítás járványtani biztonságára, minthogy pl. a sterilitás betartása kritikus, a csapvíz nem-TB mycobacteriumokat tartalmazhat, az MTBC 60%-a életképes 4 hét után, 4°C-on, de szobahőmérsékleten csak 38%. Mindazonáltal szem előtt tartandó, hogy az MTBC ex vivo és különböző körülmények között megmaradó életképessége és fertőzőképessége nem teljesen ismert. Ugyanezekért, egyazon mintához hosszabb, mint 24 órás köpetgyűjtés nem ajánlott.

## felköhögés serkentésével szerzett („indukált”) köpet

Ha a páciens nem képes kellő mennyiségű és/vagy minőségű köpetet produkálni, lehetséges a nyák fellazítása és oldása hipertóniás (5–10%-os) sóoldattal az alsó légutakba történő aeroszolos bejuttatásával. Megjegyzendő, hogy az ekképpen szerzett köpet minősége eltér a spontán felköhögéssel nyert váladéktól (annál hígabb) és a megszerzés módját szükséges jelezni a mintán, annak érdekében, hogy a laboratóriumi feldolgozás során ne legyen kétséges a kóros váladék minősége. A mintavételi művelet potenciális fertőzési kockázat a személyzetre nézve, ezért a megfelelő antiszeptikus kötelező.

## bronchialis mosófolyadék

Egy nem produktív, spontán köhögéssel elégtelen minőségű köpet szerzését követően a tartalék megoldás. A bronchus mosófolyadék bronchoszkópiás behatolással az alsó légutakba bejuttatott steril sóoldat szívás útján történő visszanyerésével és összegyűjtésével szerezhető. A művelet kiegészíthető „bronchialis kefe” alkalmazásával, amely esetben az eszközt kell a laboratóriumba küldeni, 5 ml steril fiziológiás sóoldatba merítve, steril tartályban, megfelelő csomagolásban. Pulmonalis TB esetén az eljárás kockázatot jelent az azt elvégző szakemberre, és ezt a kockázatot szükséges kezelni, elhárítani. A művelet után különleges gondot kell fordítani a bronchoszkóp sterilizálására, az érvényes technikai és higiéniai előírásoknak megfelelően. Ez különösen fontos abban az esetben, ha molekuláris eljárást is alkalmaznak a diagnosztikában, mert az érzékeny módszer a bronchoszkóp kontaminációjaként jelen lévő MTBC DNS-t is kimutathatja, ha nem volt megfelelő az eszköz tisztítása. Megjegyzendő, hogy a mintavétel során használt lidocain a mintába kerülve gátolja a szokványos bakteriális kórokozók és a mycobacteriumok növekedését is.

## gyomormosó folyadék

Pulmonalis TB-gyanúja esetén ajánlott eljárás, olyan esetben, ha a klinikai kép alapján a gyanú fennáll, de a mennyiségi és/vagy minőségi okok miatt a köpet mikrobiológiai vizsgálata vagy nem végezhető el, vagy nem eredményes (pl. kisgyermek). A gyomorba szonda útján (nátrium-karbonát, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) elegyített 20–30 ml fiziológiás sóoldatot fecskendeznek, majd egy erre alkalmas recipiensbe visszazívják. Helyes mikrobiológiai eredményt egymást követő napokon szerzett 1–1 mintából lehet várni. A mintának 4 órán belül a laboratóriumba kell érkeznie, vagy ha erre

nincs kilátás, az aspirátumot azonnal semlegesíteni szükséges, és ilyen formában, ha tenyésztés kizárt is, de alkalmas lehet molekuláris biológiai vizsgálatra. Az eljárás hasznos lehet használható köpetet produkálni nem képes (pl. immunhiányos) páciensek pulmonalis TB folyamatainak a felderítéséhez.

#### orrgarat aspirátum

Használható köpetet nem produkáló gyermekek esetében, minthogy kevésbé invazív, mint a gyomormosadék szerzése. A cél 2–5 ml váladék szerzése az orrgaratból, erre alkalmas szívóeszközzel, tartállyal és hajlékony katéterrel.

#### széklet

Tulajdonképpen a pulmonalis TB folyamatokból kiszabaduló, felköhögött, majd lenyelt kórokozók azonosítása a gyomorbél traktuson történt átjutás után. Különösképpen gyermekek és használható köpetet nem teljesítő páciensek esetében ajánlott vizsgálat. Új javaslat a WHO részéről, hogy gyermekek esetében székletmintából Xpert MTB/RIF vagy Ultra módszerrel végezzenek molekuláris biológiai azonosítást, minthogy ez, a gyomorszondázástól és az orrgarat aspirációtól eltérően, egyáltalán nem invazív eljárás. A széklet laboratóriumi feldolgozása a TB kórisme végett egy további, előkészítő lépést igényel. Megjegyzendő, hogy bél-TB kimutatására ez nem alkalmas, hanem célzott bélbiopszia szükséges.

#### MINTAVÉTEL EXTRAPULMONALIS TB-GYANÚJA ESETÉN

A mikrobiológiai laboratóriumban egyaránt lehet TB-kórismét végezni szövetmintából, váladékból és testnedvekből. EPTB-gyanú esetén a magas érzékenységű molekuláris vizsgálatok az első opció, de a legérzékenyebb eljárás a folyékony táptalaj-MGIT, és ezt a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi. Hasonlóképpen a tüdő-TB-gyanúja esetén előírtakhoz, EPTB lokalizációjú folyamatok gyanújában, invazív és/vagy meg nem ismételhető eljárásokkal begyűjtött mikrobiológiai minták esetén azok megszerzésére és további kezelésére ugyanazok a szabályok, eljárások kötelezőek. TB-folyamat szinte minden anatómiai lokalizációban megjelenhet, ezért a célzott, mennyiségileg és minőségileg megfelelő minta begyűjtése problematikus klinikai feladat lehet. A laboratóriumi vizsgálatok eredményességét befolyásolhatja a beküldött mintákban levő kórokozók mennyisége, ezért általában hasznos nagyobb mennyiségű kóros anyagnak és/vagy több mintának a laboratóriumba juttatása. A kórokozót várhatóan kisebb csírszámban tartalmazzák a savós testnedvek, izzadmányok és váladékok, mint például az ascites-folyadék, agy-gerincvelői folyadék, mellhártyaüregi folyadék, üvegtest, synovialis folyadék, pericardialis izzadmány, és ezért ezekből érdemes a legnagyobb, de klinikai szempontból még biztonságosan megszerezhető (lecsapolható) mennyiséget küldeni mikrobiológiai tenyésztési vizsgálat végett. Ha a szükséges laboratóriumi technika és kompetencia rendelkezésre áll a helyszínen is, a mikrobiológiai eredményesség viszonylatában a legbiztosabb a váladékoknak, testnedveknek a betegágy melletti leoltása véres táptalajra, de ilyen esetben is további mintát kell félretenni a közvetlen mikroszkópos vizsgálatra. Szövettanilag vagy citológiai rögzített (formaldehid, alkohol stb.) anyagokból bakteriológiai tenyésztés nyilvánvalóan lehetetlen, viszont ugyanezek alkalmasak molekuláris biológiai eljárásokra, és ezt a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi.

