

2011. XI. évfolyam 3- 4. szám

Tartalom:

Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum rezisztencia vizsgálati rendszerre való áttéréshez – Útmutató az aerob baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához

Tóth Ákos, Kristóf Katalin, Füzi Miklós

Karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok fenotipusos és molekuláris vizsgálata 2011-ben az Országos Epidemiológiai Központban

Tóth Ákos, Ivelina Damjanova, Jánvári Laura

Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati rendszerére való áttéréshez – Útmutató aerob baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához

Összeállította: Tóth Ákos, Kristóf Katalin, Füzi Miklós

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatokhoz ajánlott táptalajok:

| Baktérium | Táptalaj |
|--|---|
| <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. | Mueller-Hinton agar |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> A, B, C és G csoport Egyéb streptococcusok <i>Haemophilus</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> | Mueller-Hinton agar + 5% defibrinált lóvér + 20 mg/L β -NAD |
| Egyéb tápanyagigényes baktériumok | Még nincs meghatározva |

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatok minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája (változások a CLSI-hoz képest):

- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853
- ***Staphylococcus aureus* ATCC 29213**
- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212
- ***Haemophilus influenzae* NCTC 8468**
- *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

Breakpoint táblázatban található rövidítések magyarázata
[\(http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/\)](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/):

1. „-,,: Az érzékenységi vizsgálat elvégzése nem ajánlott. Mivel a baktérium gyenge célpontja az antibiotikumnak, ezért ha a kiadott antibiotikumok között szerepel ilyen hatóanyag, akkor vizsgálat nélkül rezisztensnek kell kiadni.

2. „IE” – Insufficient evidence: nincs elegendő bizonyíték az antibiotikum terápiás hatékonyságáról; a MIC érték kiadható megjegyzéssel, de érzékenységi kategóriák (É, M, R) nélkül
3. „IP” – In Preparation: meghatározása folyamatban
4. „NA” – Not Applicable: nem alkalmazható – pl. korábban (CLSI ajánlásban) érzékenység/rezisztencia szűréséhez használt antibiotikum, melyet most nem ajánlanak (pl. *Salmonella* spp. – nalidixsav)

Korongdiffúziós vizsgálatok

Fontos szabály:

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok eredményeinek helyes értékeléséhez elengedhetetlen, hogy a vizsgálat kivitelezése az EUCAST ajánlásainak megfelelően történjen.

(http://www.eucast.org/eucast_disk_diffusion_test/disk_diffusion_methodology/)

A vizsgálat kivitelezése alapvetően megegyezik a CLSI-ban ajánlottakkal.

Néhány kiemelendő tudnivaló:

1. A baktériumszuspenzió készítése nem szelektív, antimikrobás szert nem tartalmazó táptalajon kinőtt telepekből történjen (pl. MRSA, ESBL chromagarról nem lehet közvetlenül antibiotikum érzékenységi vizsgálatot végezni).
Azonban csak differenciáló táptalajról (pl. Uriselect) készíthető szuspenzió.
2. Baktérium szuspenzió készítése: 0,5 McFarland 0,85% fiziológiás sóoldatban (EUCAST ajánlásában nincs lehetőség előtenyésztésre)
3. „15-15-15 perces szabály” betartása!
4. Az EUCAST 16-20 órás inkubálást ír elő (megfelelő hőmérsékleten (35±1 °C) és atmoszférában).

Az antibiotikum érzékenység megfelelő interpretációjához a vizsgált izolátum megfelelő identifikálása szükséges. Az interpretálásnál figyelembe kell venni a természetes rezisztenciát, a ritka, különleges rezisztenciákat, illetve a szerzett rezisztencia mechanizmusok alapján készült interpretációs szabályokat. Ezeket az információkat az EUCAST szakértői szabályai tartalmazzák, melynek 2011. október 29-től érvényes változata az EUCAST honlapjáról elérhető: http://www.eucast.org/expert_rules/

A táblázatokban található értékek, megjegyzések az **EUCAST 2012. január 1-től érvényben lévő aerob baktériumok antibiotikum érzékenységi határértékeit** tartalmazó ajánlása alapján, illetve a **2011. október 29-én érvénybe lépett EUCAST szakértői ajánlás** alapján készültek.

Antibiotikum tartalmú korongok CLSI-től eltérő hatóanyagtartalma:

Általános változások:

| Hatóanyag | CLSI (µg) | EUCAST (µg) |
|-------------------------|-----------|-------------|
| Piperacillin | 100 | 30 |
| Piperacillin/tazobactam | 100/10 | 30/6 |
| Cefotaxim | 30 | 5 |
| Ceftazidim | 30 | 10 |
| Netilmicin | 30 | 10 |
| Nitrofurantoin | 300 | 100 |
| Penicillin | 10 U | 1 U |
| Linezolid | 30 | 10 |

Egyes baktériumcsoportokra érvényes változások

| Baktériumcsoport | Hatóanyag | CLSI (µg) | EUCAST (µg) |
|---|-------------------------|-----------|-------------|
| Haemophilus, Enterococcus | Ampicillin | 10 | 2 |
| Enterococcus | Gentamicin | 120 | 30 |
| Enterococcus, Streptococcus | Vancomycin | 30 | 5 |
| <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> | Amoxicillin/klavulánsav | 20/10 | 2/1 |

Adott baktériumcsoport esetében vizsgálható antibiotikumok körét mindig az aktuális EUCAST ajánlás tartalmazza!

(http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

Egyes baktérium csoportoknál ebben az összeállításban az identifikálást segítő antibiotikumok is ajánlásra kerülnek, mint „diagnosztikus korongok” (polymyxin B, novobiocin). Ezek az EUCAST ajánlásában nem szerepelnek.

A CLSI-től eltérő hatóanyagtartalmakat tartalmazó korongok kiemelve láthatóak a táblázatokban (**félkövér, nagyobb betűméret**)

A) Ajánlott antibiotikumok a nem vizeletből és nem enterális fertőzésből izolált *Enterobacteriaceae* törzsek érzékenységének vizsgálatához.

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

A1. lemez (az antibiotikumok felsorolása a felhelyezés ajánlott sorrendjében történik)

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|-----------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Ampicillin | 10 | ≥14 | - | <14 | 2. pont |
| Cefuroxim | 30 | ≥18 | - | <18 | 3. pont |
| Ertapenem | 10 | ≥25 | 24-22 | <22 | 14.pont |
| Ceftazidim | 10 | ≥22 | 21-19 | <19 | 7., 8., 9. pont |
| Amoxicillin/klavulánsav | 20/10 | ≥17 | - | <17 | 7., 8. pont |
| Ceftriaxon | 30 | ≥23 | 22-20 | <20 | 7., 8., 9. pont |

A2. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|-------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Piperacillin/tazobactam | 30/6 | ≥20 | 19-17 | <17 | 7., 8. pont |
| Aztreonam | 30 | ≥27 | 26-24 | <24 | |
| Tigecyclin | 15 | ≥18 | 17-15 | <15 | 5. pont |
| Trimethoprim-sulfamethoxazol | 1.25-23.75 | ≥16 | 15-13 | <13 | |
| Cefepim | 30 | ≥24 | 23-21 | <21 | 7., 8. pont |
| Polymyxin B | 300 | diagnosztikus | | | 15. pont |

A3. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Imipenem | 10 | ≥22 | 21-16 | <16 | 4. pont |
| Meropenem | 10 | ≥22 | 21-16 | <16 | |
| Ciprofloxacín | 5 | ≥22 | 21-19 | <19 | 12. pont |
| Amikacin | 30 | ≥16 | 15-13 | <13 | 13. pont |
| Tobramycin | 10 | ≥17 | 16-14 | <14 | 13. pont |
| Gentamicin | 10 | ≥17 | 16-14 | <14 | 13. pont |

További ajánlott antibiotikumok:

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|-------------------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Cefotaxim | 5 | ≥20 | 19-17 | <17 | 8., 9. pont |
| Cefoxitin | 30 | ≥19 | - | <19 | AmpC-termelés szűrésére |

B) Ajánlott antibiotikumok a vizeletből izolált *Enterobacteriaceae* törzsek érzékenységének vizsgálatához.

B1. lemez – Megegyezik az A1 lemezzel!

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|-----------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Ampicillin | 10 | ≥14 | - | <14 | 2. pont |
| Cefuroxim | 30 | ≥18 | - | <18 | 3. pont |
| Ertapenem | 10 | ≥25 | 24-22 | <22 | 14. pont |
| Ceftazidim | 10 | ≥22 | 21-19 | <19 | 7., 8., 9. pont |
| Amoxicillin/klavulánsav | 20/10 | ≥17 | - | <17 | 7., 8. pont |
| Ceftriaxon | 30 | ≥23 | 22-20 | <20 | 7., 8., 9. pont |

B2. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Cefixim | 5 | ≥17 | - | <17 | |
| Ciprofloxacín | 5 | ≥22 | 21-19 | <19 | 12. pont |
| Norfloxacín | 10 | ≥22 | 21-19 | <19 | |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 1.25-23.75 | ≥16 | 15-13 | <13 | |
| Polymyxin B | 300 | diagnosztikus | | | 15. pont |
| Gentamicin | 10 | ≥17 | 16-14 | <14 | |

További ajánlott antibiotikumok:

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|-------------------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Nitrofurantoin | 100 | ≥11 | - | <11 | 6. pont |
| Cefoxitin | 30 | ≥19 | - | <19 | AmpC-termelés szűrésére |

Multirezisztens izolátum gyanújánál ajánlott, az A2. és A3. lemezen található antibiotikumok érzékenységét is vizsgálni.

