



2021. XXI. évfolyam 1. szám

Tartalom:

***In memoriam* Dr. Ferenczi Emőke**

Dr. Takács Mária megemlékezése

Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v11.0 verzió alapján

Első változatot összeállította: Tóth Ákos¹, Kristóf Katalin², Füzi Miklós²

2021. évi frissítésben közreműködtek: Tóth Ákos¹, Kristóf Katalin², Kardos Gábor³

¹Nemzeti Népegészségügyi Központ, ²Semmelweis Egyetem, ³Debreceni Egyetem

A cefiderocol *in vitro* érzékenységének vizsgálata extrém rezisztens *Acinetobacter baumannii* izolátumok körében

Buzgó Lilla¹, Hanczvikkell Adrienn¹, Both Annamária¹, Tóth Ákos¹

¹Nemzeti Népegészségügyi Központ



Kiadja: Nemzeti Népegészségügyi Központ

A kiadó és a szerkesztőség székhelye: 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.

Felelős kiadó: Dr. Müller Cecília

Alapító szerkesztő:

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő:

Pásztai Judit

Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály

Szerkesztő:

Áy Éva

Erdősi Tímea

Dr. Tóth Ákos (Ph.D.)

Technikai szerkesztő:

Adraveczi Lilla

Áy Éva

Olvasó szerkesztő:

Dr. Dencs Ágnes (Ph.D.)

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Készült a Nemzeti Népegészségügyi Központ nyomdájában
70 példányban

Nyomdavezető: Novák Anikó

ISSN 2063-9805 (Nyomtatott)

ISSN 2063-9813 (Online)

***In memoriam* Dr. Ferenczi Emőke (1946-2021)**

Ferenczi Emőke 1973-ban szerzett diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1979-ig a SOTE Pulmonológiai Klinikáján egyetemi tanársegédként dolgozott. 1977-ben orvosi laboratóriumi vizsgálatokból szakorvosi képesítést szerzett. 1979-től az Országos Közegészségügyi Intézetbe került, Dr. Molnár Erzsébet arbovírusokkal foglalkozó munkacsoportjába. Fő



tevékenysége a flavivírusok, különösen a kullancsencephalitis vírusfertőzés diagnosztikája, a szerológiai diagnosztika fejlesztése, a vírus szerológiai tulajdonságainak és a vakcináció hatásosságának kutatása volt. Kutatásait hazai és nemzetközi együttműködésben végezte. Kétszer töltött egy, illetve három hónapot ösztöndíjjal a Bécsi Egyetem Virologiai Intézetében (Institut für Virologie der Universität Wien). 1982 februárjában az egy hónapos Collegium Hungaricum ösztöndíjjal a kullancsencephalitis vírus tisztítás és az IgM meghatározás módszereit tanulmányozta, majd a három hónapos tanulmányúton (1990. október-december) a Bécsi Egyetem Virologiai Intézetében a különböző időben Magyarország különböző földrajzi területein izolált kullancsencephalitis vírustörzseket hasonlította össze azzal a törzssel, melyet az FSME-Immun Inject vaccina inaktivált formában tartalmaz. Hároméves (1991-94) ösztöndíjas tanulmányútján az Dél-floridai Egyetem (University of South Florida, Tampa) Mikrobiológiai Intézetében molekuláris biológiai módszerek felhasználását tanulta meg.

2003-ban laboratóriuma nevében sikerrel pályázott a Mikrobiológiai Szakmai Kollégium által első ízben adományozható nemzeti referencia laboratóriumi címre és a laboratórium azóta is a Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriuma.

Az általa vezetett laboratórium elsősorban a zoonotikus vírusfertőzések szerológiai vizsgálattal való azonosításával foglalkozott. A *Flaviviridae* család *Flavivirus* genusába tartozó vírusok gyakran adnak keresztreakciót egymással. Magyarországon endémiás a kullancsencephalitis vírus, illetve nyugat-nílusi vírus. Ezen kívül keresztreakciót okozhatnak a *Flavivirus* genusba tartozó vírusok elleni oltások is (kullancsencephalitis, sárgaláz, japán encephalitis), illetve a trópusokról behurcolható *Flavivirus* genusba tartozó vírusok (Dengue-vírus, sárgaláz-vírus). Ezért a kórokozó pontos meghatározása céljából a saját készítésű diagnosztikummal történő immunfluoreszcens módszer mellett rutinszerűen használta verifikálás céljára a hemagglutinációs módszert is. Szerológiai módszerekkel az ő munkacsoportja igazolta először a nyugat-nílusi láz vírusa elleni ellenanyag jelenlétét egy neurológiai betegben.

Laboratóriumában más zoonotikus vírusok, például hantavírus, LCM vírus, krími-kongói vérzések láz vírusa és Chikungunya vírus vizsgálatok is folytak. A jelentendő pozitív esetekről gondosan jelentett hazai és nemzetközi szerveknek. A laboratórium rendszeresen részt vett nemzetközi jártassági vizsgálatokban a laboratórium profiljába

tartozó vírusok esetében. Szakasszisztensei (dr. Hollós Ivánné, Juhász Borbála, Kaposi Magdolna) nagyon szerettek vele dolgozni.

Kiterjedt hazai és nemzetközi kapcsolatokkal rendelkezett. Mind a humán, mind az állategészségügyben dolgozó kollégákkal kiváló együttműködéseket alakított ki. Ennek eredményeként számos közös pályázat és közlemény született. Mintegy 50 közleménye magyar és angol nyelven jelent meg. Őt könyvbe írt egy-egy fejezetet. Számos előadást tartott tudományos konferenciákon és továbbképzéseken.

Szakmai társasági tagságai: Magyar Mikrobiológiai Társaság, Magyar Zoonózis Társaság, Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság

2006-ban az Országos Epidemiológiai Központ Semmelweis napi ünnepségén **Főigazgatói dicséretet** kapott. Az Országos Epidemiológiai Központ Tudományos Tanácsadó Testületének 2008 óta volt tagja.

Tagja volt a Magyar Zoonózis Társaság vezetőségének. 2008-ban a Társaság **Hőgyes-Aujeszky emlékéremmel** ismerte el munkásságát.

Dr. Ferenczi Emőke rendszeresen részt vett és előadásokat tartott a Magyar Mikrobiológiai Társaság konferenciáin. Az MMT Alapítvány kuratóriumának haláláig tagja volt. Munkásságának elismeréseként az MMT vezetőségétől 2014-ben **Manninger emlékérmét** kapott.

Halálával nagy veszteség érte a mikrobiológusok közösségét.

Dr. Takács Mária megemlékezése

Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v11.0 verzió alapján

Utolsó frissítés: 2021.02.28. (kiemelések: változások a legutóbbi dokumentumhoz képest)

Első változatot összeállította: Tóth Ákos¹, Kristóf Katalin², Füzi Miklós²
 2021. évi frissítésben közreműködtek: Tóth Ákos¹, Kristóf Katalin², Kardos Gábor³
¹Nemzeti Népegészségügyi Központ, ²Semmelweis Egyetem, ³Debreceni Egyetem

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatokhoz ajánlott táptalajok:

Baktérium	Táptalaj/Inokulum sűrűség
<i>Enterobacterales</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Aeromonas</i> spp., <i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Bacillus</i> spp., <i>Burkholderia pseudomallei</i>	Mueller-Hinton agar (MH)/ 0,5 McFarland
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus</i> A, B, C és G csoport Egyéb streptococcusok <i>Haemophilus</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Campylobacter jejuni</i> és <i>C. coli</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Aerococcus sanguinicola</i> , <i>A. uriniae</i> <i>Kingella kingae</i>	Mueller-Hinton agar + 5% defibrinált lővér + 20 mg/L β-NAD (MH-F)/ 0,5 McFarland (* <i>S. pneumoniae</i> esetében, ha csokoládé agarról készül a szuszpenzió: 1,0 McFarland)
Egyéb tápanyagigényes baktériumok	Még nincs meghatározva

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatok minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája:

- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853
- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213
- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212
- *Haemophilus influenzae* ATCC 49766
- *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619
- *Campylobacter jejuni* ATCC 33560

Antibiotikum/inhibitor kombinációk érzékenységi vizsgálatának minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája:

- *Escherichia coli* ATCC 35218
- *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* ATCC 700603
- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

Colistin érzékenységi vizsgálatok minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája:

- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Escherichia coli* NCTC 13846 (*mcr-1* pozitív)
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

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

1. „-”: Az érzékenységi vizsgálat elvégzése nem ajánlott. A baktérium ellen az antibiotikum gyengén hat, 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).
5. „ATU” – Area of Technical Uncertainty: Technikai Bizonytalanság Területe (Részletes leírás és magyarázat a www.eucast.org honlapon illetve a Mikrobiológiai Körlevél XVIII. évfolyam 4. számában olvasható)
6. „(x)” – A zárójelben feltüntetett határértékek az epidemiológiai cutoff (ECOFF) értéket jelölik az adott hatóanyag-species kombináció tekintetében. Az ECOFF arra szolgál, hogy a szerzett rezisztencia mechanizmusokkal rendelkező izolátumokat el lehessen különíteni a vad-típusú izolátumoktól. Az ECOFF érték önmagában nem utal a terápiás sikerességre, azonban bizonyos helyzetekben és/vagy ha a hatóanyagot kombinációban alkalmazzák más hatékony szerekekkel (pl. szisztémás fertőzésekre vonatkozó aminoglikozid határértékek), akkor a terápiában való alkalmazásuk mérlegelhető.

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/)

Néhány kiemelendő tudnivaló:

1. A baktériumszuszpenzió készítése nem szelektív, antimikróbás szert nem tartalmazó táptalajon kinőtt telepekből történjen (pl. MRSA, ESBL chromagarról nem lehet közvetlenül antibiotikum érzékenységi vizsgálatot végezni).
2. Csak differenciáló táptalajról (pl. Uriselect) készíthető szuszpenzió.
3. Baktérium szuszpenzió készítése: 0,5 McFarland 0,85% fiziológiás sóoldatban (az EUCAST nem ajánlja az előtenyésztést).
4. „15-15-15 perces szabály” betartása!
5. Az EUCAST 16-20 órás inkubálást ír elő (megfelelő hőmérsékleten ($35\pm 1^\circ\text{C}$) és atmoszférában). *Campylobacter jejuni* és *C. coli* esetében 24 órás inkubáció, $41\pm 1^\circ\text{C}$ és mikroaerofil környezet szükséges.

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 [2].

A táblázatok az **EUCAST 2021. január 1-től érvényben lévő aerob baktériumok antibiotikum érzékenységi határértékeit (v11.0)** [1] tartalmazó ajánlása alapján, illetve az EUCAST szakértői ajánlásai alapján készültek [2].

Az adott baktériumcsoport esetében vizsgálható antibiotikumok körét mindig az aktuális EUCAST ajánlás tartalmazza [1]!

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

A) Ajánlott antibiotikumok a nem vizeletből és nem enterális fertőzésből származó Enterobacterales izolátumok 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)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Ampicillin	10	≥14	-	<14		csak intravénás adagolás
Cefuroxim	30	≥50	49-19	<19		2. pont
Ertapenem	10	≥25	-	<25		10. pont
Ceftazidim	10	≥22	21-19	<19		6., 7., 8. pont
Amoxicillin/ klavulánsav	20/10	≥19	-	<19	19-20	6., 8. pont
Ceftriaxon	30	≥25	24-22	<22		6., 7., 8. pont
		≥25		<25		csak meningitisnél

A2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Piperacillin/ tazobactam	30/6	≥20		<20	19	6., 8. pont
Aztreonam	30	≥26	25-21	<21		
Tigecyclin	15	≥18	-	<18		4. pont
Trimetoprim- sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥14	13-11	<11		
Cefepim	30	≥27	26-24	<24		6., 8. pont
Polymyxin B	300	diagnosztikus				15. pont



A3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens		
Imipenem	10	≥22	21-19	<19		3. pont
Meropenem	10	≥22	21-16	<16		Egyéb fertőzés
		≥22	-	<22		Meningitis
Ciprofloxacin	5	≥25	24-22	<22	22-24	12., 13. pont
Amikacin	30	(≥18)	-	(<18)		Szisztémás fertőzés
		≥18	-	<18		Húgyúti eredetű fertőzés
Tobramycin	10	(≥16)	-	(<16)		Szisztémás fertőzés
		≥16	-	<16		Húgyúti eredetű fertőzés
Gentamicin	10	(≥17)	-	(<17)		Szisztémás fertőzés
		≥17	-	<17		Húgyúti eredetű fertőzés

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens		
Cefotaxim	5	≥20	19-17	<17		7., 8. pont
		≥20	-	<20		csak meningitisnél
Cefoxitin	30	≥19	-	<19		AmpC-termelés szűrésére
Ceftolozan/ tazobactam	30-10	≥22	-	<22	19-21	15. pont
Ceftazidim/ avibactam	10-4	≥13	-	<13		15. pont
Cefiderocol	30	≥22	-	<22	18-22	15. pont

B) Ajánlott antibiotikumok a vizeletből izolált *Enterobacterales* izolátumok érzékenységének vizsgálatához.

B1. lemez – Megegyezik az A1. lemezzel!

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Ampicillin	10	≥14	-	<14		<i>per os</i> - enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Cefuroxim	30	≥19	-	<19		3. pont; <i>per os</i> - enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Ertapenem	10	≥25	-	<25		10. pont
Ceftazidim	10	≥22	21-19	<19		6., 7., 8. pont
Amoxicillin/ klavulánsav	20/10	≥16	-	<16		6., 8. pont
Ceftriaxon	30	≥25	24-22	<22		6., 7., 8. pont

B2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Cefixim	5	≥17	-	<17		enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Ciprofloxacin	5	≥25	24-22	<22	22-24	12., 13. pont
Fosfomicin	200	≥24	-	<24		16. pont
Trimethoprim- sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥14	13-11	<11		
Polymyxin B	300	diagnosztikus				14. pont
Gentamicin	10	≥17	-	<17		

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens		
Nitrofurantoin	100	≥11	-	<11		5. pont
Cefoxitin	30	≥19	-	<19		AmpC-termelés szűrésére
Cefalexin	30	≥14	-	<14		enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Norfloxacin	10	≥22	-	<22		enyhe, alsó húgyúti infekció esetében

Multirezisztens izolátum gyanújánál ajánlott az A2. és A3. lemezen található antibiotikumok érzékenységét is vizsgálni. Ajánlható még továbbá: ceftolozan/tazobactam, ceftazidim/avibactam, cefiderocol.

Enterobacterales izolátumok esetében korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok MIC határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens	
Colistin	≤2	-	>2	17. pont
Tigecyclin	≤0,5	-	>0,5	4. pont

Megjegyzések az *Enterobacterales* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Az egyes *Enterobacterales* fajok természetes rezisztenciáját az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" cikk 1. táblázata mutatja [2].
2. A cefuroxim érzékenység csak *E. coli*, *Klebsiella* spp. (kivéve *K. aerogenes*), *Raoultella* spp., és *Proteus mirabilis* fajoknál adható ki.
3. *Proteus* spp., *Providencia* spp. és *Morganella morganii* esetében az imipenem hatékonysága alacsonyabb, ezért az imipenem magas expozíciója szükséges (maximális dóziszra érzékenyként interpretálandó).