Mellhártyai és thoraco-pleuro-pulmonalis lokalizációjú TB folyamat gyanújában a laboratóriumi mikrobiológiai vizsgálat tárgya szövettani minta vagy a pleuralis folyadék. A szövettani mintát biopszia vagy ablatio útján lehet szerezni, szúrccsapolás (thoracocentesis) vagy sebészi feltárás során. A laboratóriumi kórisméhez a natív, rögzítetlen bioptikus anyag az optimális, minthogy rögzítés után az már csak molekuláris biológiai eljárásokra lehet alkalmas. Mellhártya izzadmány (pleuralis folyadékgyülem) szerzése elsősorban szúrccsapolással (thoracocentesis), estleg egy ezért, vagy más okból végzett sebészi feltárás során történik, optimálisan 10–15 ml, minimum 10 ml folyadékot gyűjtve. A mellhártya izzadmányban a csírák ex vivo életképességét a már felsorolt tényezők mellett egy transzport tápközeg használata, illetve annak minősége is befolyásolja. Annak érdekében, hogy egy esetlegesen képződő fibrinháló a csírákat ne ejthesse csapdába, érdemes a mintát heparinizált edénybe venni. Betegágy melletti, azonnali leoltás a táptalajra járható út lehet, de ennek során a fertőzés terjedésének a kockázata jelentős.

Lymphonodularis lokalizáció gyanújában az elvárt mintavétel szintén a biopszia. Ezt olyan vidékről (országból) származó páciensek esetében, ahol a TB endémiás vagy alacsony incidenciájú, egy első megközelítésben el lehet végezni finomtűs aspirációval, 19 – 20 gauge tűt használva. A mintagyűjtési recipiensként ebben az esetben az aspirációs eszköz (tű+fecskendő) szolgál, és ennek egészében, az eszköz szétszerelése nélkül kell a mikrobiológiai laboratóriumba kerülnie, a váladék/szöveti mintát ebből el nem távolítva. Ha a finomtű-aspirátum mikrobiológiai vizsgálata negatív, de a klinikai gyanú erős, ugyanonnan a kimetszés és szövettani minta gyűjtése ajánlott.

Minezekből a mintákból, a WHO ajánlása szerint, elsősorban molekuláris biológiai vizsgálatok alkalmasak, és ezeket a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi.

Hashártyai TB-folyamat gyanújában legalább 5–10 ml ascitesfolyadékot kell szerezni, de, mint láttuk, a nagyobb mennyiség jobb tenyésztési lehetőségeket nyit. A betegágy melletti, azonnali leoltás a táptalajra itt is járható út, a fertőzés terjedésének az erős kockázata mellett.

Húgyúti TB-folyamatok gyanújában az első, kora reggeli vizeletet aseptikusan nyerve, teljes mennyiségében kell a mikrobiológiai vizsgálatra küldeni, a tárolás és a szállítás idején hűtést biztosítva. A tipikusan alacsony életképes csíraszám miatt szükség lehet egymást követő vizeletek gyűjtésére is, de lévén, hogy a csíraszám ex vivo tovább csökken, a 24 órás diurézis mikrobiológiai feldolgozása már kilátástalan. A vizeletben normális mértékben jelen levő alakos elemek (hámsejtek, szaprofita flóra, felülfertőzés stb.) zavaró hatása miatt az üledék közvetlen mikroszkópos vizsgálatából nem lehet eredményre számítani.

A koponya- és gerincúri TB-laboratóriumi kórisméjéhez szúrscsapolással (pl. lumbal punctio, agykamra punctio) agy-gerincvelői folyadékot kell nyerni, amihez optimális mennyiség 5–10 ml, a minimális 2–3 ml. A mintát a legrövidebb időn belül fel kell dolgozni, ezért a szállítás közbeni hűtése tárgyaltan. Ajánlott egy, az egyebekkel párhuzamosan végzett, kezdeti, gyors XPertMTB/RIF Ultra tesztelés, és ezt a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi. Vérminták mikrobiológiai TB-kórisméjéhez több minta és laboratóriumi eljárás-kör szükséges. A rutin phlebotomiával levett vért haemoculturás palackokba gyűjtve szobahőmérsékleten kell tárolni, és még aznap fel kell dolgozni a mikrobiológiai laboratóriumban.

#### A MIKROBIOLÓGIAI EREDMÉNYEK ÉS KLINIKAI ÉRTELMEZÉSÜK

A klinikai és a laboratóriumi szakember közötti, tartalma és időzítése szerinti optimális kommunikáció és egyetértés alapvető. Ebbe beletartozik a különféle elvégzendő vizsgálatok alkalmasságának megértése, valamint a pozitív és negatív prediktív eredményeknek az alkalmazása az eset klinikai menedzsmentjére.

Egy negatív bakteriológiai vizsgálati eredmény nem zárja ki a TB-diagnózist. TB-gyanú esetében kötelező molekuláris meghatározást is végezni az MTBC komplex és legalább a rifampicin rezisztencia meghatározására. MTBC pozitív eredmény esetén, egy rifampicin-rezisztenciára utaló lelettől függetlenül molekuláris INH-rezisztencia meghatározás is ajánlott. RIF-rezisztencia azonosítása esetén kötelezően el kell végezni második vonalbeli anti-TB-szerekkel (FQ, SLID és ABC-csoportok) szembeni rezisztencia vizsgálatát. INH rezisztencia esetén kötelező a fluorokinolon rezisztencia vizsgálata. Az in vitro érzékenységi vizsgálat során meghatározott érzékenység nem zárja ki a rezisztenciát.

Pozitív TB-tenyészet esetén előbb a gDST végzése ajánlott, hogy a klinikus minél rövidebb idő alatt a rezisztencia eredmények birtokába jusson. Ezt követően fenotípusos vizsgálatokat kell végezni, esetleges antituberkulotikus gyógyszerrezisztencia azonosítása céljából. Ha a törzs rifampicin és/vagy izoniazid rezisztens, fenotípusos fluorokinolon rezisztencia vizsgálatot kell végezni. Kezelés során rifampicinre nem reagáló esetekből vett minták laboratóriumi tenyésztésből származó törzseit második vonalbeli anti-TB-szerekre, és az esetleges egyéb, alkalmazott antituberkulotikumokra kell tesztelni, és ezt a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi.

Az antituberkulotikum-rezisztens törzsek azonosítását számos kereskedelmi elérhető és széles körben már alkalmazott, sőt, diagnosztikai standard értékre emelt molekuláris biológiai eljárás segíti. Ezek a módszerek a bakteriológiai elemzésre szánt mintákból is akár órákon belül eredményt szolgáltatnak, és ezt a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi. Mindazonáltal megjegyzendő, hogy ezeknek eredményessége és ebből adódó klinikai relevanciája az elemzett minta csíraszámától függ, és fontos megérteni azt is, hogy ezek a szóban forgó módszerek nem képesek különbséget tenni az élő és fertőzőképes és a már elpusztult mikrobák, illetve azok törmelékei között. Mindenképpen, rifampicin- és izoniazid-érzékenység eldöntésére gyors molekuláris biológiai eljárások használatosak, a klinikai megjelenés szerint prioritizálva: visszaesés, kezelés módosítása, MDR-kontakt esetek, ismert anti-TB-rezisztencia, magas TB prevalenciájú és incidenciájú területekről (országokból) származó esetek. Pozitív rifampicin/izoniazid rezisztenciavizsgálat esetén, másféle szerrel való anti-TB-kezelést megelőzően, szükséges fluorokinolon rezisztenciát is vizsgálni, és ezt a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi. Ennek eredményének az ismeretében a klinikus nagyobb biztonsággal választhatja a farmakont.