***Enterobacteriaceae* törzsek esetében korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok MIC határértékei:**

| Hatóanyag | MIC határértékek (mg/L) | | | Megjegyzés |
|------------|-------------------------|-----------|------------|------------|
| | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Colistin | ≤2 | - | >2 | |
| Tigecyclin | ≤1 | 2 | >2 | 5. pont |
| Fosfomicin | ≤32 | - | >32 | |

Megjegyzések az *Enterobacteriaceae* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Az egyes *Enterobacteriaceae* fajok természetes rezisztenciáját a Leclercq R. és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 1. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
2. Ampicillin érzékenységet csak *E. coli* és *Proteus mirabilis* esetén szabad kiadni.
3. Szisztémás fertőzés esetén a cefuroxim érzékenység csak *E. coli*-nál, Klebsiella fajoknál és *Proteus mirabilis*-nél adható ki.
4. *Proteus*, *Providencia* és *Morganella* fajok imipenem vizsgálati eredményét nem ajánlott kiadni.
5. A tigecyclin antibiotikum koronggal történt vizsgálat eredménye csak *E. coli* esetében adható ki. Egyéb *Enterobacteriaceae* családba tartozó fajoknál (kivéve: *Morganella*, *Proteus*, *Providencia* fajok, melyeknél vizsgálata nem ajánlott, vagy rezisztensnek interpretálandó) MIC meghatározás végzendő.
6. Nitrofurantoin vizsgálati eredmény csak nem-komplikált húgyúti infekció és csak *E. coli* esetében adható ki.
7. A kombinált β-laktamáz gátlót is tartalmazó szerek és a 3. generációs cefalosporinok korongjait célszerű egymás mellé helyezni az esetleges ESBL termelés kimutatására.

8. Ha a vizsgált törzs bármelyik 3. vagy 4. generációs cefalosporinra rezisztens vagy mérsékelten érzékeny, de az amoxicillin/klavulánsav, ampicillin/sulbactam vagy piperacillin/tazobactam korongok körül érzékenynek megfelelő gátlási zóna látható, akkor ezt az érzékeny eredményt **csak nem komplikált húgyúti infekció esetében adjuk ki érzékenynek**, egyébként a szereket mérsékelten érzékenynek interpretáljuk.
9. Enterobacter és Serratia fajok, valamint *Citrobacter freundii* és *Morganella morganii* esetében, ha a törzsek érzékenyek cefotaximra, ceftriaxonra vagy ceftazidimre az eredmény kiadáskor megjegyzésként írja oda, hogy a szeret használata monoterápiában nem ajánlott, mivel rezisztens mutánsok nagyon könnyen kiszelektálódhatnak.
10. Amennyiben a vizsgált törzs ESBL vagy plazmidon kódolt AmpC-termelő és van olyan cefalosporin származék, amelyre érzékenységet mutat, az érzékeny eredményt csak MIC meghatározás mellett szabad kiadni, és ajánlott a klinikus figyelmét felhívni, hogy cefalosporin vagy β -laktamáz gátlóval kombinált antibiotikum alkalmazása során az esetleges rezisztencia kialakulás gyors detektálására ismételt minták küldése javasolt mikrobiológiai vizsgálatra.
11. Amennyiben a vizsgált törzs karbapenemáz enzim termelő, de korongdiffúziós módszerrel karbapenemekkel szemben in vitro érzékenységet vagy mérsékelt érzékenységet mutat, akkor az érzékeny eredményt csak MIC meghatározás mellett szabad kiadni, és ajánlott a klinikus figyelmét felhívni, hogy karbapenem antibiotikum alkalmazása során az esetleges rezisztencia kialakulás gyors detektálására ismételt minták küldése javasolt mikrobiológiai vizsgálatra.
12. A ciprofloxacin vizsgálati eredmény akár érzékeny akár rezisztens, a többi fluorokinolon antibiotikumra is kiterjesztendő. **Salmonella spp. esetében a fluorokinolon érzékenységet ciprofloxacin MIC érték meghatározással kell vizsgálni.** Ha a *Salmonella* spp. ciprofloxacin MIC értéke >0.064 mg/L, akkor minden fluorokinollal szemben rezisztensnek kell interpretálni az adott izolátumot. (Megjegyzés: *jelenleg a székletmintából izolált Salmonella spp. izolátumok fluorokinolon érzékenységét is csak MIC érték meghatározással lehet vizsgálni. Az EUCAST a közeljövőben tervezi nalidixsav alapú szűrő módszer publikálását (információ személyes konzultáció alapján).*)
13. Szerzett aminoglikozid rezisztenciákra vonatkozó interpretálási szabályok:

| szabály | in vitro eredmény | | | eredmény interpretálása | | |
|---------|-------------------|------------|----------|-------------------------|------------|----------|
| | gentamicin | tobramycin | amikacin | gentamicin | tobramycin | amikacin |
| A | É | M vagy R | É | ugyanaz | ugyanaz | M |
| B | M | É | É | R | ugyanaz | ugyanaz |
| C | R | M | É | ugyanaz | R | ugyanaz |

14. Karbapenemáz-termelés szűrésére az ertapenem korong használata ajánlott. (Lásd a karbapenemáz- kimutatásával foglalkozó ajánlást a Mikrobiológiai Körlevél XI. évf. 3-4. számában).

15. Polymyxin B (diagnosztikus korong): *Proteus* spp. *Morganella*, *Providencia* spp. izolátumoknál a legtöbb esetben nincs gátlási zóna, míg a *Serratia* spp. izolátumok rezisztenciáját általában a gátlási zónán belül megjelenő telepek mutatják.

C) Ajánlott antibiotikumok a *Pseudomonas* spp. törzsek korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

C1. lemez. Összeállítása megegyezik az A3. jelű lemezzel, de az értékelés eltér!

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Imipenem | 10 | ≥20 | 19-17 | <17 | 5. pont |
| Meropenem | 10 | ≥24 | 23-18 | <18 | |
| Ciprofloxacín | 5 | ≥25 | 24-22 | <22 | |
| Amikacin | 30 | ≥18 | 17-15 | <15 | 7. pont |
| Tobramycin | 10 | ≥16 | - | <16 | 7. pont |
| Gentamicin | 10 | ≥15 | - | <15 | 7. pont |

C2. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Piperacillin/tazobactam | 30/6 | ≥19 | - | <19 | 2. pont |
| Ceftazidim | 10 | ≥16 | - | <16 | |
| Cefepim | 30 | ≥18 | - | <18 | 4. pont |
| Levofloxacin | 10 | ≥20 | 19-17 | <17 | |
| Polymyxin B | 300 | Diagnosztikus | | | |
| Doripenem | 10 | ≥25 | 24-19 | <19 | |

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

| Hatóanyag | MIC határértékek (mg/L) | | | Megjegyzés |
|-----------|-------------------------|-----------|------------|------------|
| | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Colistin | ≤ 4 | - | > 4 | 6. pont |

Megjegyzések a *Pseudomonas* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A *Pseudomonas* izolátumok természetes rezisztenciáját a Leclercq R. és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 2. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
2. Piperacillin/tazobactam határértékek magas dózisu terápiára vonatkoznak (4x4g piperacillin).
3. A piperacillin/tazobactam MIC meghatározáshoz a tazobactam koncentrációnak 4mg/L kell lennie.
4. A cefepim határértékek nagy dózisu terápiára vonatkoznak (3x2g).
5. Az imipenem határértékek nagy dózisu terápiára vonatkoznak (4x1g).
6. Multirezisztens törzs esetében a colistin MIC meghatározása ajánlott.
7. Szerzett aminoglikozid rezisztenciákra vonatkozó interpretálási szabályok:

| szabály | in vitro eredmény | | | eredmény interpretálása | | |
|---------|-------------------|------------|----------|-------------------------|------------|----------|
| | gentamicin | tobramycin | amikacin | gentamicin | tobramycin | amikacin |
| A | É | M vagy R | É/M | ugyanaz | ugyanaz | R |

D) Ajánlott antibiotikumok *Acinetobacter* spp. törzsek korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához:

D1. lemez **Összeállítása megegyezik az A3. lemezzel, de az értékelés eltér!**

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Imipenem | 10 | ≥23 | 22-17 | <17 | |
| Meropenem | 10 | ≥21 | 21-15 | <15 | |
| Ciprofloxacín | 5 | ≥21 | - | <21 | |
| Amikacin | 30 | ≥18 | 17-15 | <15 | 5. pont |
| Tobramycin | 10 | ≥17 | - | <17 | 5. pont |
| Gentamicin | 10 | ≥17 | - | <17 | 5. pont |

D2. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Trimethoprim-sulfamethoxazol | 1.25-23.75 | ≥16 | 15-13 | <13 | |
| Levofloxacin | 5 | ≥21 | 20-18 | <18 | |
| Doripenem | 10 | ≥21 | 20-15 | <15 | |

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

| Hatóanyag | MIC határértékek (mg/L) | | | Megjegyzés |
|-----------|-------------------------|-----------|------------|------------|
| | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Colistin | ≤ 2 | - | > 2 | 4. pont |

