A HIV és venereás koinfekciók előfordulási gyakorisága az Országos STD Centrumban, a bőrgyógyász-venerológus feladatai

Prevalence of HIV and venereal co-infections in the Hungarian National STD Center, the role of dermato-venerologists'

MIHALIK NOÉMI DR.¹, TAMÁSI BÉLA DR.¹, BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.¹, HERCZEG LÍVIA DR.¹, SZLÁVIK JÁNOS DR.², MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹, TÓTH BÉLA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

Magyarországon a regisztrált Humán Immundeficiencia Vírus (HIV) - fertőzöttek száma folyamatosan emelkedik, azonban az antiretrovirális terápiának (ART) köszönhetően az Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) okozta halálozások száma stagnál. Változatlan probléma a fertőzés késői stádiumban történő verifikációja, valamint gyakran fordul elő HIV-fertőzéshez társult venereás koinfekció. A szerzők ismertetik a 2015.01.01- 2020.12.31. között a HIV-gonorrhoea, HIV-syphilis, HIV-neurosyphilis és HIV-lymphogranuloma venereum koinfekciók előfordulási gyakoriságát az Országos STD Centrumban.

Kulcsszavak:

HIV-fertőzés – koinfekciók – gonorrhoea – syphilis – neurosyphilis – LGV

SUMMARY

Incidence of HIV-infection is increasing in Hungary, due to antiretroviral therapy AIDS related mortality remained low. Delayed diagnosis of HIV infection remains a challenge, co-infection of HIV and other STIs is common. Authors present here the prevalence of HIV-gonorrhoea, HIV-syphilis, HIV-neurosyphilis and HIV-lymphogranuloma venereum coinfections in the Hungarian National STD Center among 01.01.2015-31.12.2020.

Key words:

HIV infection – co-infection – gonorrhoea, – syphilis – neurosyphilis – LGV

A szexuálisan terjedő infekciók (STI-k) megnövelik a HIV-fertőzés esélyét, és ugyancsak megnövelik a HIV-fertőzöttek fertőzőképességét. Egyre gyakoribb a HIV és egyéb STI együttes előfordulása, amely az antiretrovirális terápia (ART) bevezetésétől kezdve észlelhető, egyrészt a javuló életminőség, csökkenő mortalitás, másrészt a magas rizikójú viselkedésformák megjelenésének köszönhetően (1). Hasonló tendencia Magyarországon is észlelhető. A koinfekciók rosszabb prognózist, eltérő, súlyosabb klinikai képet okozhatnak (2).

A szerzők célkitűzése a bőrgyógyász-venerológus szakma feladatainak összefoglalása a HIV és venereás koinfekciók vonatkozásában, valamint az utóbbi hat évben az Országos STD Centrumban diagnosztizált HIV-fertőzéshez társuló gonorrhoea, syphilis, neurosyphilis és lymphogranuloma venereum fertőzések gyakoriságának meghatározása.

Anyag és módszer

A szerzők retrospektív módon, a Medsol adatai alapján vizsgálták a HIV-gonorrhoea, HIV-syphilis, HIV-neurosyphilis és HIV-lymphogranuloma venereum (LGV) koinfekciók prevalenciáját az Országos STD Centrumban 2015. január 1. - 2020. december 31. között.

A diagnózisokat intézetünk Mikrobiológiai Laboratóriumában állították fel. A gonorrhoea diagnózisa tenyésztés (VCA3 agar (Biomérieux, Budapest, Hungary) és PVX csokoládé agar (Biomérieux, Budapest, Hungary) és PCR (Anyplex™ II STI-7 Detection, Seegene) módszerrel történt férfi beteg esetében urethraból, pharynxból és anusból, nőbeteg esetében urethraból, cervixből, pharynxból és anusból vett mintavétel után.

Syphilis diagnózis felállítása szerológiai tesztek (szűrőtesztként titrált RPR (IMMUTREP® RPR), TP ELISA (DiaSorin® ETI-Treponema plus; Biomedica Hungary, LTD), TPPA teszt (Serodia®

TP-PA; MAST Diagnostica), vagy TPHA teszt (IMMUTREP® TPHA) eredménye alapján történt.