Mikroszkópos vizsgálatnál már pozitívnak bizonyuló esetekben közvetlenül a rifampicin rezisztenciára célzó genomszekvenálás ajánlott, és Isoniazid-rezisztens kórokozókat szintén szükséges genetikai fluorokinolon-rezisztencia tesztnek alávetni, még a WHO által ajánlott levofloxacin kezelés elkezdése előtt, és ezt a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében elvégzi. Általában, a rövid, 4 hónapos anti-TB kezelési sémák elkezdése előtt, helyes mikrobiológiai kórismét szerezni a rifampicin, fluorokinolon és izoniazid érzékenység illetve rezisztencia viszonylatában. Molekuláris eljárásokat lehet alkalmazni az anti-TB rezisztencia kimutatására néhány napig egy

kezelés elkezdése után is, viszont a kezelés hatékonyságának a követésére nem alkalmasak, hacsak klinikai alapon nem gyanítható egy anti-TB-rezisztencia megjelenése. Egy ilyen esetben a molekuláris biológiai vizsgálat egy előzőleg nem azonosított, rezisztenciát meghatározó tényezőt is felfedhet.

Abban az időablakban, amely egy első, negatív molekuláris teszt eredmény után nyílik és a folyékony táptalajt használó próba eredményességéig tart – minthogy az első eredmény a minta minőségétől függően lehet hamis negatív is – az esetnek a diagnosztikus értékelése és az esetleges gyógyszerelés a klinikus megítélésére marad, a kórképnek, és annak fejlődésének megfelelően. Például, liquor cerebrospinalis direkt mikroszkópos vizsgálata gyakran eredménytelen, azaz hamis negatív, viszont a minták tenyésztés szerinti TB-negatív mivoltát csupán 6 hét után lehet kijelenteni. A TB tenyészetekből elvégzett teljes genomszekvenálási vizsgálatok (WGS), noha hosszabb átfutásúak, epidemiológiai standard eljárás, az OKPI-ben is belátható időn belül elérhetőek lesznek, és ezeket a mikrobiológiai laboratórium saját hatáskörében el fogja végezni. Az ilyen vizsgálatokhoz, a lehetséges rezisztencia gének azonosítása végett, a laboratóriumban szükség van a klinikus által továbbított precíz anti-TB kezelési kórelőzményre.

#### 4. Belső minőségbiztosítás

##### 4.1. Az alkalmazott dekontaminációs módszerek értékelése (belső minőségbiztosítás)

Bármely más dekontaminációs eljárás alkalmazása esetén értékelni kell annak alkalmazhatóságát az adott laboratórium körülményei között az alábbiak szerint:

A táptalaj beszennyeződésének mértékéből következtetni lehet az alkalmazott dekontaminációs eljárás kivitelezésének helyességére. Így szilárd táptalajon a 4%-nál alacsonyabb, illetve folyékony táptalajt használva az 5–8%-nál alacsonyabb kontaminációs ráta esetén a dekontaminálás túl erős, míg az ezen értékek feletti arány túl gyenge dekontaminálásra utal.

##### 4.2 A mikroszkópos vizsgálatok értékelése (belső minőségbiztosítás)

Pozitív és negatív kontrollt kell alkalmazni minden új festékoldat használatánál. Minden kenet pozitív mintát és a negatívak legalább 10%-át egy második vizsgálónak ellenőriznie kell. Ugyancsak figyelemmel kell kísérni a mikroszkóposan pozitív és tenyésztéssel negatív betegek arányát is. Az ilyen betegek (elsősorban az újonnan nyilvántartásba vett betegekről van szó) arányának kevesebb, mint 1%-nak kell lennie. Az ennél magasabb arány dekontaminálási, tenyésztési (táptalajminőség, rövid inkubációs idő) hibát, nehezen tenyészthető NTM (pl. *M. haemophilum*, *M. genavense*) jelenlétét vagy laboratóriumi keresztfertőzést jelezhet.

##### 4.3. Az előkezelési és tenyésztési eljárások ellenőrzése (belső minőségbiztosítás)

Általános:

Az összes eszköz és berendezés szabályozott időközönkénti kontrollvizsgálatát el kell végezni, különös tekintettel a lamináris fülkékre és a centrifugákra.

Naponként ellenőrizni kell:

A reagensek lejáráti idejének kontrollja: a NALC-ot mindig a munkafolyamat kezdetén kell a NaOH-hoz adni, NALC-NaOH oldatot 24 órán túl nem szabad felhasználni.

Folyamatosan monitorozni kell a szennyezett minták százalékos előfordulását.

Ha ismételten azonos szennyező baktérium tenyészik ki, ellenőrizni kell az összes felhasznált reagens sterilitását.

A dekontaminálás kezdetén és végén egy-egy cső (5 ml) steril desztillált vízzel, illetve fiziológiás sóoldattal is el kell végezni a munkafolyamatot.

Az előkezeléshez használt reagenseket a munkafolyamat előtt véres agarra kell oltani.

Ellenőrizni kell a táptalajok és a reagensek lejáráti idejét.

A kereskedelmi forgalomban kapható, minőségbiztosítási tanúsítvánnyal ellátott táptalajokat nem szükséges ellenőrizni, de a felhasznált táptalajok gyártási számát fel kell jegyezni.

Hetente ellenőrizni kell:

Meg kell határozni a szennyezett tenyészetek százalékos előfordulását.

Szilárd táptalaj esetén az >5%, folyékony táptalaj esetén a >8–10% kontamináció inadekvát előkezelési munkafolyamatra utal. A <3% szennyeződés túl erős dekontaminációt jelez.

Havonta ellenőrizni kell:

Monitorozni kell az *M. tuberculosis*-pozitív tenyészetek számát.

Monitorozni kell a kenetben pozitív és tenyésztéssel negatív minták számát. Ha az ilyen minták száma meghaladja az 1%-ot, ez túl erős előkezelésre, nem megfelelő minőségű táptalajokra, különleges igényű mycobacteriumokra, vagy antituberkulotikus kezelés alatt álló beteg mintájára utal.

Monitorozni kell a kenet negatív, tenyésztéssel pozitív minták számát. Az elvárhatóság kb. 30%. Monitorozni kell a kenet negatív és mindössze egy pozitív tenyésztéssel rendelkező betegek számát.

Monitorozni kell a kenetben és tenyésztéssel is pozitív esetek arányát. Az elvárt mérték 95%.

Monitorozni kell a tenyészetek pozitívvá válásának idejét külön a szilárd és folyékony táptalajok esetében mind kenet pozitív, mind a kenet negatív mintáknál

A fenti értékektől való szignifikáns eltérés nem megfelelő előkezelési eljárásra, vagy álpozitív tenyészetek előfordulására utal.

#### **4.4. A rezisztenciavizsgálatok ellenőrzése (belső minőségbiztosítás)**

A rezisztenciavizsgálatok megbízhatósága kiemelten fontos, ezért elengedhetetlen, hogy minden rezisztens izolátum kontrollvizsgálata megtörténjen, a vizsgálat eredménye a Nemzeti Mycobacteriologiai Referencia Laboratóriumban megerősítésre kerüljön. Különösen fontos az MDR-törzsek rezisztenciájának minőségi kontrollja. Az MDR-törzsek ellenőrző vizsgálata mellett a referencialaboratórium automatikusan elvégzi a másodvonalbeli szerekkel szembeni rezisztenciameghatározást is, ezért ezen törzseknek a referencialaboratóriumba történő továbbítása kötelező.