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)		
		Érzékeny	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens
Imipenem	10	≥50	49-19	<19

4. Tigecyclin korongdiffúziós határértékeket csak *E. coli* esetében validálták. A MIC határértékeket csak *E. coli* és *Citrobacter koseri* esetében validálták, és a MIC érték meghatározását mikroleves hígítós módszerrel ajánlják. *Serratia* spp.,

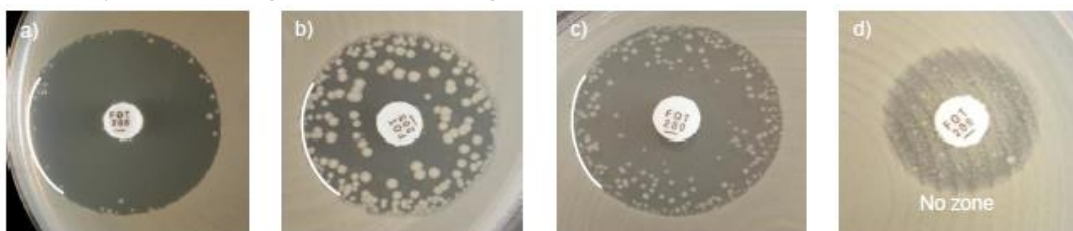
Morganella morganii, *Proteus* spp. és *Providencia* spp. izolátumok rezisztensnek interpretálандóak. A tige cyclin PK-PD adatok alapján 1 mg/L MIC értéknél még terápiás sikert lehet elérni magas dózissnál, azonban az *Enterobacterales* rendbe tartozó egyéb speciereknél (pl. *K. pneumoniae*) ez az érték a vad-típusú populációba esik, ezért az *in vitro* vizsgálat megbízhatósága kérdéses a terápiás sikerességre vonatkozóan.

5. Nitrofurantoin vizsgálati eredménye csak *E. coli* esetében adható ki, és megjegyzésben ajánlott feltüntetni, hogy a nitrofurantoin csak alsó húgyúti infekcióban adható.
6. A kombinált β -laktamáz gátlót is tartalmazó szerek és a 3. generációs cefalosporinok korongjait célszerű egymás mellé helyezni az esetleges ESBL termelés kimutatására.
7. *Enterobacter* és *Serratia* fajok, *K. aerogenes*, valamint *Citrobacter freundii* komplex, *Hafnia alvei*, *Providencia* spp. és *Morganella morganii* esetében, ha az izolátumok érzékenyek cefotaximra, ceftriaxonra vagy ceftazidimre, az eredmény kiadáskor megjegyzésként írja oda, hogy a szerek használata monoterápiában nem ajánlott, mivel rezisztens mutánsok nagyon könnyen kiszelektálódhatnak. Javasolt kombinációs antibiotikum: aminoglikozid származékok (gentamicin, amikacin). Súlyos klinikai kép esetén infektológiai konzílium javasolt.
8. *E. coli*, *Klebsiella* spp. (kivéve *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. esetében, ha a vizsgált izolátum bármelyik 3. vagy 4. generációs cefalosporinra rezisztens vagy maximális dózissra érzékeny, de az amoxicillin/klavulánsav, ampicillin/sulbactam vagy piperacillin/tazobactam korongok körül érzékenynek megfelelő gátlási zóna látható, akkor ezt az érzékeny eredményt csak alsó húgyúti infekcióban szabad kiadni. Egyéb anatómiai lokalizációjú infekcióban az aminopenicillin kombinációkat rezisztensnek, a piperacillin/tazobactamot maximális dózissra érzékenynek kell tekinteni.
9. *E. coli*, *Klebsiella* spp. (kivéve *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. esetében, ha a vizsgált izolátum bármely 3. vagy 4. generációs cefalosporinra rezisztens, vagy cefalosporináz aktivitású β -laktamáz termel (pl. ESBL, plazmidon kódolt AmpC, egyes karbapenemázok), de van olyan cefalosporin származék, amelyre érzékenységet mutat, az érzékeny eredményt csak MIC meghatározás mellett szabad kiadni, és ajánlott a klinikus figyelmét felhívni, hogy cefalosporinok alkalmazásának terápiás sikere kérdéses, a terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.
10. Karbapenemáz-termelés szűrésére az ertapenem vagy a meropenem korong használata ajánlott [3].
11. Amennyiben a vizsgált izolátum gyanítottan karbapenemáz-termelő, de korongdiffúziós módszerrel karbapenemekkel szemben *in vitro* érzékenységet vagy maximális dózissra érzékeny fenotípust mutat, akkor az érzékeny eredményt csak MIC meghatározás mellett szabad kiadni – lehetőség szerint mikroleves hígítási módszerrel vizsgálva, és ajánlott a klinikus figyelmét felhívni, hogy a karbapenem

antibiotikumok alkalmazásának terápiás sikere kérdéses. A terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.

12. Ha az izolátum (kivéve *Salmonella* spp.) rezisztens ciprofloxacinnra, akkor a többi fluorokinolonnal szemben is rezisztensnek kell kiadni. Ha az izolátum érzékeny ciprofloxacinnra, akkor minden más fluorokinolont a saját magára vonatkozó határértékek szerint kell interpretálni.
13. ***Salmonella* spp.** esetében már az alacsony szintű ciprofloxacinn rezisztencia (MIC érték >0,06 mg/L) is sikertelen terápiához vezethet szisztémás fertőzésekben, ezért MIC meghatározás ajánlott. **A salmonellák ciprofloxacinn érzékenységét pefloxacinn (5 µg) koronggal is lehet vizsgálni. Ha a pefloxacinn korong körüli a gátlási zóna ≥ 24 mm, akkor az izolátum kiadható ciprofloxacinn érzékenynek, illetve ha <24 mm, akkor rezisztensnek. Pefloxacinn érzékenységet nem kell kiadni!**
14. 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.
15. Széles hidrolitikus aktivitású β -laktamázokat (pl. ESBL-ek, szerzett AmpC-k, karbapenemázok) termelő izolátumoknál megfontolandó a vizsgálatuk.
16. Fosfomicinn: A fosfomicinn antibiotikum koronggal történt vizsgálat eredménye csak *E. coli* esetében adható ki. Más fajnál MIC meghatározást szükséges végezni. A eredménylapra ajánlott ráírni: „Fosfomicinn: csak enyhe, alsó húgyúti infekció esetében ajánlott alkalmazni.” **Az alkalmazott korongnak a fosfomicinn (200 µg) mellett 50 µg glükóz-6-foszfátot is tartalmaznia kell!**

A fosfomicinn korongdiffúziós vizsgálat kiértékelése:



a-c) Ha élesen látszik gátlási zóna, akkor a benőtt telepeket figyelmen kívül hagyva kell lemérni a gátlási zóna átmérőt.

d) Az elmosódott gátlási zóna és fátyolos benövés esetén úgy kell tekinteni, hogy nincs gátlási zóna.

17. Colistin: a 2016. november 28-ai EUCAST álláspont alapján a korongdiffúziós és gradiens MIC tesztek nem alkalmasak colistin érzékenység pontos meghatározására. A gradiens MIC tesztek elsősorban a 2 mg/L vagy afeletti MIC-t mérik alul, ami nagyon jelentős hibát (VME: very major error) okoz az értékelésnél. Ez nemcsak *Enterobacteriaceae*-nél (*E. coli*, *K. pneumoniae*), de *Acinetobacter* spp. és *Pseudomonas aeruginosa* esetében is igaz. Eddig a

leveshígítási módszer bizonyult az egyedüli megfelelő módszernek a colistin érzékenység pontos meghatározására. Félautomata rendszerek (Vitek2, Phoenix és MicroScan) szisztematikus értékelését még nem végezték el.

A colistin érzékenységi vizsgálat minőségellenőrzéséhez javasolt az érzékeny törzsek (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), illetve a rezisztens törzs (*mcr-1* pozitív *Escherichia coli* NCTC 13846) együttes alkalmazása [11,12].