Megjegyzések az Acinetobacter izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Az *Acinetobacter* sp. izolátumok az *Enterobacteriaceae* izolátumoktól való gyors elkülönítésében a mikroszkópos vizsgálat (fáziskontraszt/Gram-festés) is segítséget nyújt.
2. Az acinetobacterek természetes rezisztenciáját a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 2. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
3. Az ampicillin/sulbactam és tigecyclin határértékeket nem határoztak meg, ezért ezen a listán nem szerepelnek.
4. A colistin érzékenység meghatározása csak MIC vizsgálat alapján történhet. Elvégzése karbapenem rezisztencia esetén javasolt.
5. Szerzett aminoglikozid rezisztenciákra vonatkozó interpretálási szabályok:

| szabály | in vitro eredmény | | | eredmény interpretálása | | |
|---------|-------------------|------------|----------|-------------------------|------------|----------|
| | gentamicin | tobramycin | amikacin | gentamicin | tobramycin | amikacin |
| A | É | M vagy R | É/M | ugyanaz | ugyanaz | R |

E) Ajánlott antibiotikumok *Staphylococcus* spp. törzsek korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

E1. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|--------------|--------------------------------|---|--------------------------------|-----------|------------|-----------------|
| | | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Cefoxitin | 30 | <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> | ≥22 | - | <22 | 2. pont |
| | | coag. neg. <i>Staphylococcus</i> | ≥25 | - | <25 | 2. pont |
| Erythromycin | 15 | | ≥21 | 20-18 | <18 | 5., 6., 7. pont |
| Clindamycin | 2 | | ≥22 | 21-19 | <19 | 6., 7. pont |
| Gentamicin | 10 | <i>S. aureus</i> | ≥18 | - | <18 | 10. pont |
| | | coag. neg. <i>Staphylococcus</i> | ≥22 | - | <22 | 10. pont |
| Tobramycin | 10 | <i>S. aureus</i> | ≥18 | - | <18 | 9. pont |
| | | coag. neg. <i>Staphylococcus</i> | ≥22 | - | <22 | 9. pont |
| Amikacin | 30 | <i>S. aureus</i> | ≥18 | 17-16 | <16 | |
| | | coag. neg. <i>Staphylococcus</i> | ≥22 | 21-19 | <19 | |

E2. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Norfloxacin | 10 | ≥17 | - | <17 | 12. pont |
| Tetracyclin | 30 | ≥22 | 21-19 | <19 | 20. pont |
| Tigecyclin | 15 | ≥18 | - | <18 | |
| Trimethoprim-sulfamethoxazol | 1.25-23.75 | ≥17 | 16-14 | <14 | |
| Mupirocin | 200 | ≥30 | 29-18 | <18 | 16. pont |
| Rifampicin | 5 | ≥26 | 25-23 | <23 | |

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok, elsősorban **methicillin rezisztens *Staphylococcus* spp. izolátumok** esetében:

E3. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|---------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Fusidinsav | 10 | ≥24 | - | <24 | |
| Linezolid | 10 | ≥19 | - | <19 | |
| Ciprofloxacín | 5 | ≥20 | - | <20 | 13., 15. pont |
| Moxifloxacín | 5 | ≥24 | 23-21 | <21 | 14. pont |
| Quinupristin/dalfopristin | 15 | ≥21 | 20-18 | <18 | 8., 17. pont |

Vizelet minta esetében javasolható kiegészítő antibiotikumok:

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Novobiocin | 5 | Diagnosztikus | | | 18. pont |
| Nitrofurantoin | 100 | ≥13 | - | <13 | 19. pont |

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

| Hatóanyag | | MIC határértékek (mg/L) | | | Megjegyzés |
|-------------|----------------------------------|-------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Vancomycin | <i>S. aureus</i> | ≤2 | - | >2 | 3. pont |
| | coag. neg, <i>Staphylococcus</i> | ≤4 | - | >4 | 3. pont |
| Teicoplanin | <i>S. aureus</i> | ≤2 | - | >2 | 3. pont |
| | coag. neg, <i>Staphylococcus</i> | ≤4 | - | >4 | 3. pont |

Megjegyzések a *Staphylococcus* sp. izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A *Staphylococcus* sp. izolátumok természetes rezisztenciáját a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 4. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
2. A cefoxitin érzékenység vizsgálata az oxacillin rezisztencia megállapítására szolgál, ezért a cefoxitin rezisztens törzseket MRSA-nak (illetve methicillin-rezisztens *Staphylococcus* spp.-nek) kell tekinteni és valamennyi β -laktám származékra rezisztensnek kell kiadni (kivéve az MRSA ellen is használható cefalosporinokkal szemben: pl. ceftarolin. Ez utóbbira az EUCAST még nem határozott meg breakpoint-okat.).
3. Valamennyi methicillin rezisztens staphylococcus esetén vancomycin (és helyi klinikai igény alapján teicoplanin) érzékenységi vizsgálatát el kell végezni MIC meghatározással. 2 mg/L vancomycin MIC értékkel rendelkező *S. aureus* törzsek esetében csökkent klinikai hatás fordulhat elő.
4. Methicillin érzékeny *Staphylococcus aureus* izolátumok glikopeptid érzékenységének vizsgálatára 5 mg/L teicoplanin tartalmú szűrőlemez használata ajánlott (lsd. Mikrobiológiai Körlevél IX. évf. 1. szám)
5. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
6. Az erythromycin korong közelébe helyezett clindamycin korong lehetővé teszi az indukálható clindamycin rezisztencia detektálását. Azonban ha a diszpenzerrel felhelyezett korongok esetében egy erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny törzsnél nem tapasztalható az indukálhatóság, akkor D-teszt elvégzése ajánlott (lsd. 7. pont).
7. HA az izolátum erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny, AKKOR indukálható clindamycin rezisztencia vizsgálat (D-teszt) elvégzése javasolt.
 - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.
 - b. HA a D-teszt eredménye pozitív, AKKOR:
 - i. clindamycin-t rezisztensnek kell interpretálni
VAGY
 - ii. clindamycin érzékeny eredményhez megjegyzést kell hozzáfűzni: „Clindamycin terápia sikertelen lehet. Súlyos fertőzés esetében a clindamycin terápia nem ajánlott”
8. HA a törzs clindamycin rezisztens, AKKOR a quinupristin/dalfopristin érzékeny eredményhez megjegyzést kell fűzni: „A quinupristin/dalfopristin csökkent baktericid hatással rendelkezik.”
9. Ha a törzs tobramycin rezisztens, akkor kanamycinnel és amikacinnal szemben is rezisztens.

10. Ha a törzs gentamicin rezisztens, akkor minden aminoglikoziddal szemben rezisztens.
11. Az amikacin érzékenység meghatározására a kanamycin korong lenne a legalkalmasabb, erre vonatkozóan azonban még nem rendelkezünk EUCAST határértékekkel.
12. Norfloxacin (10 µg) érzékenység esetén a törzs kiadható érzékenynek ciprofloxacinra, levofloxacinra, moxifloxacinra és ofloxacinra. Amennyiben a norfloxacin gátlási zóna <17 mm, akkor ciprofloxacin és moxifloxacin érzékenység meghatározása ajánlott. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**
13. Ha a törzs ofloxacin/ciprofloxacin rezisztens, de levofloxacin/moxifloxacin érzékeny, akkor meg kell jegyezni, hogy a kinolon terápia során rezisztencia alakulhat ki.
14. Ha a törzs levofloxacin/moxifloxacin rezisztens, akkor minden fluorokinolonra rezisztens.
15. A ciprofloxacin és ofloxacin határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak.
16. Mupirocin: az eredmény a nasalis dekolonizáció sikerességére utal. Mérsékelt érzékeny törzseknel a mupirocin kezelés kezdetben sikeres lehet, de gyakori a rekolonizáció.
17. Quinupristin/dalfopristin: amennyiben a törzs korong diffúzióval nem-érzékenynek bizonyul, az eredményt MIC meghatározással kell megerősíteni.
18. *Staphylococcus saprophyticus* törzsek természetes rezisztenciával rendelkeznek novobiocinnal szemben. (A korong körül nincs gátlási zóna.)
19. Nitrofurantoin határértékek csak *Staphylococcus saprophyticus*-ra vonatkoznak.
20. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.

F) Ajánlott antibiotikumok *Enterococcus* spp. törzsek korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

F1. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|-------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Ampicillin | 2 | ≥10 | 9-8 | <8 | 2., 3. pont |
| Imipenem | 10 | ≥21 | 20-18 | <18 | 3. pont |
| Gentamicin | 30 | | | <8 | 4. pont |
| Streptomycin | 300 | | | <19 | 4. pont |
| Vancomycin | 5 | ≥12 | - | <12 | 5. pont |
| Nitrofurantoin | 100 | ≥15 | - | <15 | 6. pont |

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:

F2. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Teicoplanin | 30 | ≥16 | - | <16 | 5. pont |
| Linezolid | 10 | ≥19 | - | <19 | |
| Tigecyclin | 15 | ≥18 | 17-15 | <15 | |
| Quinupristin/dalfopristin | 15 | ≥22 | 21-20 | <20 | 7. pont |

Megjegyzések a *Enterococcus* spp. izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Az *Enterococcus* spp. izolátumok természetes rezisztenciáját a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 4. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
2. Az ampicillin érzékenységi vizsgálat alapján a törzs amoxicillin, piperacillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/klavulánsav és piperacillin/tazobactam érzékenysége is kiadható.
3. Amennyiben *E. faecium* törzs ampicillin rezisztens, valamennyi β-laktám szerrel szemben rezisztensnek kell tekinteni.
4. Az aminoglikozid típusú szerek monoterápiában nem hatásosak enterococcus fertőzésben. β-laktám antibiotikumokkal kombinálva hatásosak lehetnek, de

csak abban az esetben, ha a kórokozó nem rendelkezik szerzett aminoglikozid rezisztencia mechanizmussal (HLAR – magasszintű aminoglikozid rezisztencia).