---



## **A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar közleménye Manuális medicina záróvizsga meghirdetéséről**

### **A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Manuálterápia záróvizsgát hirdet**

azok számára, akik a Holisztikus Medicina Alapítvány által szervezett „Manuális medicina elméleti és gyakorlati képzés” című akkreditált pontszerző tanfolyamot és az elővizsgát sikeresen elvégezték.

A vizsga időpontja: **2024. május 8. szerda**

A vizsgára jelentkezés határideje: **2024. május 6. hétfő**

#### **Vizsgára jelentkezését az nyújthatja be, aki**

- szerepel az OKFŐ alap- és működési nyilvántartásában,
- magyar vagy honosított orvosi diplomával vagy
- főiskolai gyógytornász diplomával rendelkezik és
- a *Manuális medicina tanfolyamot* és elővizsgát elvégezte.
- a záróvizsgadíjat a kiállított számla alapján befizette és ezt igazolja.

A vizsga megkezdésének feltétele, hogy a jelentkező a tanfolyam elvégzést és az elővizsga elvégzését igazolja, a záróvizsgadíjat a kiállított számla alapján befizette és ezt igazolja.

#### **A jelentkezéskor csatolandó iratok:**

1. jelentkezési lap
2. számlakiállításához kitöltött adatlap
3. magyar és angol nyelvű oklevél másolata (amennyiben nincs, kérjük, külön jelezni)

A jelentkezési lap és a számlakiállításához szükséges adatlap letölthető a [www.manualismedicina.hu](http://www.manualismedicina.hu) honlapról.

Jelentkezés és részletes felvilágosítás: [intmedcsot@semmelweis.hu](mailto:intmedcsot@semmelweis.hu)

Telefonszám: +36 (30) 016 4646, +36 (30) 016 4969

---

## **Az országos kórház-főigazgató 1/2024. (IV. 4.) OKFŐ utasítása az állami fenntartású egészségügyi szolgáltatónál egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy illetményén felüli díjairól és vezetői juttatásairól**

A jogalkotásról szóló 2010. évi CXXX. törvény 23. § (4) bekezdés c) pontja alapján, az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény végrehajtásáról szóló 528/2020. (XI. 28.) Korm. rendelet 24. § (1) bekezdésében, 26. § (1) és (3) bekezdésében, valamint 27. §-ában foglalt jogkörömben eljárva a következő utasítást adom ki:

- 1. §** Az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény végrehajtásáról szóló 528/2020. (XI. 28.) Korm. rendelet (a továbbiakban: R.) 24. § (1) bekezdés e) pontjában meghatározott vezetői juttatások felső határára, az R. 26. § (1) és (3) bekezdésében meghatározott illetményen felül járó további díjakra, azok feltételeire és mértékére, valamint az R. 27. § (1) bekezdésében meghatározott visszatérítendő és vissza nem térítendő támogatások feltételeire és mértékére vonatkozó szabályokat az 1. mellékletben foglaltak szerint határozom meg.
- 2. §** (1) Ez az utasítás a közzétételét követő napon lép hatályba.  
(2) Az 1. melléklet 17.2. pontja szerinti juttatásra a vezető 2024. március 1. napjától jogosult.  
(3) Hatályát veszti az állami fenntartású egészségügyi szolgáltatónál egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy illetményén felüli díjairól és vezetői juttatásairól szóló 3/2023. (VII. 14.) OKFŐ utasítás.

*Dr. Révész János s. k.,*  
országos kórház-főigazgató

### *1. melléklet az 1/2024. (IV. 4.) OKFŐ utasításhoz*

#### **Az állami fenntartású egészségügyi szolgáltatónál egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy illetményén felüli díjazásáról és vezetői juttatásairól szóló szabályzat**

##### **1. A Szabályzat hatálya**

1. A Szabályzat hatálya az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény (a továbbiakban: Eszjtv.) alapján az állami fenntartású egészségügyi szolgáltatóra, valamint az állami fenntartású egészségügyi szolgáltatónál egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személyre terjed ki.
2. A 17.1. és 17.2. pontban foglaltak személyi hatálya az állami fenntartású egészségügyi szolgáltatónak az R. 5. § (2) és (2a) bekezdése szerinti vezetőjére terjed ki. A Szabályzat 6–16. pontja, valamint 18.1. pontja kizárólag az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személyi körre vonatkoznak.

##### **2. Értelmező rendelkezések**

3. A Szabályzat értelmezése során különösen az Eszjtv., az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény és az egészségügyi tevékenység végzésének egyes kérdéseiről szóló 2003. évi LXXXIV. törvény, valamint az R. fogalmi irányadók.
4. E Szabályzat alkalmazásában illetmény:
  - 4.1. az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személy esetén az Eszjtv. 1. melléklete alapján meghatározott fizetési fokozat szerinti illetmény,
  - 4.2. az egészségügyi szakdolgozók esetén az Eszjtv. 1/A. melléklete szerinti illetmény,
  - 4.3. az egészségügyben dolgozók esetén az egészségügyi szolgálati munkaszerződés szerinti illetmény.
5. Ahol a Szabályzat irányító intézményt említ, azon irányító feladatokat el nem látó, vármegyei intézménynek és országos gyógyintézetnek minősülő, állami fenntartású egészségügyi szolgáltatókat is érteni kell, azzal, hogy kizárólag saját intézményük tekintetében tehetnek javaslatot.

### **3. Az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személyek illetményen felüli díjazása**

#### **3.1. Az ügyelet díjazása**

6. Az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személy a fekvőbeteg szakellátást végző egészségügyi szolgáltatónál egészségügyi ügyelet feladatellátás esetén ügyeleti alapdíjra és kiegészítő ügyeleti díjra (a továbbiakban együtt: ügyeleti díj) jogosult.
- 7.1. Az ügyeleti alapdíj mértéke óránként bruttó 6000 Ft.
- 7.2. Az Eszjtv. 8. § (4) bekezdése szerinti személy esetében az ügyeleti alapdíj mértéke a 7.1. pont szerinti alapdíj 70%-ának megfelelő összeg.
- 8.1. Az ügyeleti alapdíjon felül az ügyeleti feladatok progresszivitási szintjeire és szakmai különbözőségére tekintettel legfeljebb az 1. függelék szerinti 15%, 30% vagy 45%-kal magasabb kiegészítő ügyeleti díjat állapíthat meg az egészségügyi szolgáltató vezetője, azzal, hogy amennyiben nem a felső mérték kerül megállapításra, az országos kórház-főigazgató előzetes egyetértését kell kérnie.
- 8.2. A heti pihenőnapon, illetve az ünnepnapon végzett ügyelet esetén a 7.1–8.1. pont szerinti ügyeleti díj 20%-kal emelkedik.

#### **3.2. A készenlét díjazása**

9. A készenlét ellátásáért az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személyt készenléti díj illeti meg. A készenléti díj mértéke a készenlét minden órájára a 7.1–8.2. pont szerinti ügyeleti díj egy órára eső összegének 30%-a.
10. A készenlét során elrendelt munkavégzés időtartamának kezdetét az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személy értesítésétől kell számítani.