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

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Imipenem	10	≥50	49-20	<20		
Meropenem	10	≥24	23-18	<18		Egyéb fertőzés
		≥24	-	<24		Meningitis
Ciprofloxacin	5	≥50	49-26	<26		
Amikacin	30	(≥15)	-	(<15)		Szisztémás fertőzés
		≥15	-	<15		Húgyúti eredetű fertőzés
Tobramycin	10	(≥18)	-	(<18)		Szisztémás fertőzés
		≥18	-	<18		Húgyúti eredetű fertőzés
Gentamicin	10	IE				

C2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Piperacillin/tazobactam	30/6	≥50	49-18	<18	18-19	
Ceftazidim	10	≥50	49-17	<17		
Cefepim	30	≥50	49-21	<21		
Levofloxacin	10	≥50	49-22	<22		
Polymyxin B	300	Diagnosztikus				

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Ceftolozan/ tazobactam	30-10	≥23	-	<23		2. pont
Ceftazidim/ avibactam	10-4	≥17	-	<17	16-17	2. pont
Cefiderocol	30	≥22	-	<22	14-22	2. pont
Imipenem/ relebactam	10-25	≥22	-	<22		2. pont

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			ATU (mg/L)	Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Colistin	≤ 2	-	> 2	4	3. pont

Megjegyzések a *Pseudomonas* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A *Pseudomonas* izolátumok természetes rezisztenciáját az " **Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" cikk 2. táblázata mutatja [2].
2. Multirezisztens izolátum esetében a vizsgálata megfontolandó.
3. Multirezisztens izolátum esetében a colistin MIC meghatározása ajánlott. Az EUCAST 2016. november 28-ai álláspontja szerint colistin érzékenység vizsgálatára csak a leveshígítós módszer alkalmazható. A félautomata rendszerek használhatóságának szisztematikus értékelése még nem történt meg. A colistin érzékenységi vizsgálat minőségellenőrzéséhez javasolt az érzékeny kontroll törzsek (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), illetve a rezisztens kontroll törzs (*mcr-1* pozitív *Escherichia coli* NCTC 13846) együttes alkalmazása. [11,12]

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

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Imipenem	10	≥24	23-21	<21	
Meropenem	10	≥21	20-15	<15	Egyéb fertőzés
		≥21	-	<21	Meningitis
Ciprofloxacin	5	≥50	49-21	<21	
Amikacin	30	(≥19)	-	(<19)	Szisztémás fertőzés
		≥19	-	<19	Húgyúti eredetű fertőzés
Tobramycin	10	(≥17)	-	(<17)	Szisztémás fertőzés
		≥17	-	<17	Húgyúti eredetű fertőzés
Gentamicin	10	(≥17)	-	(<17)	Szisztémás fertőzés
		≥17	-	<17	Húgyúti eredetű fertőzés

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥14	13-11	<11	
Levofloxacin	5	≥23	22-20	<20	

Korongdiffúziós vizsgálatnál nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Colistin	≤ 2	-	> 2	3. pont

Megjegyzések az *Acinetobacter* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

Az acinetobacterek természetes rezisztenciáját az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" cikk 2. táblázata mutatja [2].

Az ampicillin/sulbactam és tigecyclin határértékeket nem határoztak meg, ezért ezen a listán nem szerepelnek.

A colistin érzékenység meghatározása csak MIC vizsgálat alapján történhet. A vizsgálat elvégzése multirezisztens izolátum esetében ajánlott. Az EUCAST 2016. november 28-ai álláspontja szerint colistin érzékenység vizsgálatára csak a leveshígítós módszer alkalmazható megfelelően. A félautomata rendszerek használhatóságának szisztematikus értékelése még nem történt meg. A colistin érzékenységi vizsgálat minőségellenőrzéséhez javasolt mind az érzékeny kontrol törzsek (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), illetve a rezisztens kontroll törzs (*mcr-1* pozitív *Escherichia coli* NCTC 13846) együttes alkalmazása [11,12].

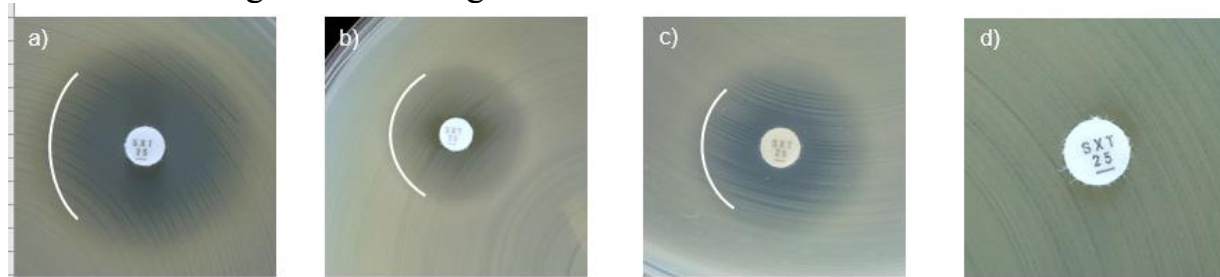
E) Ajánlott antibiotikumok *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

E1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥50	49-16	<16	1., 2.

Megjegyzések a *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A korongdiffúziós vizsgálat kiértékelése:



a-c) Ha látszik valamilyen gátlási zóna és az ≥ 16 mm, akkor maximális dózisra érzékenynek (M) kell kiadni az izolátumot.

d) Ha teljes a benövés a korongig, és nincs semmilyen gátlási zóna, akkor rezisztensnek kell interpretálni.



2. *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok természetes rezisztenciát mutatnak minden β -laktám antibiotikummal és az aminoglikozidokkal szemben. Az *in vitro* antibiotikum érzékenységi vizsgálati eredmények és az *in vivo* hatékonyság között csak trimethoprim-sulfamethoxazol esetében találtak jó összefüggést, ezért az EUCAST csak erre az antibiotikumra határozott meg klinikai határértékeket. Abban az esetben, ha a trimethoprim-sulfamethoxazolt nem lehet alkalmazni a terápiában (pl. rezisztens vele szemben az izolátum vagy a betegnek sulfonamid intoleranciája van), szóba jöhetnek még a terápiában: tetracyclin származékok, tigecyclin, colistin, fluorokinolonok. Azonban ezekre a hatóanyagokra nincs megbízható *in vitro* érzékenységi vizsgálati módszer [9]. Utóbbi hatóanyagoknál javasolható, hogy MIC érték megadása mellett az eredményt ne sorolják be érzékenységi kategóriákba, és a terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.

F) Ajánlott antibiotikumok *Staphylococcus* spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Megjegyzés:

1. A *Staphylococcus aureus*-ra vonatkozó határértékek vonatkoznak minden koaguláz-pozitív speciesre (hacsak nincs külön másként kiemelve): *S. argenteus*, *S. schweitzeri*, *S. intermedius*, *S. pseudintermedius* and *S. coagulans*
2. Koaguláz-negatív *Staphylococcus* spp.: *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. hyicus*, *S. lugdunensis*, *S. pettenkoferi*, *S. saprophyticus*, *S. schleiferi*, *S. sciuri*, *S. simulans*, *S. warneri* and *S. xylosus*. A koaguláz-negatív staphylococcusokra vonatkozó határértékek érvényesek ezekre a speciesekre (hacsak nincs külön másként kiemelve).