- a. HA gentamicin (30 µg) <8 mm, a törzs aminoglikozidokkal szemben magasszintű rezisztenciával rendelkezik, kivéve streptomycint, ami még hatékony lehet. Ezért külön kell tesztelni az érzékenységét.
 - b. HA streptomycin (300 µg) <19 mm, a törzs streptomycinnel szemben magasszintű rezisztenciával rendelkezik.
5. A glikopeptid érzékeny enterococcus törzsek gátlási zónájának határa éles; amennyiben elmosódó zónahatárt látunk, a törzs MIC értékét meg kell határozni.
 6. A nitrofurantoin érzékenységet csak vizeletminta esetében kell vizsgálni. Nitrofurantoin határértékek csak *E. faecalis*-ra vonatkoznak!
 7. Quinupristin/dalfopristin határértékek csak *E. faecium*-ra vonatkoznak!

G) Ajánlott antibiotikumok A, B, C és G csoportú streptococcus törzsek korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

G1. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|-------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Penicillin | 1 U | ≥18 | - | <18 | 1., 2. pont |
| Erythromycin | 15 | ≥21 | 20-18 | <18 | 4., 5. pont |
| Clindamycin | 2 | ≥17 | - | <17 | 5. pont |
| Norfloxacin | 10 | ≥12 | - | <12 | 6. pont |
| Tetracyclin | 30 | ≥23 | 22-20 | <20 | 7. pont |
| Trimethoprim-sulfamethoxazol | 1.25-23.75 | ≥18 | 17-15 | <15 | |

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok (ha szükséges):

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Tigecyclin | 15 | ≥19 | 18-16 | <16 | 8. pont |

Megjegyzések az A, B, C és G csoportú streptococcus izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Penicillin rezisztencia A, B, C és G csoportú streptococcus törzsekkel szemben irodalmi adatok alapján még nem fordult elő, illetve rendkívül ritka.

2. Az A, B, C és G csoportú streptococcus törzsek penicillin érzékenység esetén aminopenicillinekkal, cefalosporinokkal és karbapenemekkel szemben érzékenyek tekintendők. B csoportú streptococcus törzsek esetében a penicillin érzékenység alapján ampicillin érzékenységet ajánlott interpretálni.
3. Mivel az A, B, C és G csoportú streptococcus törzsek nem termelnek β -laktamázt, a β -laktamáz gátlót tartalmazó kombinált szerek alkalmazása nem javasolt.
4. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
5. HA az izolátum erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny, AKKOR indukálható clindamycin rezisztencia vizsgálat (D-teszt) elvégzése javasolt.
 - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.
 - b. HA a D-teszt eredménye pozitív, AKKOR:
 - i. clindamycin-t rezisztensnek kell interpretálni
VAGY
 - ii. clindamycin érzékeny eredményhez megjegyzést kell hozzáfűzni: „A clindamycin terápia sikertelen lehet. Súlyos fertőzés esetében a clindamycin terápia nem ajánlott”.
6. Ha a norfloxacin (10 μ g) gátlási zónája ≥ 12 mm, akkor a levofloxacin és moxifloxacin kiadható érzékenyek. Amennyiben a norfloxacin gátlási zónája < 12 mm, akkor levofloxacin és moxifloxacin MIC érték meghatározása ajánlott. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**
7. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
8. Tigecyclinnel szemben rezisztens törzset még nem írtak le.

H) Ajánlott antibiotikumok *Streptococcus pneumoniae* törzsek korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához
H1. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (μ g) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|-------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Oxacillin | 1 | ≥ 20 | - | < 20 | 1. pont |
| Erythromycin | 15 | ≥ 22 | 21-19 | < 19 | 3., 4. pont |
| Clindamycin | 2 | ≥ 19 | - | < 19 | 4. pont |
| Norfloxacin | 10 | ≥ 12 | - | < 12 | 5. pont |
| Tetracyclin | 30 | ≥ 23 | 22-20 | < 20 | 7. pont |
| Trimethoprim-sulfamethoxazol | 1.25-23.75 | ≥ 18 | 17-15 | < 15 | |

Egyes esetekben MIC meghatározásra ajánlott antibiotikumok és azok határértékei:

| Hatóanyag | MIC határértékek (mg/L) | | | Megjegyzés |
|---|-------------------------|-----------|------------|-------------|
| | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Penicillin (meningitis) | ≤0,064 | - | >0,064 | 1. pont |
| Penicillin | ≤0,064 | 0,125-2 | >2 | 1. pont |
| Penicillin (pneumónia, dózis: 4x1,2g) | ≤0,5 | 1-2 | >2 | 1., 8. pont |
| Penicillin (pneumónia, dózis: 4x2,4g vagy 6x1,2g) | ≤1 | 2 | >2 | 1., 8. pont |
| Penicillin (pneumónia, dózis: 6x2,4g) | ≤2 | - | >2 | 1., 8. pont |
| Ampicillin | ≤0,5 | 1-2 | >2 | 1. pont |
| Ceftriaxon | ≤0,5 | 1-2 | >2 | 1. pont |
| Meropenem (meningitis) | ≤0,25 | 0,5-1 | >1 | 2. pont |

Megjegyzések a *Streptococcus pneumoniae* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Az oxacillin (1 µg) **≥20 mm esetében** az izolátum kiadhatók érzékenyek penicillinre, ampicillinre, amoxicillinre, piperacillinre, illetve ezen szerek β-laktamáz gátlóval kombinált változataira, valamint cefotaximra, cefpodoximra, ceftriaxonra, cefuroximra, és a karbapenem származékokra. **HA az oxacillin (1 µg) gátlási zóna <20 mm-nél, akkor penicillin, ampicillin és ceftriaxon MIC érték meghatározás szükséges. Oxacillin érzékenységi eredményt nem kell kiadni!**
2. Meningitis kezelésére a karbapenemek közül csak a meropenem alkalmas. Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges.
3. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható
4. HA az izolátum erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny, AKKOR indukálható clindamycin rezisztencia vizsgálat (D-teszt) elvégzése javasolt.
 - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.
 - b. HA a D-teszt eredménye pozitív, AKKOR:
 - i. clindamycin-t rezisztensnek kell interpretálni
 - VAGY
 - ii. clindamycin érzékeny eredményhez megjegyzést kell hozzáfűzni: „A clindamycin terápia sikertelen lehet. Súlyos fertőzés esetében a clindamycin terápia nem ajánlott”
5. Ha a norfloxacin (10 µg) gátlási zónája **≥12 mm**, akkor a levofloxacin és moxifloxacin kiadható érzékenyek. Amennyiben a norfloxacin gátlási

zónája <12 mm, akkor levofloxacin és moxifloxacin MIC érték meghatározása ajánlott. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**

6. Az EUCAST táblázatban feltüntetett levofloxacin határértékek emelt dózisu terapiára érvényesek.
7. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
8. Pneumónia esetében a penicillin MIC határértékek dóziszfüggők (lásd http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

I) Ajánlott antibiotikumok egyéb *Streptococcus spp.* törzsek korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

11. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Penicillin | 1 U | ≥18 | 17-12 | <12 | 5. pont |
| Ampicillin | 2 | ≥21 | 20-15 | <15 | 1. pont |
| Ceftriaxon | 30 | ≥27 | - | <27 | |
| Meropenem | 10 | ≥25 | - | <25 | 2. pont |
| Erythromycin | 15 | IE | IE | IE | 3. pont |
| Clindamycin | 2 | ≥19 | - | <19 | 4. pont |

Megjegyzések az egyéb *Streptococcus spp.* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Ha az izolátum ampicillinre érzékeny, akkor amoxicillinre, piperacillinre, illetve ezen szerek β-laktamáz gátlóval kombinált változataira is érzékenynek kell tekinteni.
2. Karbapenemmel szemben rezisztens törzset eddig még nem írtak le. HA a korongdiffúziós vizsgálat eredménye nem-érzékeny, AKKOR az eredményt MIC meghatározással kell megerősíteni.
3. Az erythromycin alkalmazhatóságára nincs elég bizonyíték. Használatára az indukálható clindamycin rezisztencia kimutatása miatt van szükség.
4. A clindamycin *in vitro* érzékenynek mutatkozó, de D-teszt pozitív törzsek esetében:
 - i. a clindamycin-t rezisztensnek kell interpretálni VAGY
 - ii. a clindamycin érzékeny eredményhez megjegyzést kell hozzáfűzni: „A clindamycin terápia sikertelen lehet. Súlyos fertőzés esetében a clindamycin terápia nem ajánlott”.