#### **3.3. Az önként vállalt többletmunkavégzés díjazása**

11. Amennyiben 6. pont szerinti ügyeleti feladat ellátásra önként vállalt többletmunkavégzés keretében kerül sor, akkor a 7.1–8.2. pont szerinti ügyeleti díj 20%-kal emelkedik.
12. Ha az önként vállalt többletmunkavégzésre nem ügyeleti feladatellátás keretében, hanem rendes munkarend szerinti (műszak szerinti) feladatok ellátása érdekében vagy készenlét alatti munkavégzéseként kerül sor, az önként vállalt többletmunkavégzés pótlékának mértéke a rendkívüli munkavégzés pótlékának 50%-kal megemelt összege.

#### **3.4. A képesítési pótlék**

13. Ha az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személynek a munkaköre ellátásához a besorolás alapjául szolgáló iskolai végzettség, illetve szakképesítés, szakképzettség mellett az egészségügyi szolgálati munkaszerződésében feltüntetett további szakképesítésre, szakképzettségre vagy azzal jogszabályban egyenértékűnek elismert képesítésre is szükség van, és azzal az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy rendelkezik, az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személyt az illetményén felül
  - a) egy további szakképesítés esetén bruttó negyvenezer forint összegű képesítési pótlék,
  - b) két vagy több további szakképesítés esetén bruttó hatvenezer forint összegű képesítési pótlékilleti meg.
14. Ha az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy a munkaköre ellátásához kapcsolódó doktori fokozattal vagy azzal egyenértékű tudományos fokozattal rendelkezik, bruttó egyszázezer forint összegű képesítési pótlék illeti meg.
15. A 13–14. pont szerinti képesítési pótlék megállapítása akkor lehetséges, ha a további szakképesítést, illetve a doktori vagy tudományos fokozat szerinti ismereteket az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy a munkaköre ellátásához a munkaideje legalább 25%-ában hasznosítja.
16. A 15. pontban foglaltakról a munkáltatói jogkör gyakorlója határoz.

## 4. Egyéb juttatások és támogatások

### 4.1. A vezetői juttatás

- 17.1. Az egészségügyi szolgáltatónak az R. 5. § (2) bekezdése szerinti vezetője vezetői juttatásának felső határa
- az országos fekvőbeteg-ellátó egészségügyi szolgáltató esetén bruttó százötvenezer forint,
  - a vármegyei fekvőbeteg-ellátó egészségügyi szolgáltató esetén bruttó százezer forint,
  - a városi fekvőbeteg-ellátó egészségügyi szolgáltató és az országos társgyógyintézet esetén bruttó ötvenezer forint.
- 17.2. Az egészségügyi szolgáltatónak az R. 5. § (2a) bekezdése szerinti vezetője vezetői juttatásának felső határa
- az országos fekvőbeteg-ellátó egészségügyi szolgáltató esetén bruttó hetvenötezer forint,
  - a vármegyei fekvőbeteg-ellátó egészségügyi szolgáltató esetén bruttó ötvenezer forint,
  - a városi fekvőbeteg-ellátó egészségügyi szolgáltató és az országos társgyógyintézet esetén bruttó huszonötezer forint.

### 4.2. A műszakpótlék

- 18.1. A műszakpótlék az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személyi kört az alábbiak szerint illeti meg, attól eltérni nem lehet. A szakdolgozók tekintetében az Eütev. 14/B. §-ában foglaltak alkalmazandók, azzal, hogy e szabályoktól a dolgozó javára a munkáltató eltérhet.
- Az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személy a fekvőbeteg szakellátást végző egészségügyi szolgáltatónál 22–06 óra közötti munkavégzésre tekintettel műszakpótlékra jogosult, melynek mértéke illetményének 15%-a.
  - Az a) ponttól eltérően a több műszakos munkaidő-beosztásban foglalkoztatott, az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személy 14–22 óra közötti munkavégzés idejére illetményének 15%-a szerinti műszakpótlékra, 22–06 óra közötti munkavégzés idejére illetményének 30%-a szerinti műszakpótlékra jogosult.
  - Az a) ponttól eltérően a megszakítás nélkül működő egészségügyi szolgáltatónál foglalkoztatott, az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személy 14–22 óra közötti munkavégzés idejére illetményének 20%-a szerinti műszakpótlékra, 22–06 óra közötti munkavégzés idejére illetményének 40%-a szerinti műszakpótlékra jogosult.
- 18.2. A Sürgősségi Betegellátó Osztályon dolgozó egészségügyi dolgozót a 18.1. pont c) alpontjában és az Eütev. 14/B. §-ában foglaltaktól eltérően, azok helyett sürgősségi betegellátási műszakpótlék illeti meg. A sürgősségi betegellátási műszakpótlék mértéke
- az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személy esetében:
    - 14–22 óra közötti munkavégzés idejére óránként bruttó 3500 Ft,
    - 22–06 óra közötti munkavégzés idejére óránként bruttó 6000 Ft,
  - az egészségügyi szakdolgozók esetében:
    - 14–22 óra közötti munkavégzés idejére óránként bruttó 2600 Ft,
    - 22–06 óra közötti munkavégzés idejére óránként bruttó 4000 Ft.
19. A 18.1. pont b) alpontja alkalmazásában több műszakos a munkaidő-beosztás, ha a munkáltató napi üzemelési ideje meghaladja a munkavállaló napi teljes munkaidejét és a munkavállalók időszakonként rendszeresen, egy napon belül egymást váltva végzik azonos tevékenységüket.

### 4.3. A helyettesítési díj

20. Az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személyt az Eszjtv. 8. § (14) bekezdése alapján helyettesítési díj illeti meg. Az Eszjtv. 8. § (14) bekezdése szerinti helyettesítési díj mértéke időarányosan a helyettesítő egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy illetménynek
- 30%-a az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személy esetén,
  - 50%-a az egészségügyi szakdolgozó esetén.
- 20.1. Amennyiben a betöltetlen munkakört több személy látja el, abban az esetben a munkáltató alacsonyabb mértékű helyettesítési díjat is megállapíthat.
- 20.2. A helyettesítési díj a helyettesítés első napjától illeti meg a helyettesítő személyt.

21. Nem jár helyettesítési díj, ha
  - a) a helyettesítés az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy munkaköri kötelezettsége,
  - b) a helyettesítés rendes szabadság miatt szükséges.

#### **4.4. A kirendelés díjazása**

22. Az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló egészségügyi dolgozót az Eszjtv. 11. §-a szerinti kirendelés esetén – illetményén felül – a kirendelés időtartamára kirendelési díj illeti meg, melynek mértéke az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló egészségügyi dolgozó kirendelés időtartamára eső illetményének 10%-a (azaz összesen a kirendelés időtartamára eső illetményének 110%-ára jogosult).

#### **4.5. Az illetménykiegészítés**

23. Illetménykiegészítés jogcímén a munkáltatói jogkör gyakorlója
  - a) eseti illetménykiegészítést,
  - b) az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 16. számú melléklete szerinti fix díjból származó juttatást (a továbbiakban: fix díj),
  - c) szakterületi támogatást nyújthat.