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

F1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
			Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Cefoxitin	30	<i>S. aureus</i> , koaguláz-negatív Staphylococcus (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. schleiferi</i> és <i>S. pseudintermedius</i> kivételével)	≥22	-	<22		2. pont
		<i>S. epidermidis</i>	≥25	-	<25	25-27	2. pont
Erythromycin	15		≥21	20-18	<18		4., 5., 6. pont
Clindamycin	2		≥22	21-19	<19		5., 6. pont
Gentamicin	10	<i>S. aureus</i>	(≥18)	-	(<18)		8. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	(≥22)	-	(<22)		8. pont
Tobramycin	10	<i>S. aureus</i>	(≥18)	-	(<18)		7. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	(≥22)	-	(<22)		7. pont
Amikacin	30	<i>S. aureus</i>	(≥18)	-	(<18)	16-19	9. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	(≥22)	-	(<22)		9. pont

F2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Norfloxacin	10	≥17	-	<17		10. pont
Tetracyclin	30	≥22	21-19	<19		16. pont
Tigecyclin	15	≥19	-	<19		
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥17	16-14	<14		
Mupirocin	200	≥30	29-18	<18		13. pont
Rifampicin	5	≥26	25-23	<23		

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

F3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
			Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Fusidinsav	10		≥24	-	<24		
Linezolid	10		≥21	-	<21		
Ciprofloxacin	5	<i>S. aureus</i>	≥50	49-21	<21		11. pont
		koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≥50	49-21	<24		
Moxifloxacin	5	<i>S. aureus</i>	≥25	-	<25		12. pont
		koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≥28	-	<28		
Ceftarolin	5	<i>S.aureus</i>	≥20	-	<20	19-20	pneumonia
			≥20	19-17	<17		egyéb

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin (<i>S. aureus</i>)	1 U	≥26	-	<26	17. pont
Penicillin (<i>S. lugdunensis</i>)	1 U	≥26	-	<26	
Vizelet minta esetében					
Novobiocin	5	Diagnosztikus			14. pont
Nitrofurantoin (<i>S. saprophyticus</i>)	100	≥13	-	<13	15. pont
Ampicillin (<i>S. saprophyticus</i>)	2	≥18	-	<18	2. pont

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

Hatóanyag		MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Vancomycin	<i>S. aureus</i>	≤2	-	>2	3. pont
	koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≤4	-	>4	3. pont
Teicoplanin	<i>S. aureus</i>	≤2	-	>2	3. pont
	koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≤4	-	>4	3. pont

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

1. A *Staphylococcus* sp. izolátumok természetes rezisztenciáját az " **Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" cikk 4. táblázata mutatja [2].
2. A cefoxitin érzékenység vizsgálata az oxacillin rezisztencia megállapítására szolgál, ezért a cefoxitin rezisztens izolátumokat 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).

Ajánlott a cefoxitin érzékenységi eredmény alapján az oxacillin, amoxicillin/klavulánsav, cefuroxim és cefazolin érzékenység/rezisztencia interpretálása a bakteriológiai leleten!

Ha **koaguláz-negatív *Staphylococcus*** esetében nem történik species szintű identifikálás, akkor a cefoxitint a következők szerint kell értékelni:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna (mm)	
		≥25	<25
Cefoxitin	30	Érzékeny	Rezisztens

S. pseudintermedius és *S. schleiferi* esetében a cefoxitin nem elég érzékeny a *mecA* közvetítette β-laktám rezisztencia kimutatására, és ezért az oxacillin (1µg) használata ajánlott:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna (mm)	
		≥20	<20
Oxacillin	1	Érzékeny	Rezisztens

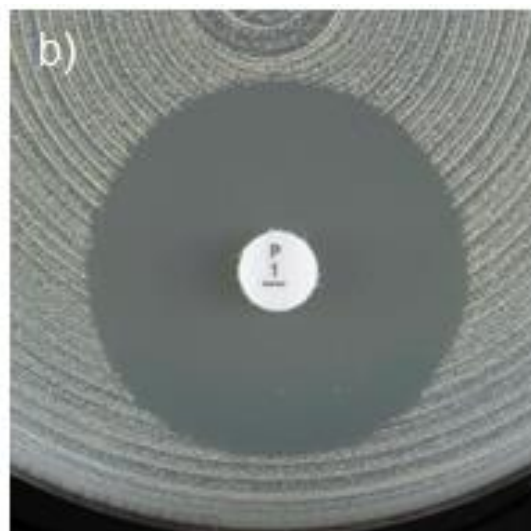
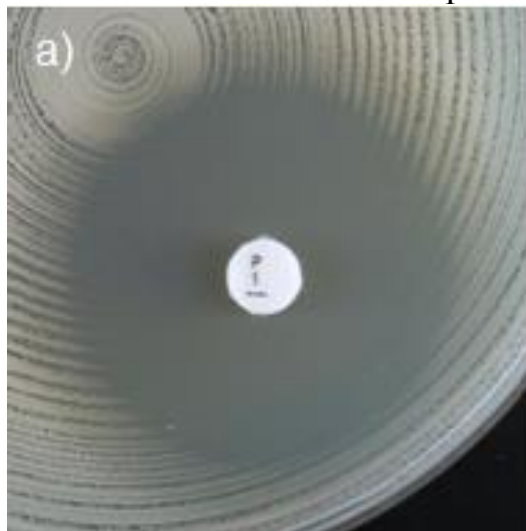


S. saprophyticus izolátumok esetében vizsgálható az ampicillin érzékenység, és az ampicillin érzékeny izolátumok oxacillin/methicillinre is érzékenynek interpretálhatók (cefexitin érzékenységi vizsgálat nem szükséges).

3. Valamennyi methicillin rezisztens *Staphylococcus* esetén vancomycin (és helyi klinikusi igény alapján teicoplanin) érzékenységi vizsgálatot el kell végezni MIC meghatározással. Ha *S. aureus* izolátumok esetében a vancomycin MIC értéke 2 mg/L, a leletet azzal a megjegyzéssel adjuk ki, hogy csökkent klinikai hatás fordulhat elő. A terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.
4. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
5. Az erythromycin korong közelébe helyezett clindamycin korong lehetővé teszi az indukálható clindamycin rezisztencia detektálását. Azonban, ha a diszpenzerral felhelyezett korongok esetében egy erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny izolátumoknál nem tapasztalható az indukálhatóság, akkor D-teszt elvégzése ajánlott. **D-teszt kivitelezése:** A teszt kivitelezésében és az inokulum beállításában a standard korongdiffúziós eljárást kell alkalmazni. A clindamycin (2 µg) és erythromycin (15 µg) korongokat egymástól 12-20 mm távolságra kell elhelyezni. Pozitív eredmény esetén a clindamycin korong körül az erythromycin korong oldali gátlási zóna torzul („D” betű alakú lesz) (ld. 7. pont).
6. A D-teszt eredményének interpretálása:
 - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: az izolátum clindamycin érzékeny.
 - b. Ha a D-teszt eredménye pozitív, akkor:

az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni, és **szükség esetén** a megjegyzésben hozzáfűzni: „A clindamycin használható enyhe bőr és légszövet fertőzések rövid ideig tartó kezelésére, mivel a rezisztencia kialakulásával ilyenkor nem kell számolni.”
7. Ha az izolátum tobramycin rezisztens, akkor kanamycinnel és amikacinnal szemben is rezisztens.
8. Ha az izolátum gentamicin rezisztens, akkor minden aminoglikoziddal szemben rezisztens.
9. Az amikacin érzékenység meghatározására a kanamycin érzékenység vizsgálata alkalmasabb (kanamycin MIC > 8 mg/L). *Staphylococcus aureus* esetében kanamycin korong (30 µg) is használható az amikacin érzékenység vizsgálatára. Ha a **kanamycin korong** körüli gátlási zóna < **18 mm** *S. aureus* esetében, illetve < **22 mm koaguláz-negatív *Staphylococcus*** esetében, akkor az izolátumot **amikacin rezisztensnek** ajánlott kiadni.
10. Norfloxacin (10 µg) érzékenység esetén az izolátum kiadható érzékenynek (É) moxifloxacinra és maximális dózisa érzékenynek (M) ciprofloxacinra, levofloxacinra, ofloxacinra. Amennyiben a norfloxacin gátlási zóna < 17 mm, akkor ciprofloxacin és moxifloxacin érzékenység egyedi meghatározása ajánlott. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**

11. Ha az izolátum ofloxacin/ciprofloxacin rezisztens, de moxifloxacin érzékeny, akkor meg kell jegyezni, hogy a kinolon terápia során rezisztencia alakulhat ki.
12. Ha az izolátum levofloxacin/moxifloxacin rezisztens, akkor minden fluorokinolonra rezisztens.
13. Mupirocin: az eredmény az orrnyálkahártya dekolonizációjának sikerességére utal. Mérsékleten érzékeny izolátumoknál a mupirocin kezelés kezdetben sikeres lehet, de gyakori a rekolonizáció. Az érzékenységi határértékek a topikális antibiotikumokat tartalmazó táblázatban találhatóak (korongdiffúziós határértékek a táblázat lábjegyzetében) [1].
14. *Staphylococcus saprophyticus* törzsek természetes rezisztenciával rendelkeznek novobiocinnal szemben. (A korong körül nincs gátlási zóna.)
15. Nitrofurantoin határértékek csak *Staphylococcus saprophyticus*-ra vonatkoznak.
16. A tetracyclinre érzékeny izolátumok 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.
17. *Staphylococcus aureus* esetében a penicillináz termelők kimutatására a korongdiffúziós érzékenységi vizsgálat a legalkalmasabb. **Amennyiben a gátlási zóna átmérő ≥ 26 mm, és a zónahatár elmosódott (ld. a) ábra), akkor az izolátumot penicillin érzékenynek kell kiadni.** Amennyiben a gátlási zóna átmérő < 26 mm, vagy ≥ 26 mm, de a zónahatár éles (ld. b) ábra), akkor rezisztensnek kell interpretálni.