5. **Endocarditis** esetében a penicillin érzékenységet MIC érték meghatározással kell vizsgálni! 2006-ban az Egészségügyi Minisztérium infektív endocarditis esetében alkalmazandó szakmai protokollja alapján (eredeti érvényesség ideje 2008. 12. 31., amit 2011. 12. 31-ig hosszabbítottak meg) a következő MIC határértékek ajánlottak az érzékenység vizsgálatához:

| Hatóanyag | MIC határértékek (mg/L) | | | Megjegyzés |
|---------------------------|-------------------------|-----------|------------|------------|
| | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Penicillin (endocarditis) | ≤0,125 | 0,25-0,5 | >0,5 | 5. pont |

Az egyes kategóriákhoz (érzékeny, mérsékelt, rezisztens) eltérő terápiás javaslatok tartoznak. Ezek az ajánlások az aktuális szakmai protokollban megtalálhatóak.

(Megjegyzés: Ebbe a csoportba tartoznak a *Streptococcus anginosus* csoport tagjai is (*S. constellatus*, *S. anginosus* és *S. intermedius*.)

J) Ajánlott antibiotikumok *Haemophilus influenzae* törzsek korongdiffúziós antibiotikum rezisztencia vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

J1. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Ampicillin | 2 | ≥16 | - | <16 | 2. pont |
| Amoxicillin/clavulansav | 2/1 | ≥17 | - | <17 | |
| Nalidixsav | 30 | ≥23 | - | <23 | 5. pont |
| Trimethoprim-sulfamethoxazol | 1.25-23.75 | ≥23 | 22-20 | <20 | |
| Tetracyclin | 30 | ≥25 | 24-22 | <22 | 6. pont |

Megjegyzések a *Haemophilus influenzae* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A *Haemophilus influenzae* izolátumok természetes rezisztenciáját a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 3. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>)

2. Az ampicillin korongdiffúziós határértékek csak β -laktamáz negatív izolátumokra vonatkoznak! Az ampicillinre érzékeny törzsek érzékenynek tekintendők amoxicillinre, és piperacillinre is, mindhárom szer β -laktamáz gátlóval kombinált változatára, valamint más alkalmazható β -laktám antibiotikumokra (pl. cefixim, ceftriaxon, meropenem).
3. A törzseket vizsgálni kell β -laktamáz termelésre, és elvégzése után a következők szerint kell az antibiotikum érzékenységet kiadni:
 - a. HA β -laktamáz pozitív a törzs, AKKOR a törzs rezisztens **ampicillinnel, amoxicillinnel és piperacillinnel** szemben
 - b. HA β -laktamáz negatív és ampicillin rezisztens (BLNAR), AKKOR a törzs rezisztens **ampicillinnel, amoxicillinnel, amoxicillin/klavulánsavval, ampicillin/sulbactammal, piperacillinnel, piperacillin/tazobactammal, cefuroximmal** szemben
 - c. HA β -laktamáz pozitív és amoxicillin/klavulánsav rezisztens (BLPACR), AKKOR a törzs rezisztens **ampicillinnel, amoxicillinnel, amoxicillin/klavulánsavval, ampicillin/sulbactammal, piperacillinnel, piperacillin/tazobactammal, cefuroximmal szemben**
4. Meningitis kezelésére a karbapenemek közül csak a meropenem alkalmas. Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges.
5. A nalidixsav a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Amennyiben a nalidixsav korong (30 μ g) körüli gátlási zóna ≥ 23 mm, akkor a törzset valamennyi fluorokinolon származékra érzékenynek kell tekinteni (pl. levofloxacin, moxifloxacin kiadása javasolt). Amennyiben a nalidixsav korong körüli gátlási zóna < 23 mm, akkor ajánlott az alkalmazni kívánt fluorokinolon MIC értékét meghatározni (elsődlegesen ajánlott: levofloxacin és moxifloxacin). **Nalidixsav érzékenységet nem kell kiadni!**
6. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
7. A makrolid típusú szerek hatása nem bizonyított, ezért vizsgálatuk nem ajánlott.

HA BLNAR (vagy BLPACR) fenotípust mutat az izolátum, AKKOR MIC meghatározásra ajánlott antibiotikumok:

| Hatóanyag | MIC határértékek (mg/L) | | | Megjegyzés |
|----------------------------|-------------------------|-----------|------------|------------|
| | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Cefixim | ≤0,125 | - | >0,125 | 3. pont |
| Ceftriaxon | ≤0,125 | - | >0,125 | 3. pont |
| Meropenem (nem meningitis) | ≤2 | - | >2 | 3. pont |

Meningitis esetében a meropenem érzékenység meghatározását MIC vizsgálattal kell elvégezni:

| Hatóanyag | MIC határértékek (mg/L) | | | Megjegyzés |
|------------------------|-------------------------|-----------|------------|------------|
| | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Meropenem (meningitis) | ≤0,25 | 0,5-1 | >1 | 4. pont |

K) Ajánlott antibiotikumok *Moraxella catarrhalis* törzsek korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

K1. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Amoxicillin/klavulánsav | 2/1 | ≥19 | - | <19 | |
| Cefixim | 5 | ≥21 | 20-18 | <18 | 3. pont |
| Trimethoprim-sulfamethoxazol | 1.25-23.75 | ≥18 | 17-15 | <15 | |
| Nalidixsav | 30 | ≥23 | - | <23 | 4. pont |
| Tetracyclin | 30 | ≥28 | 27-25 | <25 | 5. pont |
| Erythromycin | 15 | ≥23 | 22-20 | <20 | |

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:

K2. lemez

| Hatóanyag | Korong hatóanyag tartalma (µg) | Gátlási zóna határértékek (mm) | | | Megjegyzés |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|
| | | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Meropenem | 10 | ≥33 | - | <33 | |
| Ceftriaxon | 30 | ≥24 | 23-21 | <21 | |

Megjegyzések a *Moraxella catarrhalis* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A *Moraxella catarrhalis* izolátumok természetes rezisztenciáját a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 3. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
2. A törzsek túlnyomó többsége β-laktamáz termelő, ezért az enzim termelés vizsgálata nem szükséges. *M. catarrhalis* izolátumokat penicillinekkal és aminopenicillinekkal (β-laktamáz inhibitor nélkül) szemben rezisztensnek kell tekinteni.
3. Cefixim rezisztens törzset még nem írtak le.
4. A nalidixsav a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Amennyiben a nalidixsav korong (30 µg) körüli gátlási zóna ≥23 mm, akkor a törzset valamennyi fluorokinolon származékra érzékenynek kell tekinteni. Amennyiben a nalidixsav korong körüli gátlási zóna <23 mm, akkor ajánlott az alkalmazni kívánt fluorokinolon MIC értékét meghatározni (elsődlegesen ajánlott: levofloxacin és moxifloxacin). **Nalidixsav érzékenységet nem kell kiadni!**
5. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.

L) Ajánlott antibiotikumok *Neisseria meningitidis* antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

A *N. meningitidis* antibiotikum érzékenységét korongdiffúziós vizsgálattal nem szabad meghatározni. Csak MIC érték meghatározással szabad érzékenységi eredményt közölni!

Az invazív fertőzésekben alkalmazott ceftriaxonnal szemben antibiotikum rezisztenciát eddig nem találtak, ezért az invazív mintából származó izolátumok

esetében az antibiotikum érzékenységi vizsgálat csak az antibiotikum rezisztencia surveillance miatt ajánlható.

Surveillance tevékenység céljából vizsgálható antibiotikumok, és azok MIC határértékei:

| Hatóanyag | MIC határértékek (mg/L) | | | Megjegyzés |
|---------------|-------------------------|------------|------------|------------|
| | Érzékeny | Mérsékelt | Rezisztens | |
| Penicillin | ≤0,064 | 0,125-0,25 | >0,25 | |
| Ceftriaxon | ≤0,125 | - | >0,125 | 1. pont |
| Ciprofloxacin | ≤0,032 | 0,064 | >0,064 | 2. pont |
| Rifampicin | ≤0,25 | - | >0,25 | 2. pont |

Megjegyzések a *Neisseria meningitidis* izolátumok antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Ceftriaxonnal szemben rezisztens törzset eddig nem írtak le. Ha a MIC érték rezisztens tartományba esik, akkor ezt az eredményt referencia laboratóriumban kell megerősíteni.
2. **Csak profilaxisban való alkalmazásra!**

Gyakorlati útmutatók készülnek a további kórokozó csoportokra:

- további nem-fermentáló Gram-negatív baktériumok
- *Neisseria gonorrhoeae*
- anaerob baktériumok
- gombák

Megjegyzés: Az EUCAST aktuálisan érvényes ajánlásai alapján frissített gyakorlati útmutató a továbbiakban is www.oek.hu oldalon az EUCAST menüpont alatt lesz érhető.

Karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok fenotipusos és molekuláris vizsgálata 2011-ben az Országos Epidemiológiai Központban

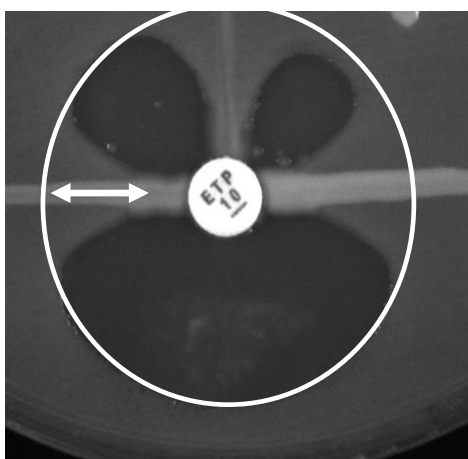
Tóth Ákos, Ivelina Damjanova, Jánvári Laura

A Mikrobiológiai Körlevél X. évfolyam 4. számában olvasható előző helyzetjelentésünk az Országos Epidemiológiai Központban (OEK) megerősített karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumokról. Jelen írásunkban röviden összefoglaljuk a 2011. január és 2011. október 1. között az OEK-ba beküldött, karbapenemáz-termelőnek bizonyult *Enterobacteriaceae* izolátumokon végzett vizsgálatok eredményeit.