#### **4.6. Eseti illetménykiegészítés**

24. A munkáltatói jogkör gyakorlója az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személyt meghatározott munkateljesítmény eléréséért, illetve átmeneti többletfeladatok – ide nem értve a helyettesítést – teljesítéséért az országos kórház-főigazgató engedélye alapján egyszeri vagy legfeljebb a tárgyév végéig szóló határozott időre, havi rendszerességgel fizetett illetménykiegészítésben részesítheti. Eseti illetménykiegészítés kizárólag abban az esetben nyújtható, ha az egészségügyi szolgáltató a költségvetésében annak nyújtására fedezettel rendelkezik.
25. Az irányító intézmény az eseti illetménykiegészítés engedélyezése iránti kérelemben megjelöli – saját maga, valamint az irányított intézmények tekintetében – a megállapítás indokát, az eseti illetménykiegészítés javasolt mértékét, az érintett egészségügyi dolgozók, illetve egészségügyben dolgozók számát, valamint a várható összes éves kifizetés összegét.

#### **4.7. Fix díj**

26. A munkáltatói jogkör gyakorlója az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló egészségügyi dolgozó részére az országos kórház-főigazgató engedélye alapján fix díjból származó juttatást állapíthat meg határozott időre, legfeljebb a tárgyév végéig. A fix díjból származó juttatás kizárólag abban az esetben nyújtható, ha az egészségügyi szolgáltató a költségvetésében annak nyújtására célhoz kötött felhasználású fedezettel rendelkezik.
27. A juttatás feltételeit és annak mértékét az irányító intézmény saját maga, és a hozzá tartozó intézmények tekintetében – az intézmények betegforgalmának és progresszivitási szintjének figyelembevételével – készített javaslatára az országos kórház-főigazgató határozza meg legfeljebb tárgyév végéig. A fix díjból származó juttatás feltételeit, és mértékét az országos kórház-főigazgató legalább évente felülvizsgálja.

#### **4.8. Szakterületi támogatás**

28. A munkáltatói jogkör gyakorlója az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló egészségügyi dolgozó részére az országos kórház-főigazgató engedélye alapján szakterületi támogatást állapíthat meg határozott időre, legfeljebb a tárgyév végéig.
29. A szakterületi támogatás mértéke
  - a) az Eszjtv. 8. § (3) bekezdése szerinti személy illetményének legfeljebb 15%-a,
  - b) az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló egészségügyi szakdolgozó illetményének legfeljebb 20%-a.
30. Szakterületi támogatás kizárólag abban az esetben nyújtható, ha az egészségügyi szolgáltató a költségvetésében annak nyújtására fedezettel rendelkezik.

31. Az irányító intézmény a szakterületi támogatás engedélyezése iránti kérelemben megjelöli – saját maga, valamint a hozzá tartozó intézmények tekintetében – annak megállapítása indokát (intézmény betegforgalma, progresszivitási szintje, intézményi besorolás, szakterület, munkakör megjelölésével), a szakterületi támogatás javasolt mértékét, valamint a várható összes éves kifizetés összegét.

#### **4.9. Ellenőrzés és jelentés**

32. Az illetménykiegészítés nyújtásának feltételeit szükség szerint – különösen a költségvetési helyzet függvényében – az országos kórház-főigazgató soron kívül felülvizsgálhatja és módosíthatja, továbbá ellenőrzi azok megállapítását.
33. Az egészségügyi szolgáltató a tárgyhónapban kifizetett jelen utasítás szerinti juttatások összegéről és az abban részesült dolgozók létszámáról a kifizetés hónapját követő hónap második felében jelentést küld az OKFŐ részére.

#### **4.10. A jutalom**

34. A kiemelkedő, illetve tartósan jó munkát végző egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személyt a munkáltatói jogkör gyakorlója jutalomban részesítheti.
35. Naptári évenként a jutalom összege nem haladhatja meg a kifizetés esedékessége időpontjában az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy egészségügyi szolgálati munkaszerződése szerinti havi illetménye kétszeresét.
36. Jutalom kizárólag abban az esetben nyújtható, ha az egészségügyi szolgáltató a költségvetésében annak nyújtására fedezettel rendelkezik.

#### **4.11. Egyéb támogatások**

37. A munkáltatói jogkör gyakorlója az egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személy részére további visszatérítendő és vissza nem térítendő támogatásokat állapíthat meg. Ilyen támogatás lehet:
- a) cafeteria-juttatás,
  - b) családalapítással, gyermekneveléssel összefüggő támogatások,
  - c) lakhatási jellegű támogatások,
  - d) szociális segély,
  - e) illetményelőleg.
38. Nem nyújtható támogatás annak a foglalkoztatottnak, aki kérelmében, nyilatkozatában szándékosan valótlan adatot, tényt közöl, vagy valamely jelentős tény, körülményt elhallgat.
39. A támogatások kizárólag abban az esetben nyújthatók, ha az egészségügyi szolgáltató a költségvetésében a támogatások nyújtására fedezettel rendelkezik.
40. A támogatások feltételeit, mértékét, az igénylés és visszatérítés menetét a munkáltatói jogkör gyakorlója határozza meg.

**A Szabályzat 8.1. pontja szerinti kiegészítő ügyeleti díj megállapításának szempontjai**

**I. Intézményi bontásban az alábbi intézmények tartoznak a magasan leterhelt kategóriába:**

Intézmény megnevezése	Terheltség
Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház	magas
Szabolcs-Szatmár-Bereg Vármegyei Oktatókórház	magas
Fejér Vármegyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház	magas
Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház	magas
Budapesti Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet	magas
Budapesti Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet	magas
Győr-Moson-Sopron Vármegyei Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház	magas
Vas Vármegyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház	magas
Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház	magas
Észak-budai Szent János Centrumkórház	magas
Békés Vármegyei Központi Kórház	magas
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet	magas
Jász-Nagykun-Szolnok Vármegyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet	magas
Kistarcsei Flór Ferenc Kórház	magas
Budapesti Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet	magas
Heves Vármegyei Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet	magas
Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház	magas
Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet	magas
Komárom-Esztergom Vármegyei Szent Borbála Kórház	magas
Veszprém Vármegyei Csolnoky Ferenc Kórház	magas
Ceglédi Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet	magas
Zala Vármegyei Szent Rafael Kórház	magas
Budapesti Uzsoki Utcai Kórház	magas
Tolna Vármegyei Balassa János Kórház	magas
Váci Jávorszky Ödön Kórház	magas
Nógrád Vármegyei Szent Lázár Kórház	magas
Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet	magas
Budapesti Dr. Manninger Jenő Baleseti Központ	magas
Észak-Pesti Centrumkórház – Honvédkórház	magas



**II. Az orvos-szakmák leterheltségi szempontú besorolása:**

Magas	Közepes	Alacsony
Aneszteziológia és intenzív terápia	Kardiológia**	Bőrgyógyászat
Oxyológia és sürgősségi orvostan*	Csecsemő- és gyermekgyógyászat***	Plasztikai és égés-sebészet
Szívsebészet	Tüdőgyógyászat	Nukleáris medicina
Radiológia	Hematológia	Sugárterápia
Sebészet	Gyermek- és ifjúságpszichiátria	Arc-, állcsont- és szájsebészet
Pszichiátria	Orvosi laboratóriumi diagnosztika	Klinikai onkológia
Szülészet-nőgyógyászat	Fül-orr-gégegyógyászat	Patológia
Gasztroenterológia	Nefrológia	Transzfuziológia
Belgyógyászat	Infektológia	Reumatológia
Ortopédia és traumatológia	Urológia	Geriatríia
Idegsebészet	Orvosi mikrobiológia	Rehabilitációs ellátás
Mellkasebészet	Szemészet	Krónikus ellátás
Érsebészet		Rehabilitációs medicina
Neurológia, Stroke ellátás		Ápolási osztály
Invazív Kardiológia		Hospice
Csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia		
PIC		
Gyermeksebészet		

**III. Az ügyeleti díj mértéke intézményi/szakmai besorolás alapján:**

Adott Intézmény – Osztály (ügyeleti) forgalma	SZAKMA terheltsége		
	ALACSONY	KÖZEPES	MAGAS
ALACSONY	0%	15%	30%
MAGAS	15%	30%	45%

\* A sürgősségi betegellátó osztályon, sürgősségi centrumban műszak szervezése kötelező.