Konzultáció során jelezni szükséges, illetve a leleten javasolt feltüntetni, hogy a *per os* készítmények (phenoxymethylpenicillin) klinikai hatékonysága bizonytalan.

G) Ajánlott antibiotikumok *Enterococcus* spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre nem vizeletből származó izolátumoknál:

G1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Ampicillin	2	≥10	9-8	<8	2., 3. pont
Imipenem	10	≥50	49-21	<21	
Gentamicin	30			<8	4. pont
Vancomycin	5	≥12	-	<12	5. pont
Tigecyclin (<i>E. faecalis</i>)	15	≥20	-	<20	
Tigecyclin (<i>E. faecium</i>)		≥22	-	<22	
Linezolid	10	≥20	-	<20	

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre vizeletből származó izolátumoknál:

G2. lemez

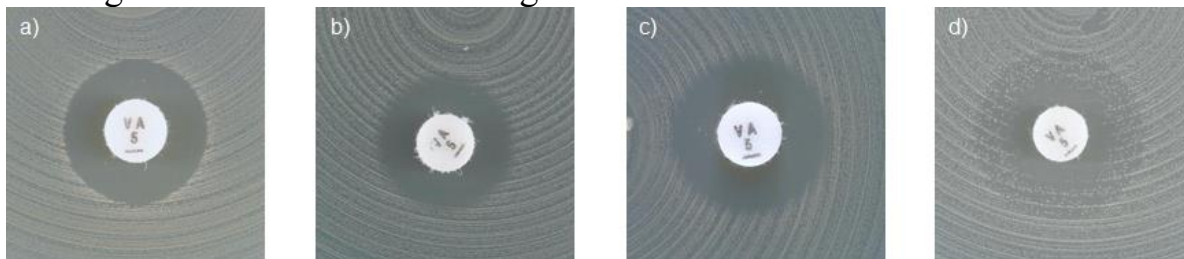
Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Ampicillin	2	≥10	9-8	<8	2., 3. pont
Imipenem	10	≥50	49-21	<21	
Gentamicin	30			<8	4. pont
Vancomycin	5	≥12	-	<12	5. pont
Nitrofurantoin	100	≥15	-	<15	6. pont
Norfloxacin	10	≥12	-	<12	7. pont

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Teicoplanin	30	≥16	-	<16	vancomycin rezisztens törzsnél ajánlott
Streptomycin	300			<14	4. pont

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

1. Az *Enterococcus* spp. izolátumok természetes rezisztenciáját az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" cikk 4. táblázata mutatja [2].
2. Az ampicillin érzékenységi vizsgálat alapján az izolátum amoxicillin, piperacillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/klavulánsav és piperacillin/tazobactam érzékenysége is kiadható. A β -laktamáz gátlóval kombinált szerek mikrobiológiai leleten való interpretálása csak indokolt esetben javasolt, mert ennél a baktérium-csoportnál a β -laktamáz gátlókkal kombinált változatok alkalmazása nem jelent előnyt a terápiában.
3. Az aminopenicillin határértékek intravénás adagolásra vonatkoznak. *Per os* alkalmazás csak húgyúti fertőzés esetében releváns. Az ampicillin rezisztencia ritka *E. faecalis* esetében, de gyakori *E. faecium* izolátumoknál. Amennyiben az *E. faecium* izolátum ampicillin rezisztens, valamennyi β -laktám szerrel szemben rezisztensnek kell tekinteni.
4. Az aminoglikozid típusú szerek monoterápiában nem hatásosak enterococcus fertőzésben. β -laktám/glikopeptid 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 μ g) <8 mm, az izolátum gentamicinnel szemben magasszintű rezisztenciával rendelkezik, kivéve streptomycint, ami még hatékony lehet. Ezért külön kell tesztelni az érzékenységét.
 - b. Ha streptomycin (300 μ g) <14 mm, az izolátum streptomycinnel szemben magasszintű rezisztenciával rendelkezik.
5. A glikopeptid érzékeny *Enterococcus* törzsek vancomycin gátlási zónájának határa éles. Ha a gátlási zóna határa elmosódott vagy benövések láthatóak, akkor az izolátum glikopeptid rezisztenciával rendelkezhet, és meg kell határozni a vancomycin és teicoplanin MIC értékeit. A vancomycin korong körüli gátlási zóna kiértékelését segítő ábrák:



- a) A gátlási zóna átmérője ≥ 12 mm és éles a határa: az izolátum érzékeny vancomycinnel szemben.
- b-d) Elmosódott zóna, illetve benövések a gátlási zónába. Rezisztensnek kell interpretálni akkor is, ha a gátlási zóna ≥ 12 mm.

A glikopeptid érzékenységet szigorúan 24 órás inkubáció után kell kiértékelni.

6. A nitrofurantoin érzékenység esetén ajánlott megjegyezni, hogy a várható hatékonyság csak enyhe, alsó húgyúti infekcióra vonatkozik. Nitrofurantoin határértékek csak *E. faecalis*-ra vonatkoznak!
7. Norfloxacin (10 µg) érzékenység alapján kiadható a ciprofloxacin és levofloxacin érzékenység. Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni! Meghatározása csak enyhe, alsó húgyúti fertőzésben ajánlott.

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

(Megjegyzés: Ebbe a csoportba tartozó fajok:

A csoport: *S. pyogenes*

B csoport: *S. agalactiae*

C csoport: *S. dysgalactiae* (és a jóval ritkábban izolált *S. equi* – ami magába foglalja a *S. equi ssp. equi* és a *S. equi ssp. zooepidemicus*-t)

G csoport: *S. dysgalactiae* (magába foglalja a *S. dysgalactiae ssp. equisimilis* és a *S. dysgalactiae spp. dysgalactiae*-t), *S. canis*)

H1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1 U	≥18	-	<18	1., 2. pont
		≥19	-	<19	Meningitis, csak <i>S. agalactiae</i>
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	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Tigecyclin	15	≥19	-	<19	8. pont
Levofloxacin	5	≥50	49-17	<17	6. pont
Moxifloxacin	5	≥19	-	<19	6. pont
Nitrofurantoin	100	≥15	-	<15	9. 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 (*S. agalactiae*).
2. Az A, B, C és G csoportú *Streptococcus* izolátumok penicillin érzékenység esetén aminopenicillinekkal, cefalosporinokkal (cefixim és ceftazidim kivételével) és karbapenemekkel szemben érzékenyek tekintendők. B csoportú *Streptococcus* izolátumok 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 ad klinikailag jobb eredményt.
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 (ebben az esetben 12-16 mm a távolság a korongok között).
 - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.
 - b. Ha a D-teszt eredménye pozitív, akkor:
az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni, és **szükség esetén** a megjegyzésben hozzáfűzni: „A clindamycin használható enyhe bőr és légyszövet fertőzések rövid ideig tartó kezelésére, mivel a rezisztencia kialakulásával ilyenkor nem kell számolni.”
6. Ha a norfloxacin (10 μ g) gátlási zónája ≥ 12 mm, akkor a levofloxacin maximális dózisa érzékeny (M) és a moxifloxacin érzékeny (É) kiadható. Amennyiben a norfloxacin gátlási zónája < 12 mm, akkor levofloxacin és moxifloxacin iránti érzékenység 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.
9. Nitrofurantoin vizsgálata és interpretálása csak *Streptococcus agalactiae* okozta enyhe alsó húgyúti fertőzés esetén javasolt.