Neurosyphilis diagnóza a liquor cerebrospinalis laboratóriumi vizsgálata (sejtszám, fehérje, VDRL és TPPA (Serodia® TP-PA; MAST Diagnostica)) lett felállítva.

Az LGV diagnózisát az urethraból, anusból, genitális fekélyből illetve nyirokcsomóból vett minta *Chlamydia trachomatis* PCR vizsgálat (Anyplex™ II STI-7 Detection, Seegene) eredménye alapján állítottuk fel, melynek verifikálása és szerotípus meghatározása (L1-3 szerotípus) a Nemzeti Népegészségügyi Központ, Bakteriológiai, Mikológiai és Parazitológiai Laboratóriumi Osztályán történt.

A HIV-fertőzés diagnóza szerológiai tesztek alapján történt (Anti-HIV Ab/Ag ELISA (Biomereux, Vironostika®), a pozitív minták verifikálása HIV1/2 Western blot módszerrel történt

1. ábra

A gonorrhoea fertőzés lokalizációja a HIV-gonorrhoea koinfekció esetén 2015.01.01-2020.12.31 között az Országos STD Centrumban

2. ábra

A syphilis fertőzés stádiuma a diagnózis felállításakor HIV-syphilis koinfekció esetén 2015.01.01-2020.12.31 között az Országos STD Centrumban

(GENSCREEN HIV 1/2, MUREX HIV Ag/Ab, HIV UNIFORM II Ag/Ab, Inno-VIA HIV I/II Score, Immunfluoreszcencia HIV 1, Genscreen Ultra HIV Ag-Ab, BioRad®) a Nemzeti Népegészségügyi Központ, Viroológiai Laboratóriumi Osztályán.

Eredmények

2015. január 1. – 2020. december 31. közötti időszakban az Országos STD Centrumban összesen 726 esetben diagnosztizáltunk HIV-fertőzéshez társultan venereás koinfekciót.

A vizsgált periódus alatt 1484 esetben igazoltunk

	HIV+gonorrhoea	HIV+syphilis	HIV+neurosyphilis	HIV+LGV
2015	10	43	4	2
2016	16	52	16	3
2017	16	80	20	8
2018	48	54	8	13
2019	50	83	9	16
2020	76	86	5	8
Összesen (n=726)	216	398	62	80

1. táblázat

A HIV-gonorrhoea, HIV-syphilis, HIV-neurosyphilis és HIV-LGV koinfekciók előfordulási gyakorisága 2015.01.01-2020.12.31 között az Országos STD Centrumban

gonorrhoea fertőzést, melyből 216 eset társult HIV-fertőzéshez. (1. táblázat) A HIV-gonorrhoea koinfekciók gyakorisága évről évre emelkedett. A gonorrhoea fertőzések legnagyobb arányban az urethrából kerültek diagnosztizálásra a HIV szeropozitív betegcsoportban, ezt követte gyakoriságban a végbél és torok érintettsége (1. ábra).

Az elmúlt hat évben (2015-2020) összesen 1516 esetben diagnosztizáltunk syphilis fertőzést, mely közül 398 eset HIV szeropozitivitással társult. A HIV-syphilis koinfekciók gyakorisága évről évre emelkedett. (1. táblázat) A HIV szeropozitív betegek 48%-a syphilis latens recens stádiumba tartozott a syphilis fertőzés diagnózisának felállításakor (2. ábra). Neurosyphilis 112 esetben diagnosztizáltunk, HIV-neurosyphilis koinfekció diagnózisát 62/112 esetben állítottuk fel. A neurosyphilis fertőzések száma nem emelkedett a vizsgált időszak alatt a HIV-fertőzött betegcsoportban (1. táblázat).

Az Országos STD Centrumban hat év alatt 73 esetben állítottuk fel lymphogranuloma venereum diagnózisát, mely közül 50 eset igazolódott HIV szeropozitív betegben (1. táblázat). Jellemző tünet a proctitis volt.