A karbapenemáz-termelő izolátumok megerősítésére kombinált korong teszt módszereket (1), módosított Hodge-tesztet (2, 3), valamint különböző β -laktamáz génekre tervezett PCR vizsgálatokat alkalmaztunk (1, 4, 5, 6). Az izolátumok további vizsgálata során meghatároztuk *in vitro* antibiotikum érzékenységüket (ceftazidim, cefotaxim, imipenem, meropenem, ertapenem, colistin, tigecyclin, ciprofloxacin, amikacin, trimethoprim/sulfamethoxazol), a hordozott karbapenemáz gén típusát, a karbapenemáz-gént hordozó I. osztályú integron szerkezetét, valamint egyes izolátumok esetében a lehetséges klonális kapcsolatokat makrorestrikciós profilvizsgálattal (PFGE) (7).

2011-ben nemcsak újabb karbapenemáz gének kimutatására alkalmas PCR módszereket vezettünk be, hanem egy újabban leírt módosított Hodge-tesztet (MHT) is. Lee és mtsai (3) közleményükben MacConkey táptalajon végzett MHT megfelelő alkalmazhatóságáról számolt be karbapenemáz-termelő Gram-negatív törzsek esetében. Vizsgálataikból kiderült, hogy a MacConkey táptalaj epe tartalma miatt nagyobb mértékű az ATCC 25922 *E. coli* törzs benövése a karbapenemáz-termelő izolátumok mellett. Epével kiegészített Mueller-Hinton táptalajt is kipróbáltak, melyen a MHT igen jó érzékenységet és specificitást mutatott. Az értékeléskor pozitív eredménynek tekintették, amikor a benövés ≥ 3 mm volt (1. ábra).

A referencia laboratóriumban kipróbáltuk az 5 mg/ml és 20 mg/ml epével kiegészített Mueller-Hinton táptalajt. A 20 mg/ml epével kiegészített táptalaj igen jó specificitást (sp) és érzékenységet (é) mutatott: *Enterobacteriaceae* (n=20) sp=100%, é=91%; *Acinetobacter baumannii* (n=8) sp=100%, é=85%. Hasonlóan Lee és mtsai közleményében leírtakhoz az ertapenem bizonyult a vizsgálathoz legjobban használható antibiotikumnak, illetve a meropenem. A referencia laboratóriumban a kipróbálás után rutinszerűen alkalmazzuk az epés MHT igen jó eredménnyel.



1. ábra 20 mg/ml epével kiegészített Mueller-Hinton táptalajon végzett módosított Hodge-teszt. A fehér kör és nyíl a benövés nagyságának mérési módját mutatja

A karbapenemáz-termelőnek bizonyult *Enterobacteriaceae* törzsekkel (2009-2011) eddig elvégzett vizsgálatok eredményeit foglalja össze az 1. és a 2. táblázat. A táblázat nem tartalmazza a Baranya megyében halmozottan előforduló karbapenemáz-termelő *K. pneumoniae* izolátumok vizsgálati eredményeit.

1. táblázat: VIM-4-típusú metallo- β -laktamáz (MBL)-termelő törzsek

| Species | PFGE típus* | Izolálás éve** | | | Összesen |
|------------------------------|---------------|----------------|------|------|----------|
| | | 2009 | 2010 | 2011 | |
| <i>Citrobacter freundii</i> | NV*** | 1 | 1 | 1 | 3 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | EbC019 | 1 | | | 43 |
| | EbC038 | | 35 | | |
| | EbC043 | | 1 | | |
| | EbC048 | | | 1 | |
| | folyamatban | 1 | 2 | 2 | |
| <i>Escherichia coli</i> | EC077 | | 1 | | 1 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | NV | 1 | | 1 | 2 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | KP080 | | | 1 | 41 |
| | N | | | 21 | |
| | S | 1 | | 1 | |
| | folyamatban | | | 17 | |
| <i>Morganella morganii</i> | | | | 1 | 1 |
| <i>Serratia marcescens</i> | SM005 | 9 | 9 | | 20 |
| | SM010 | | 1 | | |
| | folyamatban | | | 1 | |
| Összesen | | 14 | 50 | 47 | 111 |

* PFGE típus: Makrorestrikciós profilanálízissel meghatározott genotípus. Az azonos PFGE típusúhoz tartozó törzsek egy genetikai klónhoz tartoznak. A PFGE „gold standard” módszer az *Enterobacteriaceae* törzsek molekuláris tipizálásában

** Vizsgált időszak 2009-2011.09.30. A táblázat nem tartalmazza a Baranya megyében halmozottan előforduló karbapenem rezisztens *K. pneumoniae* izolátumok vizsgálati eredményeit.

*** NV: nem vizsgált

1. táblázat Néhány kiválasztott, karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátum β -laktamáz hordozása és antibiotikum érzékenysége

| Species | Izolálás éve (Megye- Centrum) | Karba- penemáz típusa | Karbapenemáz- gént hordozó I oszályú integron | ESBL- termelés | Antibiotikum MIC érték/tartomány (mg/L) | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--|-------------------|---|-------|-----|------|------|------|-------|-------|-----|----|-------|--|
| | | | | | IMP | MEM | ETP | CAZ | CTX | COL | TGC | CIP | GEN | AK | SXT | |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 2011 (BP-B) | VIM-4 | NV | - | 8 | 0,25 | 1 | 64 | 128 | 1 | 1 | >32 | 128 | 16 | 0,032 | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 2011 (CS-A) | VIM-4 | In238b | - | 8 | 0,125 | 2 | 32 | 128 | 1 | 2 | 0,064 | 128 | 8 | >32 | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 2011 (F-A) | VIM-4 | NV | - | 16 | 1 | 8 | 64 | >256 | 1 | 2 | 0,25 | 1 | | 0,064 | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 2011 (N-A) | VIM-4 | In238b | + | 4 | 0,25 | 1 | 64 | 64 | 1 | 2 | 0,25 | 0,5 | 8 | 0,25 | |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 2011 (BP-B) | VIM-4 | NV | + | 4 | 1 | 4 | >256 | 128 | 1 | 1 | 0,016 | 1 | 2 | 0,064 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2010 (B-A) | KPC-2 | - | + | >32 | >32 | >32 | >256 | >256 | 2 | 4 | >32 | 4 | 8 | >32 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BP-F) | KPC-2 | - | + | 8 | 4 | 32 | >256 | 64 | 1 | 0,5 | >32 | 1 | 32 | >32 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BAZ-A) | VIM-4 | In238b | + | 1 | 0,125 | 2 | 32 | >256 | 1 | 4 | 8 | 0,5 | 2 | 1 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BAZ-A) | VIM-4 | In238b | + | 2 | 0,5 | 2 | 64 | >256 | 1 | 1 | 32 | 0,5 | 8 | 32 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BAZ-A) | VIM-4 | In238b | + | 2 | 0,5 | 1 | 32 | >256 | 1 | 1 | 32 | 1 | 8 | 32 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BAZ-D) | VIM-4 | In238b | + | 4 | 1 | 2 | 64 | 128 | 0,5 | 0,5 | 8 | 1 | 2 | 0,5 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BAZ-D) | VIM-4 | In238b | + | 8 | 2 | >32 | 64 | >256 | 1 | 0,5 | 8 | 1 | 2 | 0,5 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BAZ-D) | VIM-4 | In238b | + | >32 | 16 | >32 | 32 | >256 | 1 | 1 | 32 | 1 | 4 | 4 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BAZ-E) | VIM-4 | In238b | + | 2 | 0,25 | 8 | 64 | >256 | 1 | 4 | >32 | 1 | 4 | >32 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BAZ-E) | VIM-4 | In238b | + | 2 | 0,5 | 8 | 32 | >256 | 1 | 4 | >32 | 0,5 | 4 | >32 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BK-A) | VIM-4 | NV | - | 0,5 | 0,125 | 0,5 | 4 | 16 | 1 | 0,125 | 2 | 0,5 | 2 | 0,125 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (BP-B) | VIM-4 | In238b | - | 8 | 2 | 16 | 16 | 128 | 1 | 4 | 0,125 | 1 | 8 | 2 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2011 (T-A) | VIM-4 | In238b | + | 8 | 12 | >32 | 256 | >256 | 0,5 | 1 | >32 | 0,5 | 8 | 0,125 | |
| <i>Serratia marcescens</i> | 2011 (BP-E) | VIM-4 | In238b | - | 4 | 0,25 | 1 | 4 | 32 | >256 | 0,5 | 1 | 1 | 4 | 0,25 | |

IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, ETP: Ertapenem, CAZ: Ceftriaxim, COL: Colistin, TGC: Tigecyclin, CIP: Cipprofloxacin, GEN: Gentamicin, AK: Amikacin, SXT: trimethoprim/sulfamethoxazol; NV: Nem vizsgált