D) Ajánlott antibiotikumok *Streptococcus pneumoniae* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

II. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens	
Oxacillin	1	≥20	-	<20	1. pont
Erythromycin	15	≥22	21-19	<19	3., 4. pont
Clindamycin	2	≥19	-	<19	4. pont
Norfloxacin	10	≥10	-	<10	5. pont
Tetracyclin	30	≥25	24-22	<22	6. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥13	12-10	<10	

Egyes esetekben MIC meghatározásra ajánlott antibiotikumok és azok határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin (meningitis)	≤0,064	-	>0,064	1., 2. pont
Penicillin	≤0,064	0,125-2	>2	1., 7. pont
Ampicillin (meningitis)	≤0,5	-	>0,5	1., 2. pont
Ampicillin	≤0,5	1-2	>2	1. pont
Ceftriaxon	≤0,5	1-2	>2	1., 2. pont
Ceftriaxon (meningitis)	≤0,5	-	>0,5	1., 2. pont
Meropenem (meningitis)	≤0,25	-	>0,25	2. pont
Meropenem (nem-meningitis)	≤2	-	>2	

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

1. Az oxacillin (1 µg) **≥20 mm esetében** az izolátumok kiadhatók érzékenyek penicillinre, ampicillinre, amoxicillinre, piperacillinre, illetve ezen szerek β-laktamáz gátlóval kombinált változataira, valamint cefotaximra, cefpodoximra, ceftriaxonra, cefuroximra, és a karbapenem származékokra. A β-laktamáz gátlóval kombinált szerek mikrobiológiai leleten való interpretálása csak indokolt esetben javasolt, mert ennél a baktérium csoportnál a β-laktamáz gátlókkal kombinált változatok alkalmazása nem jelent előnyt a terápiában. Ha az **oxacillin (1 µg) gátlási zóna <20 mm-nél,**

akkor penicillin MIC érték meghatározás szükséges. A többi β -laktám antibiotikum iránti érzékenységet a következők alapján ajánlott vizsgálni és interpretálni:

Oxacillin (1 μ g) korong zóna átmérő	Antibiotikum	További vizsgálat/ interpretáció	
≥ 20 mm	Minden β -laktám, mely rendelkezik klinikai határértékkel	A klinikai indikációtól függetlenül érzékenyek interpretálhatók	
<20 mm	Benzylpenicillin (meningitis), phenoxymethylpenicillin (minden indikáció)	Rezisztensnek interpretálandó	
	Benzylpenicillin (nem meningitis)	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés	
	Ampicillin (AMP)/ amoxicillin (AMX)/ piperacillin (PIP) (\pm β -laktamáz gátlószer), ceftriaxon (CRO), cefotaxim (CTX), ceftarolin (CFR), ceftobiprol (CFB) és cefepim (FEP)	Ha az oxacillin gátlási zóna ≥ 8 mm: Érzékenyek interpretálható. Meningitis esetében az alkalmazandó antibiotikum MIC értékének meghatározása szükséges.	
		Ha az oxacillin gátlási zóna <8 mm	
		<i>i.v.</i> AMP, AMX, PIP (\pm β -laktamáz gátlószer)	Érzékenységük az ampicillinéből származtatható
		<i>Per os</i> AMX (\pm β -laktamáz gátlószer)	Lásd EUCAST határérték táblázat ajánlása
CRO, CTX, CFR, CFB, FEP	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés		
Egyéb β -laktámok	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés		

Oxacillin érzékenységi eredményt nem kell kiadni!

- Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges a következő antibiotikumokra: penicillin, **ampicillin**, ceftriaxon, meropenem (meningitis kezelésére a karbapenemek közül csak a meropenem alkalmas).
- Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
- Ha az izolátum erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny, akkor indukálható clindamycin rezisztencia vizsgálat (D-teszt) elvégzése javasolt (ebben az esetben 12-16 mm a távolság a korongok között).



- a. Ha a D-teszt eredménye negatív: az izolátum clindamycin érzékeny.
 - b. Ha a D-teszt eredménye pozitív, akkor:
az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni.
5. Ha a norfloxacin (10 µg) gátlási zónája ≥ 12 mm, akkor a levofloxacin maximális dózisa érzékenynek (M) és a moxifloxacin érzékenynek (É) kiadható. Amennyiben a norfloxacin gátlási zónája < 12 mm, akkor levofloxacin és moxifloxacin iránti érzékenység meghatározása ajánlott.
Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisa érzékeny	Rezisztens	
Levofloxacin	5	≥ 50	49-16	< 16	5. pont
Moxifloxacin	5	≥ 22	-	< 22	5. pont

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. Pneumonia esetében a penicillin MIC határértékek dóziszfüggők (lásd http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

J) Ajánlott antibiotikumok egyéb *Streptococcus* spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

(Megjegyzés: Ebbe a csoportba tartozó fajok:

***S. anginosus* csoport:** *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*

***S. mitis* csoport:** *S. australis*, *S. cristatus*, *S. infantis*, *S. mitis*, *S. oligofermentans*, *S. oralis*, *S. peroris*, *S. pseudopneumoniae*, *S. sinensis*

***S. sanguinis* csoport:** *S. sanguinis*, *S. parasanguinis*, *S. gordonii*

***S. bovis* csoport:** *S. equinus*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), *S. infantarius*

***S. salivarius* csoport:** *S. salivarius*, *S. vestibularis*, *S. thermophilus*

***S. mutans* csoport:** *S. mutans*, *S. sobrinus*

***Streptococcus suis*)**

J1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1 U	≥18	17-12	<12	2., 5. pont
Ampicillin	2	≥21	20-15	<15	1. pont
Ceftriaxon	30	≥27	-	<27	
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-laktámáz gátlóval kombinált változataira is érzékenynek kell tekinteni. Utóbbiak mikrobiológiai leleten való interpretálása csak indokolt esetben javasolt, mert ennél a baktérium-csoportnál a β-laktámáz gátlókkal kombinált változatok alkalmazása nem jelent előnyt a terápiában.
2. A penicillin (1U) korongdiffúziós vizsgálatával szűrhető a β-laktám rezisztencia is. Ha a gátlási zóna átmérő ≥ 18 mm, akkor az izolátum kiadható a többi vizsgálható β-laktám antibiotikum (pl. ampicillin, cefuroxim iv, ceftriaxon, karbapenemek) iránt is érzékenynek. Ha az izolátum penicillinnel (1U) szemben nem érzékeny, akkor ajánlott egyedileg meghatározni az egyéb alkalmazható β-laktám hatóanyag érzékenységét.
3. Az erythromycin alkalmazhatóságára nincs elég bizonyíték. Használatára az indukálható clindamycin rezisztencia kimutatása miatt van szükség (ebben az esetben 12-16 mm az ajánlott távolság a korongok között).
4. A clindamycin *in vitro* érzékenynek mutatkozó, de D-teszt pozitív izolátum esetében az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni.
5. **Endocarditis** esetében a penicillin érzékenységet MIC érték meghatározással kell vizsgálni! 2015-ben megjelent „ESC Guidelines for the management of infective endocarditis” [10] alapján a következő MIC határértékek ajánlottak az érzékenység vizsgálatához:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin (endocarditis)	≤0,125	0,25-2	>2	5. pont

Az egyes kategóriákhoz (érzékeny, maximális dózisra érzékeny) eltérő terápiás javaslatok tartoznak, mely a hivatkozott irodalomban megtalálhatóak.