Megbeszélés

Magyarországon a legtöbb HIV-fertőzés a Men Who Have Sex With Men (MSM) populációban kerül diagnosztizálásra (3), a vizsgálatban diagnosztizált koinfekciók nagyobb hányada is a férfiak köréből került ki. Az érintett populációban az ART bevezetésével gyakoribbá váltak a magas rizikójú magatartásformák, ezért gyakrabban találkozunk a HIV és egyéb venereás fertőzések együttes előfordulásával (1). 2015. előtt a bőrgyógyász-venerológus szakorvosok feladatkörébe, a nemi úton terjedő fertőzések ellátásán túl, beletartozott a még nem súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött beteg gondozása. Ez a vírus kópiaszám és az immunrendszer állapotát meghatározó CD4+ T sejtszám rendszeres monitorozásával történt. A klinikai tünetek, az emelkedő víruskópia szám és a CD4+ T sejtszám 350/mm³ alá csökkenésekor a HIV szeropozitív beteg további gondozása és ART megkezdése az infektológus szakorvosok feladata volt (4).

2015. óta a HIV-fertőzés verifikációját követően javasolt az ART azonnali megkezdése a CD4+ T-lymphocytá számtól függetlenül, a HIV-fertőzéshez kötött morbiditás, mortalitás és a fertőzés átvitelének csökkentése céljából (5). Statisztikai adatok alapján napjainkban jellemzően 5-14 nap telik el a HIV-fertőzés diagnózisának felállításától az ART bevezetéséig (6).

A hatályos jogszabály szerint a HIV-fertőzöttek gondozására a Semmelweis Egyetem, Bőr- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika is jogosult, azonban a kedvezményes gyógyszerfelírásra csak a Dél-pesti Centrumkórházban és a vidéki decentrumokban van lehetőség, így a HIV-fertőzött páciensek kezelése a diagnózis felállításától kezdve az infektológus szakorvosok feladata lett, a betegek venereás infekciónak diagnosztizálása, kezelése és utógondozása

viszont továbbra is a bőrgyógyász-venerológusok feladata maradt (7, 8).

Bármely STI koinfekció, főként a fekélyképződéssel járó betegségek, a barrierfunkciók sérülése miatt többszörös rizikót jelentenek a HIV akquirálására (9). A nem-ulceratív STI-k, a genitális nyálkahártya lokális gyulladása és emelkedett citokinszint miatt is növelik a HIV átvitelének valószínűségét, növelve a HIV szeropozitívok fertőzőképességét, és a nem fertőzöttek hajlamát a HIV-vel való fertőződésre (10). Ezzel párhuzamosan az egyéb STI-k (syphilis, neurosyphilis) lefolyását, szövődményeit a HIV-fertőzés befolyásolhatja kedvezőtlenül (11).

Bár irodalmi adatok alapján a gonorrhoea az egyik leggyakoribb bakteriális STI HIV-fertőzöttek esetében (12), a prevalencia a vizsgált hatéves időperiódusban elmaradt a HIV-syphilis koinfekció prevalenciájától az Országos STD centrumban (216 illetve 398 eset). HIV-gonorrhoea tünetes infekció esetén a HIV transzmissziós rátája megemelkedik. A klasszikus gonorrhoea fertőzés tünetei (dysuria, gennyes váladékozás az urethrából) nem különböztek a HIV szeropozitív betegcsoportban a HIV szeronegatívhoz képest. A rectalis gonorrhoea gyakorisága elmarad az urogenitális gonorrhoea fertőzések gyakoriságához képest a HIV-fertőzöttek esetében (13), mely igaz az általunk vizsgált betegek esetében is. A mikrobiológiai szűrővizsgálatok (tenyésztés és PCR vizsgálat) elengedhetetlenek a rectum- és a pharynx gonorrhoea esetek felderítésében, mivel ezek nagy része tünetmentes formában zajlik (13). Az aktuális szakmai irányelvek évente legalább egyszer javasolják a HIV szeropozitív betegek szűrését gonorrhoea irányába (14).