\*\* Kivéve invazív kardiológia.

\*\*\* Kivéve csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia, PIC.

## VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

## VII. RÉSZ Vegyes közlemények

### Pályázati hirdetmény betölthető állásokra

#### ÁLTALÁNOS TUDNIVALÓK

*Tisztelt Hirdetők, Olvasók!*

A pályázati hirdetményeket terjedelmi okokból és a jobb áttekinthetőség érdekében táblázatos formában közöljük. Kérjük, hogy álláshirdetéseik szövegezésénél vegyék figyelembe, hogy a rovatok csak a legszükségesebb információk közlésére adnak *lehetőséget*. **A hirdetményeket külön ez irányú kérelemre legfeljebb 3 alkalommal ismételjük meg, további közlésre csak újabb kérés esetén van lehetőség.** A gyors megjelenés érdekében a pályázati hirdetményeket közvetlenül a szerkesztőségnek küldjük meg **levélben (1051 Bp., József Attila utca 2–4., vagy e-mailben a [benedek.nadasdy-horvath@bm.gov.hu](mailto:benedek.nadasdy-horvath@bm.gov.hu)).**

Az Egészségügyi Közlöny szerkesztőségének telefonszáma 36 (1) 999-4515.

A közléssel kapcsolatban a fenti telefonszámon tudunk tájékoztatást adni.

**Tájékoztatjuk tisztelt hirdetőinket, hogy a pályázati hirdetmények szövegéből kénytelenek vagyunk elhagyni azokat a pályázati feltételeket, amelyek közzététele jogszabályba ütközik, nem hatályos jogszabályon alapul, illetve indokolatlan diszkriminációt tartalmaz (pl. életkori, nemhez kötött, a magyar végzettséget vagy állampolgárságot preferáló előírások).**

A jogszabály alapján kötelezően meghirdetendő pályázatok térítésmentes közzétételére egy alkalommal van lehetőség, az ismételt közzététel az általános hirdetési áron történik, amelyről az Egészségügyi Közlöny kiadója (a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó, telefonszám: 266-9290 vagy 266-9294) ad felvilágosítást.

**A pályázatoknál kérjük – a hatályos jogszabályokra is figyelemmel – feltüntetni, hogy a pályázati határidő kezdő időpontjának a hirdető a megjelenés melyik helyét tekinti. Eltérő közlés hiányában a pályázati határidő hirdetmény szerinti kezdő időpontja az Egészségügyi Közlönyben való megjelenés. A Közzolgálati Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megjelenő hirdetések esetén a honlapon feltüntetett határidők az irányadók, eltérő közlés esetén is.**

Amennyiben a közlésnél más időpontot nem jelöltünk meg, úgy a hirdetett állás a pályázatok elbírálását követően azonnal betölthető. Az állások bérezése a hatályos jogszabályok alapján történik.

**A szerkesztőség felhívja a hirdetők figyelmét arra, hogy a tévesen, hiányosan vagy félreérthető módon megfogalmazott és így megküldött hirdetésekből adódó esetleges hibákért felelősséget nem vállal. Az esetleges hibák elkerülése érdekében kérjük, hogy hirdetéseiket ne kézírásos formában juttassák el a szerkesztőség részére. Az olvashatatlanul megküldött hirdetések közzétételét nem vállaljuk.**

#### PÁLYÁZATI HIRDETMEYNEK EGÉSZSÉGÜGYI INTÉZMÉNYVEZETŐI ÉS ORVOSVEZETŐI ÁLLÁSOKRA

A **Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház** (3526 Miskolc, Szentpéteri kapu. 72–76.) főigazgatója az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény alapján pályázatot hirdet a **Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Velkey László Gyermekegészségügyi Központ (GYEK) Akut Csecsemő és Gyermekosztály osztályvezető főorvos** munkakör betöltésére.

**Pályázati feltételek:**

- egyetem, és a GYEK komplex gyermekgyógyászati fekvő és járóbeteg ellátó jellege miatt minimum 2 (Csecsemő és gyermekgyógyászati + egy specialitás Pl. gyermekkardiológia/pumonologia/endokrinologia/gasztroenterologia) szakvizsga,
- angol nyelvből középfokú C típusú általános nyelvvizsga,
- 10 év szakmai tapasztalat csecsemő és gyermekgyógyászati szakvizsgával kórházi betegellátásban,
- minimum 5 évig részleg vagy osztályvezető főorvoshelyettesi munkakör ellátása,
- büntetlen előélet,
- érvényes működési nyilvántartás megléte.

**A pályázat elbírálásánál előnyt jelent:**

- egészségügyi menedzser szakképzettség,
- 3 év vezetői tapasztalat,
- egyéb nyelvből középfokú C típusú általános nyelvvizsga,
- tudományos minősítés megléte, vagy igazolt irodalmi tevékenység, külföldi tapasztalatok.

**A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:** Az eddigi szakmai tevékenységet is magában foglaló részletes szakmai önéletrajzot, a Velkey László GYEK Akut Csecsemő és Gyermekosztályával kapcsolatos, az osztály vezetésére vonatkozó szakmai elképzelést és programot, a végzettséget, képzettséget, tudományos fokozatot igazoló bizonyítványok másolatát, igazolást az orvosok működési nyilvántartásának érvényességéről.

**Csatolni kell továbbá:** nyilatkozatot a pályázati anyag elbírálásában részt vevők betekintési jogáról, hozzájárulást a pályázati anyagban foglalt személyes adatok pályázati eljárással összefüggő kezeléséhez és 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt.

**Az osztályvezető főorvos munkakör célja:** A Velkey László Gyermekegészségügyi Központ Akut Csecsemő és Gyermekosztály tevékenységének irányítása, szervezése, vezetése.

**Az álláshirdetés megjelenése:** az álláshirdetés az Egészségügyi Közlönyön kívül a Belügyminisztérium Közigállás honlapján (közigállás.gov.hu) is megjelenik. A megjelentetés időpontja: 2024. április 29. A pályázatot kérjük az intézet HR Igazgatóságára postai úton benyújtani 2024. május 31-ig (B-A-Z Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház HR Igazgatóság, 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.). Igény szerint szolgálati lakást biztosítunk.