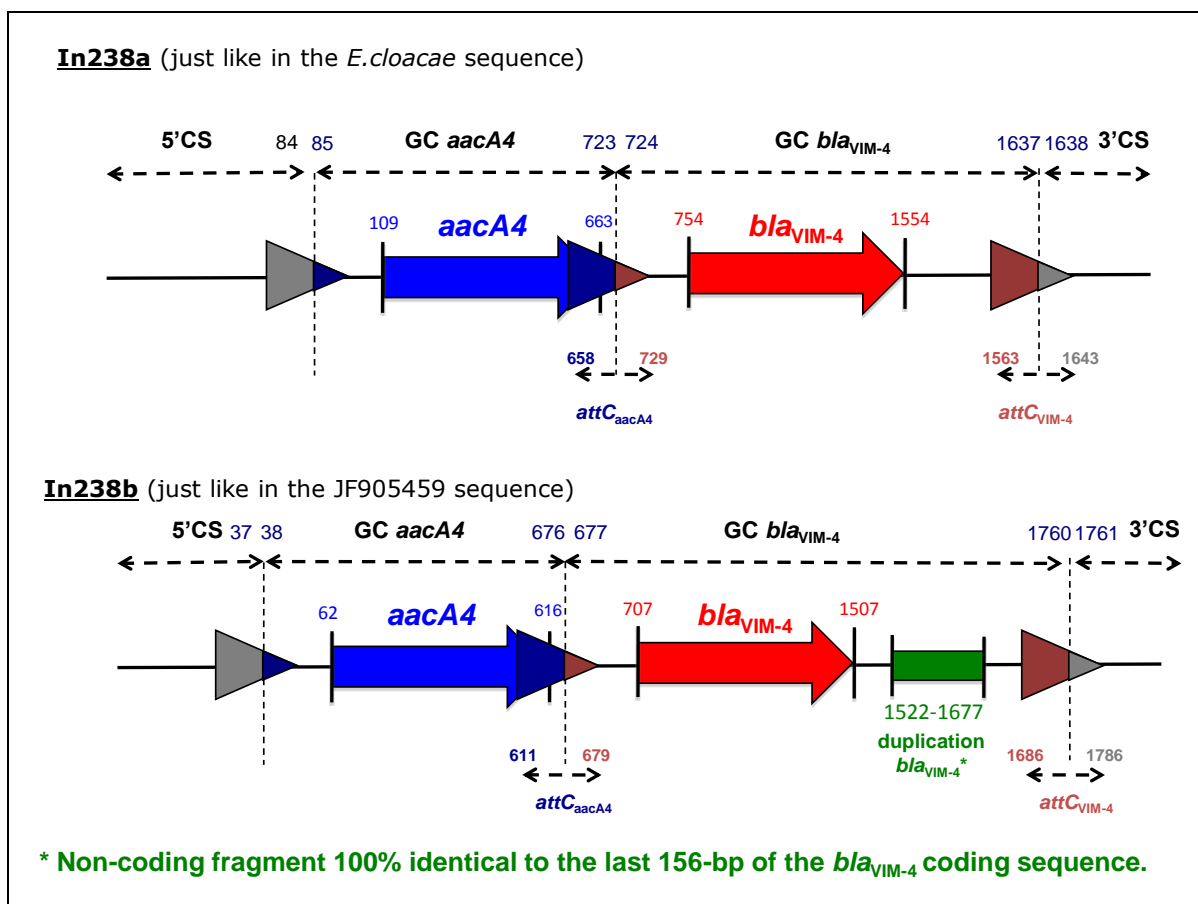
A 2010-ben publikált helyzetjelentés óta három *K. pneumoniae* törzsnél igazoltak KPC-2-típusú karbapenemáz-termelést az OEK-ben. Két izolátum importált esetből (Görögország) származott, míg egy eset az egyik KPC-2-pozitív beteg kontaktja volt. Ezen izolátumok közül kettő tartozott az ST258 nemzetközi elterjedésű multirezisztens klónhoz. A szükséges kórházhigiénés intézkedések és vizsgálatok során további eseteket nem találtak.

Ahogy az 1. sz. táblázatban látható a VIM-típusú karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* törzsek species szerinti megoszlásában jelentős változás történt. 2011-ben jelentősen emelkedett az OEK referencia laboratóriumaiba beküldött VIM-4- termelő *K. pneumoniae* izolátumok száma (N pulzotípus, Magyar Epidémiás Klón (HEC)).

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok esetében elmondható, hogy a karbapenem MIC értékek megoszlása 2011-ben is változatos képet mutatott. A karbapenemáz-termelő törzsek *in vitro* érzékenynek mutakozhatnak a karbapenemekkel szemben. Ez korábbi és mostani eredményeinkből (2. sz. táblázat) is jól látszik. Így, az *Enterobacteriaceae* izolátumok karbapenemáz termelésének felismerése, kimutatása fenotípusos vizsgálattal problémát jelenthet. Az erre vonatkozó ajánlás a beszámolónk végén olvasható.

Az aminoglikozidokkal szemben a vizsgált izolátumok általában alacsony MIC értékekkel rendelkeztek, és colistin rezisztens törzs (kivéve a természetes rezisztenciával rendelkező *Serratia marcescens* vagy *Morganella morganii*) sem fordult elő.

A korábbi eredményeink ismertetésekor (Mikrobiológiai Körlevél X. évfolyam 4. szám) a VIM-4 géneket hordozó I. osztályú integronok szerkezetének leírására ajánlottunk egy jelölési formát. Egy integronokkal foglalkozó nemzetközi adatbázis (INTEGRALL – The integron database, <http://integrall.bio.ua.pt/>) kurátorával történt egyeztetés során ezeknek az integronoknak újfajta jelölést adtunk. A korábban „Int1/A(6-Ib)V(4)” jelű integron az In238a és In238b jelölést kapta. Az In238 integronok szerkezete közötti különbség az adatbázis kurátora, Thomas Jové által készített ábrán látható (2. ábra).



2. ábra In238a és In238b integronok sematikus szerkezete (készítette Thomas Jové)

Az In238a esetében hiányzik egy 156bp hosszúságú duplikáció a *bla_{VIM-4}* gén downstream régiójánál. Az **In238a** szerkezetű integront hordozta a *Enterobacter cloacae* EbC038 pulzotípusú törzs, valamint egy sporadikus esetből származó VIM-4-termelő *Escherichia coli* is.

Az **In238b** szerkezetű integront hordozták pl. az eddig vizsgált VIM-4-termelő *Klebsiella* spp. izolátumok.

Az előző közleményünkben „Int1/V(4)A(6-II)”-ként jelölt integron az **In670** jelölést kapta.

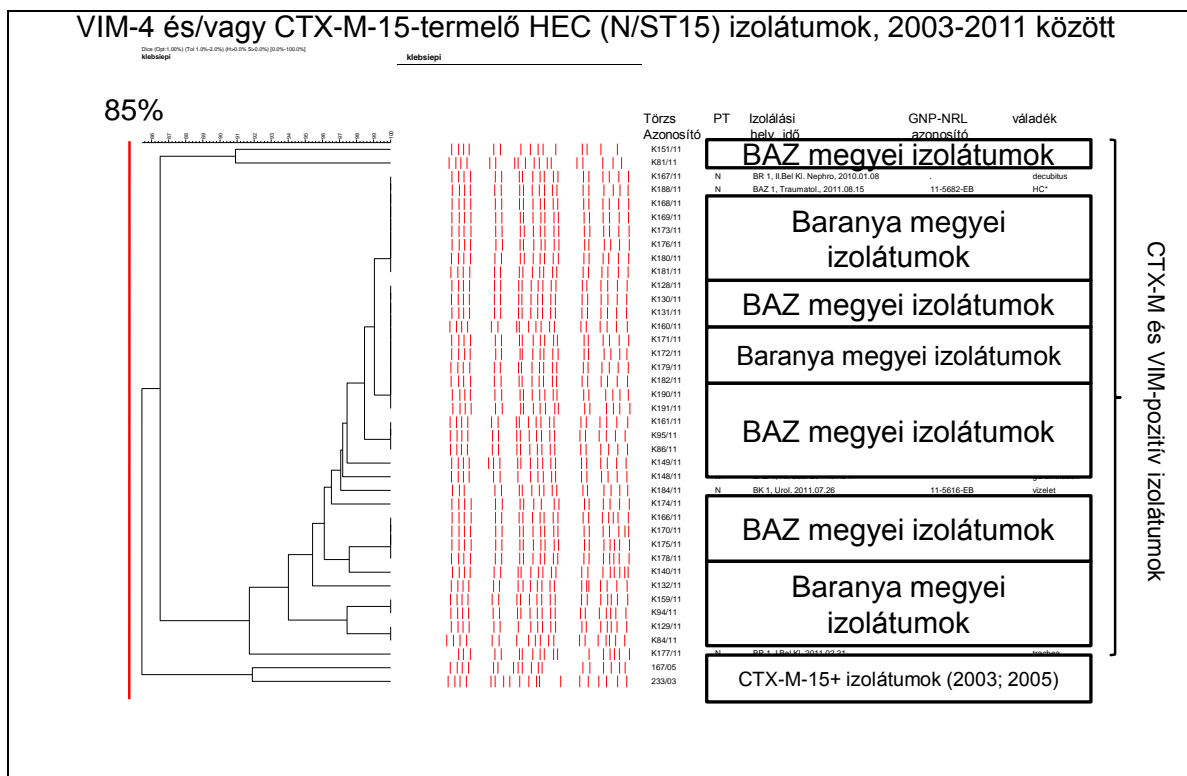
Mint korábban beszámoltunk róla, 2010-ben jelentették be az első VIM-típusú metallo- β -laktamáz-termelő *Enterobacteriaceae* okozta járványt (*E. cloacae*, EbC038) Magyarországon. A második, több kórházat érintő járványt pedig 2011-ben, amit VIM-4 MBL és CTX-M-15 ESBL-termelő *K. pneumoniae* klón okozott. Ez utóbbi esetben három kórház több osztálya érintett. A betegek mintáiból izolált törzsek makrorestrikciós profil vizsgálata (PFGE) igazolta a törzsek genetikai rokonságát (3. ábra), mindegyik az N pulzotípusként jelölt Magyar Epidémiás Klónhoz (Hungarian Epidemic Clone, HEC) tartozott.