A vizsgált hat év alatt a HIV-syphilis társulása volt a leggyakoribb (398 eset). A legtöbb eset syphilis latens recens stádiumban kerül bejelentésre a HIV-fertőzött betegek esetében is (15). A HIV-fertőzés elősegíti a syphilis átvitelét, befolyásolja mind a syphilis klinikai képét, mind a kezelésre adott választ (16). HIV-fertőzötteknél, a kialakuló immundeficiencia miatt, a syphilis stádiumai klinikailag és szerológiaiilag atípusos formában jelenhetnek meg (17). Syphilis primer stádiumában a primer affekció fájdalmas lehet, kiterjedtebb, nehezebben gyógyul. Syphilis szekunder stádiumában jelentkezhet granulomatosus, nekrotizáló variáns (17). Lues maligna tüneteivel egy esetben találkoztunk (18). Ebben a stádiumban gyorsabb lehet a progresszió (korai terciarizmus, lues galoppans), gummatosus és tuberosus tünetekkel (19). A diagnózis felállítása a klinikai kép mellett a szerológiai tesztek (titrált RPR, TPPA, TP ELISA) alapján történik a HIV-fertőzés tényétől függetlenül. A syphilis szerológiai tesztek értelmezése gyakran kihívást jelent HIV szeropozitív betegek esetében, gyakori az álpozitív, álnegatív eredmény és a késői szerokonverzió (20). Álnegatív esetben szükséges a kórokozó direkt kimutatása sötétlátóteres mikroszkóppal vagy PCR vizsgálattal, illetve a szövettani vizsgálat (21).

A diagnosztizált 398 HIV-syphilis koinfekción felül 62 esetben érintette az idegrendszert is a *T. pallidum*

fertőzés. Az utóbbi években a bejelentett neurosyphilis esetek számának szignifikáns emelkedése észlelhető Magyarországon (15). A HIV és syphilis koinfekció esetén gyakoribb a neurosyphilis kialakulása. HIV-fertőzöttekben kezeletlen syphilises fertőzés esetén a neurosyphilis 23,5%-os eséllyel alakul ki, míg a syphilis monoinfekcióban ez az arány alig éri el a 10%-ot (22).

A HIV-fertőzöttek központi idegrendszeri érintettségének prognózisa nem teljesen tisztázott: az ART hatására normalizálódó CD4+ T lymphocytaszám ellenére is várható a neurosyphilis agresszív lefolyása (23, 24).

Neurosyphilis diagnózis felállítása a liquor laboratóriumi vizsgálata (sejtszám, fehérje) és szerológiai vizsgálata (VDRL, TPPA) alapján lehetséges. A HIV-fertőzött betegeknél magasabb a neurosyphilis kialakulásának esélye (25), ezért komplett klinikai vizsgálat (neurológiai, szemészeti, fülészeti) javasolt minden HIV szeropozitív betegnél, akinél a syphilis fertőzés igazolódott. Lumbálpunkciót minden olyan esetben javasolt elvégezni, ahol a tünetek alapján felmerül neurológiai érintettség, illetve ha a beteg syphilis tertier stádiumában került diagnosztizálásra. Neurológiai tünetek hiányában súlyos immundefektus (CD4+ T sejtszám $\leq 350/\text{mm}^3$) és/vagy VDRL/RPR titer $>1:32$ esetén javasolt a lumbálpunkció elvégzése HIV-fertőzött betegek esetében, különösen késői syphilis esetén (30).

LGV fertőzés Európában, így Magyarországon is az MSM populációt érinti, gyakoribb a HIV szeropozitív MSM betegeknél (15). A HIV-pozitív szerostatusz szignifikáns asszociációt mutat a rectalis *Chlamydia trachomatis* (D-K) és (L1-2-3) szerotípusának hordozásával is (13). A vizsgált periódusban minden betegünk tünetes volt (mucopurulens váladékozással járó, fájdalmas proctitis, perianalis ulceratio), habár irodalmi adatok alapján az esetek 5-25%-a tünetmentes is lehet (26,27). Magyarországon is az L2b szerovariáns volt a leggyakoribb diagnosztizált kórokozó (28).