**Az állás betöltése:** az állás a sikeres pályázati eljárás lefolytatását követően azonnal betölthető.

\*\*\*

**A Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház (3526 Miskolc, Szentpéteri kapu. 72–76.) főigazgatója az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény alapján pályázatot hirdet a Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Velkey László Gyermekegészségügyi Központ (GYEK) Csecsemő és Gyermek Belgyógyászati Osztály osztályvezető főorvosi munkakör betöltésére.**

**Pályázati feltételek:**

- egyetem és a GYEK komplex gyermekgyógyászati fekvő és járóbetegellátó jellege miatt minimum 2 (Csecsemő és gyermekgyógyászati + egyéb specialitás Pl: neurológia/gasztroenterológia/ kardiológia) szakvizsga,
- angol nyelvből középfokú C típusú általános nyelvvizsga,
- 10 év szakmai tapasztalat csecsemő és gyermekgyógyászati szakvizsgával kórházi betegellátásban,
- minimum 5 évig részleg vagy osztályvezető főorvos-helyettesi feladatkörben, jártasság a specialitás tekintetében járóbeteg-ellátás területen,
- büntetlen előélet,
- érvényes működési nyilvántartás megléte.

**A pályázat elbírálásánál előnyt jelent:**

- egészségügyi menedzser szakképzettség,
- 3 év vezetői tapasztalat,
- egyéb nyelvből középfokú C típusú általános nyelvvizsga,
- tudományos minősítés megléte, vagy igazolt tudományos írásos tevékenység, külföldi tapasztalatok.

**A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:** Az eddigi szakmai tevékenységet is magába foglaló részletes szakmai önéletrajzot, a GYEK Csecsemő és Gyermek Belgyógyászati Osztály vezetésére vonatkozó szakmai elképzelést és programot, a végzettséget, képzettséget, tudományos fokozatot igazoló bizonyítványok másolatát, igazolást az orvosok működési nyilvántartásának érvényességéről.

**Csatolni kell továbbá:** nyilatkozatot a pályázati anyag elbírálásában részt vevők betekintési jogáról, hozzájárulást a pályázati anyagban foglalt személyes adatok pályázati eljárással összefüggő kezeléséhez és 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt.

**Az osztályvezető főorvos munkakör célja:** A Velkey László Gyermekegészségügyi Központ Csecsemő és Gyermek Belgyógyászati Osztály tevékenységének irányítása, szervezése, vezetése.

**Az álláshirdetés megjelenése:** az álláshirdetés az Egészségügyi Közlönyön kívül a Belügyminisztérium Közigállás honlapján (közigallas.gov.hu) is megjelenik. A megjelentetés időpontja: 2024. április 29. A pályázatot kérjük az intézet HR Igazgatóságára postai úton benyújtani 2024. május 31-ig (B-A-Z Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház HR Igazgatóság, 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.). Igény szerint szolgálati lakást biztosítunk.

**Az állás betöltése:** az állás a sikeres pályázati eljárás lefolytatását követően azonnal betölthető.

\*\*\*

A **Győr-Moson-Sopron Vármegyei Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház** (9024 Győr, Vasvári P. utca 2–4.) főigazgatója pályázatot hirdet a **Bőrgyógyászati Osztály** osztályvezető főorvosi állására. A kinevezés határozatlan idejű egészségügyi szolgálati jogviszonyban (főorvosi/szakorvosi munkakörre), teljes munkaidőre történik.

**A munkavégzés helye:** 9024 Győr, Vasvári P. utca 2–4.

**A beosztáshoz tartozó, illetve a vezetői megbízással járó lényeges feladatok:** az osztály szakmai tevékenységének vezetése, irányítása, zavartalan működésének biztosítása, a teljesítményfinanszírozás folyamatos figyelése, az osztály menedzselése, a beosztott dolgozók szakmai munkájának felügyelete, szakmai fejlődésük elősegítése.

**Illetmény és juttatások:** az illetmény megállapítására és a juttatásokra az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény rendelkezései és az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény végrehajtásáról szóló 528/2020. (XI. 28.) Korm. rendelet és az OKFŐ utasításai az irányadók.

**Pályázati feltételek:**

- orvosi diploma,
- bőrgyógyász-szakvizsga,
- legalább 10 éves szakorvosi gyakorlat,
- érvényes működési nyilvántartás,
- egészségügyi alkalmasság.

**A pályázat elbírálásánál előnyt jelent:**

- osztályvezetői tapasztalat.

**A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:**

- részletes szakmai önéletrajz,
- motivációs levél,
- szakmai, vezetői elképzelések,
- végzettséget, szakképzettséget igazoló okiratok másolata,
- 3 hónapnál nem régebbi hatósági erkölcsi bizonyítvány,
- érvényes működési nyilvántartás igazolása,
- publikációs jegyzék,
- nyilatkozat, melyben hozzájárul ahhoz, hogy a pályázat elbírálásában részt vevők a pályázati anyagot megismerhetik,
- nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagában foglalt személyes adatainak – a pályázati eljárással összefüggésben szükséges – kezeléséhez hozzájárul.

**A pályázat benyújtásának határideje:** 2024. június 22.

**További információ a pályázati kiírással kapcsolatban:** a pályázati kiírással kapcsolatosan további információt Dr. Villányi Balázs orvosigazgató nyújt, a 06 (96) 503-327-es telefonszámon.

**A pályázatok benyújtásának módja:**

- postai úton, a pályázatnak a Gy.-M.-S. Vármegyei Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház címére történő megküldésével (9024 Győr, Vasvári Pál utca 2–4.). Kérjük a borítékon feltüntetni a pályázati adatbázisban szereplő azonosító számot: 5/1260-1/2024, valamint a munkakör megnevezését: Osztályvezető főorvos (Bőrgyógyászati Osztály).

vagy

- elektronikus úton az orvosigazgató részére a [orvosigazgato@petz.gyor.hu](mailto:orvosigazgato@petz.gyor.hu) e-mail-címen keresztül,

vagy

- személyesen: Humánpolitikai és Munkaügyi Osztály, 9024 Győr, Vasvári Pál utca 2–4.

**A pályázat elbírálásának módja, rendje:** a pályázatokról a főigazgató dönt, a Szakmai Kollégium és a Szakmai Vezető testület javaslatát figyelembe véve.

**A pályázat elbírálásának határideje:** 2024. július 22.

**A munkakör betölthetőségének időpontja:** 2024. július 23.

**A pályázati kiírás további közzétételének helye, ideje:**

- közszolgálat honlapján: [www.kozszolgallas.ksz.gov.hu](http://www.kozszolgallas.ksz.gov.hu) 2024. április 22.
  - Gy.-M.-S. Vármegyei PAEOK honlapján: 2024. április 22.
-

**Közlemény igazolványok, oklevelek, bizonyítványok érvénytelenítéséről**

Közleményt meghirdető neve	Az érvénytelen okmány megnevezése	Az érvénytelen okmány kiállítója	Az érvénytelen okmány száma	Érvénytelen 2024.
Dr. Iller Barbara orvos	szakorvosi oklevél (háziórvostan)	Nemzeti Vizsgabizottság	1559/2020.	március 28-tól



---

Szerkeszti a Belügyminisztérium Humán Kodifikációs Főosztály Egészségpolitikai Jogi Osztálya.  
Szerkesztőség: 1051 Bp., József Attila utca 2–4. Telefon: 36 (1) 999-4515.  
Kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft., 1085 Bp., Somogyi Béla u. 6., [www.mhk.hu](http://www.mhk.hu)  
Felelős kiadó: Németh Balázs ügyvezető.

---

A pályázati hirdetésektől eltérő hirdetések felvétele a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft.-nél (1085 Bp., Somogyi Béla u. 6.) történik.

Amennyiben a megrendelő a hirdetésében emblémát kíván megjelentetni, azt tartozik a megrendeléséhez fotózásra alkalmas módon mellékelni.

**HU ISSN 2063-1146**