2003-ban végzett vizsgálataink során 17 ciprofloxacín rezisztens CTX-M-15-termelő *K. pneumoniae* izolátumot azonosítottunk, amelyeket 5 megye nyolc, földrajzilag távoleső kórházában izoláltak. Az izolátumok különböző időpontban, néha több hónapos eltéréssel vett mintákból származtak. A makrorestrikciós profil vizsgálat alapján ezek az izolátumok egy genetikai klónhoz (N pulzotípus) – epidémiás kónhoz tartoztak. Az epidémiás klón elnevezésére a Magyar Epidémiás Klón (Hungarian Epidemic Clone, HEC) nevet ajánlottuk. Ez akkor nem csak Magyarországon, de a nemzetközi irodalomban is az első bizonyítottan epidémiás elterjedésű *K. pneumoniae* klón volt (7).

A HEC azonosítása után folyamatos monitorozással figyeltük a hasonló antibiogrammal rendelkező izolátumok felbukkanását. 2004-ben az OEK-be beküldött 183 ESBL-termelő *K. pneumoniae* izolátum közül összesen négy volt ciprofloxacín rezisztens és CTX-M-15 termelő. A következő évben azonban a ciprofloxacín rezisztens, CTX-M-15 termelő *K. pneumoniae* robbanásszerű, széles körű elterjedését tapasztaltuk: 13 megye 35 kórházában, főleg intenzív terápiás osztályokról származó 196 izolátumot vizsgáltunk. Ezek közül 126, sporadikus esetekből és három nozokomiális járványból származó izolátumok tartoztak a HEC-hez.

A multirezisztens *K. pneumoniae* izolátumok folyamatos monitorozása és molekuláris epidemiológiai vizsgálata igazolta a HEC genetikai stabilitását és széles körű elterjedését hazánk számos egészségügyi intézményében. A *K. pneumoniae* PFGE nemzeti tipizáló adatbázis alapján 2005-2010 között összesen 153, a HEC-hez tartozó (N/ST15) izolátumot azonosítottunk, melyeket 35 kórházból és egy házi orvosi rendelőből származó mintákból izoláltak. Ez a multirezisztens epidémiás klón további nozokomiális járványokat is okozott, 2006-ban egy Baranya megyei kórház intenzív terápiás osztályán és 2008-ban a Győr–Moson–Sopron megyei kórház nefrológiai osztályán, ahol infúziós folyadékából és dializáló folyadékából is izoláltak.

Összefoglalva megállapítható, hogy a HEC 2003-ban történt első leírását követően folyamatosan jelen van az ország egészségügyi intézményeiben. Vizsgálataink azt igazolják, hogy a 2011-ben bejelentett járványokból származó, és a Pécsi Tudomány Egyetem több klinikáján ápolt betegek mintáiból izolált HEC-hez tartozó törzsek az ESBL mellett, már VIM-típusú metallo β -laktamáz kódoló génnel is rendelkeznek (3. ábra).



3. ábra

Mivel a törzsek küldése a referencia laboratóriumokba önkéntes emiatt valószínű, hogy az adatok alulreprezentáltak. Ennek ellenére a fenti eredmények alapján valószínűsíthető a VIM-termelő *K. pneumoniae* N PFGE típus régiók közötti terjedése, és ez az európai CNSE (karbapenem-nem-érzékeny *Enterobacteriaceae*) munkacsoport ajánlása alapján az ország epidemiológiai helyzetét 3-asról 4 szintűre minősítheti (8).

Megjegyzés: 2011. szeptember 30-ig nem érkezett az OEK-be olyan karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátum, amely NDM- (New Delhi metallo- β -laktamáz) vagy OXA-48-termelő lett volna.

Köszönjük a bakteriológiai diagnosztikai laboratóriumokban dolgozó kollégáknak, hogy az izolátumok beküldésével eddig is segítették munkánkat! Az alábbiakban közölt ajánlás segítséget nyújt az *Enterobacteriaceae* izolátumok karbapenemáz termelésének fenotípusos vizsgálatához.

Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság 39. kongresszusán, (Pécs, 2011. 09.22-24.) Dr. Kristóf Katalin, Dr. Szabó Dóra (Semmelweis Egyetem) és Tóth Ákos (OEK) az irodalmi adatok és a hazai tapasztalatok alapján összefoglalták, és ajánlásokat fogalmaztak meg a szerzett

cefalosporináz, illetve a szerzett karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok fenotípusos vizsgálatára. Munkájuk alapján a karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* izolátumok fenotípusos vizsgálatára a következő ajánlást lehet megfogalmazni:

Rezisztencia-mechanizmus szűrésére alkalmazható módszerek (vagyilagosan):

- Korongdiffúziós vizsgálat: **ertapenem (10 µg) nem-érzékeny gátlási zóna ≤ 21 mm***
- MIC meghatározás:
 - ertapenem MIC $\geq 0,5$ mg/L
 - imipenem MIC ≥ 1 mg/L**
 - meropenem MIC $\geq 0,5$ mg/L
- Szűrőlemez alkalmazása: 0,25 mg/L meropenem tartalmú lemez

Karbapenemáz-termelés vizsgálata valamelyik szűrővizsgálattal pozitívnak bizonyuló *Enterobacteriaceae* izolátumon:

- **Módosított Hodge-teszt** (ajánlott a vizsgálatot 20 mg/ml epe tartalmú Mueller Hinton-on, vagy McConkey táptalajon végezni)***
 - vizsgálatra ajánlott antibiotikum korongok: **ertapenem (10 µg)** és/vagy meropenem (10µg)

Módosított Hodge-teszttel kapott pozitív eredmény esetében, (lásd 1. ábra) ajánlott:

- **Az izolátum beküldése megerősítésre és további vizsgálatra az OEK Referencia Laboratóriumaiba**
- ***K. pneumoniae* esetében: az eredményben karbapenemáz-termelő törzsként kiadása, vagy**
- **Más *Enterobacteriaceae* izolátumnál: karbapenemáz-termelés gyanújának kiadása**

*A karbapenemázt NEM termelő, kromoszómális AmpC-túltermelő *E. cloacae* törzsek esetében gyakran előfordulnak ertapenem mérsékelten rezisztens (de imipenem és meropenem É) izolátumok. Az ilyen esetek többségében a módosított Hodge-teszt (epével kiegészítve) negatív eredményt ad.

****Imipenem nem alkalmazható szűrésre** *Proteus* spp., *Morganella*, *Providencia* spp. esetében, mivel természetes módon emelkedett MIC értékkel rendelkeznek

*** Az OEK Táptalajkészítő Egységében tervezik a 20 mg/ml epével kiegészített MH táptalaj nagyobb mennyiségű előállítását és forgalmazását.

Továbbá kérjük beküldeni a Hodge-teszt vizsgálattal negatív, de imipenemmel és/vagy meropenemmel szemben rezisztens *Enterobacteriaceae* (kivéve a csak imipenem R/M *Proteus* spp., *Morganella*, *Providencia* spp.) izolátumokat is, a rezisztencia mechanizmus vizsgálatára.

Irodalomjegyzék:

1. Tóth Á, Damjanova I, Puskás E, Jánvári L, Farkas M, Dobák A, Böröcz K, Pászti J. (2010) Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone in Hungary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 29: 765–767.
2. Tóth Á. (2009) A karbapenem rezisztens *Klebsiella pneumoniae*: Irodalmi összefoglalás és az első hazai izolálások eredményei. *Mikrobiológiai Körlevél*, 9: 1. sz.
3. Lee K, Kim CK, Yong D, Jeong SH, Yum JH, Seo YH, Docquier JD, Chong Y. (2010) Improved performance of the modified Hodge test with MacConkey agar for screening carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. *J Microbiol Methods*, 83: 149-152.
4. Kristóf K, Tóth Á, Damjanova I, Jánvári L, Konkoly-Thege M, Kocsis B, Koncan R, Cornaglia G, Szegő E, Nagy K, Szabó D. (2010) Identification of a *bla_{VIM-4}* gene in the internationally successful *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone and in a *Klebsiella oxytoca* strain in Hungary. *J Antimicrob Chemother*. 65:1303-1305.
5. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, Woodford N. (2007) Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo--lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 59: 321-322.
6. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. (2011) Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 70: 119-123.
7. Damjanova I, Tóth Á, Pászti J, Hajbel-Vékony G, Jakab M, Berta J, Milch H, Füzi M. (2008) Expansion and countrywide dissemination of ST11, ST15 and ST147 ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-type -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005—the new ‘MRSAs’? *J Antimicrob Chemother*. 62: 978-985.
8. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, Vatopoulos A, Gniadkowski M, Toth A, Pfeifer Y, Jarlier V, Carmeli Y; CNSE Working Group. (2010) Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill*. 15. pii: 19711.