A gonorrhoea, syphilis, neurosyphilis és LGV ajánlott kezelése megegyezik HIV szeropozitív és szeronegatív betegek esetében (29,30,31).

Összefoglalás

A WHO országaiban, ahogy Magyarországon is továbbra is vezető egészségügyi probléma a HIV-fertőzöttek számának emelkedése. Az Országos STD Centrumban a vizsgált hatéves periódusban 228 esetben állítottuk fel a HIV fertőzés diagnózisát. Férfiak, főleg az MSM populáció érintett.

A bőrgyógyász-venerológus szakmának kiemelkedő szerepe van a HIV-fertőzéshez társuló bőrtünetek korai felismerésében, gyakoribb és célzott HIV-szűrővizsgálatok felajánlásában, valamint a HIV-fertőzöttek venerológiai ellátásában.

A szexuálisan terjedő betegségek elleni eredményes fellépésben fontos szerepe van az együttes fertőzések felismerésének. A HIV és gonorrhoea társulásakor elengedhetetlen a pharynx és anus szűrése, ahol a fertőzés

gyakran tünetmentes. HIV és syphilis társulásakor figyelni kell az álnegatív eredményekre. A neurosyphilis gyakrabban fordul elő HIV szeropozitív betegeknél. A lumbálpunkció elvégzése mindig javasolt syphilis szerológia pozitívítása esetén, amennyiben a betegnek neurológiai/szemészeti/fülészeti tünete is van, illetve syphilis tertier stádiumában. A *Chlamydia trachomatis* L1-2-3 szerotípus szignifikánsan gyakrabban fordul elő a HIV fertőzöttek analis mintáiban, ezért az analis *Chlamydia trachomatis* valamint LGV PCR elvégzése javasolt HIV szeropozitív betegek végbéltáji panaszai esetén. HIV-fertőzött populációban nagyon magas a más STI kórokozóval történő reinfekció gyakorisága is.

A primer prevenció a legfontosabb eszköz a venerológusok kezében, amely a felvilágosítás, biztonságos szexuális életre való neveléssel megelőzheti a további STI-fertőzéseket és adott esetben a HIV-fertőzés továbbterjedését. Szekunder prevenció részeként elengedhetetlenek a célzott és komplex szűrővizsgálatok, tekintettel a HIV és egyéb venereás fertőzések gyakori társulására. A fertőzések transzmissziójának megakadályozásában pedig alapvető fontosságú a kontaktuskutatás, a fertőző betegek felderítése, a fertőzési lánc megszakítása.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Balla Eszternek és munkatársainak (Nemzeti Népegészségügyi Központ, Bakteriológiai, Mikológiai és Parazitológiai Laboratóriumi Osztály Országos Epidemiológiai Központ.) az LGV PCR-ek elvégzéséért és az LGV törzsek szerotípus meghatározásáért, valamint dr. Mezei Máriának és munkatársainak (Nemzeti Népegészségügyi Központ, Viroológiai Laboratóriumi Osztály) a HIV-pozitív minták verifikálásért.

IRODALOM

1. Cohen MS, Council OD, Chen JS.: Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: the biologic basis for epidemiologic synergy. J Int AIDS Soc. (2019) 22 (6):e25355.
2. Marschalkó M, Pónyai K, Kárpáti S.: Sexually transmitted coinfections. HIV coinfections. Orv Hetil. (2015) 156(1), 4-9.
3. https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/hivaid/s/HIV_adatok/HIV_2019_eves
4. Bánhegyi D, Szilávik J.: Kezelési útmutató a human immunodeficiencia vírussal (HIV) fertőzött felnőttek antiretrovirális kezelésére és opportunista infekcióinak primer és szekunder kemoprofilaxisára, Budapest, 2004 (jegyzet)
5. García-Deltoro M.: Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy after HIV Diagnosis. AIDS Rev. (2019) 21(2), 55-64.
6. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2019-2018-data>
7. http://neak.gov.hu/data/cms1028149/EU_kiemelt_tamogatasi_lista_2021_02_01.pdf
8. 18/2002. (XII. 28.) ESZCSM rendelet
9. Salado-Rasmussen K.: Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of Treponema pallidum. Dan Med J. (2015), 62(12), B5176.
10. Cohen, M. S.: Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. Lancet, (1998) 351(3), 5-7.

11. Pialoux G, Vimont S, Moulignier A és mtsai.: Effect of HIV infection on the course of syphilis. *AIDS Rev.* (2008) 10(2), 85-92.
12. Tuddenham S, Ghanem KG, Gebo KA és mtsai.: Gonorrhoea and chlamydia in persons with HIV: number needed to screen. *Sex Transm Infect.* (2019) 95(5), 322-327.
13. Abigail Norris Turner, Patricia Carr Reese, Melissa Ervin és mtsai.: HIV, rectal chlamydia and rectal gonorrhea in men who have sex with men attending an STD clinic in a midwestern US city. *Sex Transm Dis.* (2013) 40(6), 10.
14. <https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/domestic/sexually-transmitted-diseases/std-refugee-health-guidelines.pdf>
15. https://www.antsz.hu/data/cms96762/OSAP_STD_2019_honlapra.pdf
16. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A és mtsai.: Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med.* (2009) 20(1), 9-13.
17. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, (2013) 160-180. 2.
18. Brunner A, Bánvölgyi A, Tamási B és mtsai.: Lues maligna (noduloulceratív szifilisz) HIV fertőzött betegben. *Bőrgyógyászat Venerológiai Szemle* (2019) 95(4), 178-182.
19. Sammet, S. C., Niedermeier, A., Bogner, J és mtsai.: Unusual faces of syphilis. *Hautarzt.* (2012) 63(5), 415-422.
20. Arando M, Mota-Foix M, Armegol P és mtsai.: Serological evolution in early syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* (2019) 37(3), 183-186.
21. Körber A., Dissemond J., Lehnen M és mtsai.: Syphilis bei HIV-Koinfektion. *JDDG* (2004) 2, 833-840
22. Pónyai K., Ostorházi E., Mihalik N és mtsai.: Syphilis and HIV coinfection – Hungarian Sexually Transmitted Infection Centre experience between 2005 and 2013. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, (2013) 60(3), 247-259
23. Haule A, Msemwa B, Mgaya E és mtsai.: Prevalence of syphilis, neurosyphilis and associated factors in a cross-sectional analysis of HIV infected patients attending Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *BMC Public Health.* (2020) 20(1), 1862.
24. Tóth, V., Hornyák, Cs., Kovács, T és mtsai.: Meningovascular neurosyphilis as the cause of ischemic cerebrovascular disease in a young man. [Meningovascularis neurosyphilis miatti fiatalkori ischaemiás cerebrovascularis betegség.] *Orv. Hetil.*, (2011) 152(19), 763-767.
25. Hobbs E, Vera JH, Marks M és mtsai.: Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol.* 2018 Jun;18(3), 211-218.
26. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H és mtsai.: Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2010)
27. de Vrieze NH, Rooijen M, Speksnijder AGCL és mtsai.: Urethral lymphogranuloma venereum infections in men with anorectal lymphogranuloma venereum and their partners: the missing link in the current epidemic? *Sex Transm Dis.* (2013) 40(8), 607-8
28. Bánvölgyi A, Balla E, Bognár P és mtsai.: Lymphogranuloma venereum: the first Hungarian cases. *Orv Hetil.* (2015) 4, 156(1)
29. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/10/IUSTI-Gonorrhoea-2020.pdf>
30. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/11/2020-Syphilis-guideline.pdf>
31. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/IUSTILGVguideline2019.pdf>

Érkezett: 2021.02.15.

Közlésre elfogadva: 2021.03.18.