6. A zöldítő streptococcusok természetes rezisztenciát mutatnak aminoglikozidokkal szemben, és ezért azok monoterápiában nem alkalmazhatóak. Azonban szinergista hatás várható penicillinekkal vagy glikopeptidekkel történő kombináció esetében, amennyiben az izolátum nem rendelkezik magas szintű aminoglikozid rezisztenciával (HLAR). **Magas szintű aminoglikozid rezisztencia szűrése:**

- a. **Negatív teszt:** gentamicin MIC érték ≤ 128 mg/L. Az izolátum gentamicinnel szemben alacsony szintű természetes rezisztenciával rendelkezik. Penicillinekkal vagy glikopeptidekkel kombinálva szinergista hatás várható, amennyiben azokra is érzékeny az izolátum
- b. **Pozitív teszt:** gentamicin MIC érték >128 mg/L. Magas szintű aminoglikozid rezisztenciával rendelkező izolátum! Gentamicin kombinációban sem alkalmazható.

K) Ajánlott antibiotikumok *Haemophilus influenzae* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

K1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (μg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens		
Penicillin	1U	≥ 12	-	-		2., 3. pont
Ampicillin	2	≥ 18	-	<18		3. pont
Amoxicillin/ clavulansav <i>i.v.</i>	2/1	≥ 15	-	<15		
Amoxicillin/ clavulansav <i>per os</i>		≥ 50	49-15	<15		
Nalidixsav	30	≥ 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 az **Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2"** cikk 3. táblázata mutatja [2].

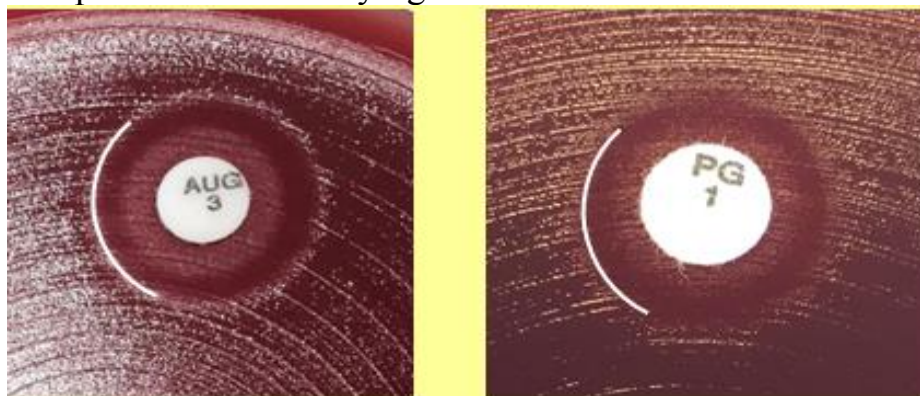
2. A penicillin (1U) korong alkalmazható a β -laktám rezisztencia szűrésére, azonban nem alkalmas a β -laktamáz termelő és nem termelő (BLNAR, PBP3 mutáns) izolátumok elkülönítésére. Az alábbi táblázat mutatja, mely esetekben kell β -laktamáz-tesztet illetve további vizsgálatokat végezni:

Penicillin (1U) korong zóna átmérő	β -laktamáz teszt	További vizsgálat/interpretáció
≥ 12 mm	Nem szükséges	Minden β -laktám, mely rendelkezik klinikai határértékkel érzékenynek (orális cefuroxim – ha kiadásra kerül- csak maximális dózisa érzékenynek (M)) kiadható
<12 mm (β -laktamáz termelő ÉS/VAGY PBP3 mutáció)	β-laktamáz teszt negatív	Klinikailag választható β -laktámok iránti érzékenység meghatározása
	β-laktamáz teszt pozitív (PBP3 mutációval vagy anélkül)	Az izolátum rezisztens ampicillinnel, amoxicillinnel és piperacillinnel szemben
		AMC * <15mm
	AMC ≥ 15 mm	Minden további β -laktám, mely rendelkezik klinikai határértékkel érzékenynek (orális cefuroxim és orális amoxicillin/klavulánsav– ha kiadásra kerül- csak maximális dózisa érzékenynek (M)) kiadható

* AMC: amoxicillin/klavulánsav (2/1)

** Cefepim, cefpodoxim és imipenem esetében, ha a penicillin screen pozitív és korongdiffúzióval a hatóanyag rezisztens, akkor ajánlott rezisztensnek interpretálni ezeket. Ha a screen teszt pozitív, de a korongdiffúziós vizsgálat érzékeny eredményt adott, akkor MIC vizsgálatot ajánlott végezni és annak alapján interpretálni.

3. Amennyiben az amoxicillin/klavulánsav (2/1) vagy a penicillin (1U) korong körül növekedés tapasztalható, de azt egy gyűrűszerű gátlási zóna veszi körbe, akkor a gátlási zóna határát kell leolvasni és az alapján interpretálni az érzékenységet.



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 µg) körüli gátlási zóna ≥ 23 mm, akkor az izolátumot 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, elsősorban levofloxacin és moxifloxacin iránti érzékenységet meghatározni. **Nalidixsav érzékenységet nem kell kiadni!**

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Levofloxacin	5	≥ 30	-	< 30	5. pont
Moxifloxacin	5	≥ 28	-	< 28	5. pont

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 terápiás hatására nincs kielégítő klinikai evidencia köszönhetően a *H. influenzae* okozta légúti fertőzések jelentős spontán gyógyulási arányának. Amennyiben szükséges eredményt kiadni, akkor csak MIC érték meghatározással, az ECOFF érték alapján interpretálható a szerzett rezisztencia. ECOFF értékek: azithromycin 4 mg/L, clarithromycin 32 mg/L és erythromycin 16 mg/L.

Ha a penicillin (1U) korong zóna átmérő < 12 mm, akkor MIC meghatározásra ajánlott antibiotikumok:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Cefixim	$\leq 0,125$	-	$> 0,125$	2. pont
Ceftriaxon	$\leq 0,125$	-	$> 0,125$	2. pont
Meropenem (nem meningitis)	≤ 2	-	> 2	2. pont
Meropenem (meningitis)	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$	2., 4. pont

L) Ajánlott antibiotikumok *Moraxella catarrhalis* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

L1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	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	

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

L2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	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 az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" cikk 3. táblázata mutatja [2].
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 az izolátumot valamennyi fluorokinolon származékra érzékenynek kell tekinteni. Amennyiben a nalidixsav korong körüli gátlási zóna <23 mm, akkor ajánlott az alkalmazni kívánt fluorokinolon, elsősorban levofloxacin és moxifloxacin

iránti érzékenységet meghatározni. **Nalidixsav érzékenységet nem kell kiadni!**

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Levofloxacin	5	≥29	-	<29	4. pont
Moxifloxacin	5	≥26	-	<26	4. pont

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 érzékenységet meghatározása csak MIC érték alapján történhet.

M) 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	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	≤0,25	-	>0,25	
Ceftriaxon	≤0,125	-	>0,125	1. pont
Meropenem (meningitis)	≤0,25	-	>0,25	1. pont
Ciprofloxacin	≤0,032	-	>0,032	2. pont
Rifampicin	≤0,25	-	>0,25	2. pont

Megjegyzések a *Neisseria meningitidis* izolátumok antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Ceftriaxonnal vagy meropenemmel 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!**

N) Ajánlott antibiotikumok *Listeria monocytogenes* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens	
Ampicillin <i>i.v.</i>	2	≥16	-	<16	
Meropenem	10	≥26	-	<26	
Erythromycin	15	≥25	-	<25	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥29	-	<29	

O) Ajánlott antibiotikumok *Pasteurella multocida* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1 U	≥17	-	<17	1. pont
Amoxicillin/klavulánsav	2/1	≥15	-	<15	
Nalidix sav	30	≥23	-	-	2. pont
Tetracyclin	30	≥24	-	<24	3. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥23		<23	

Megjegyzések a *Pasteurella multocida* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A penicillin (1U) korongdiffúziós vizsgálatának megfelelően adható ki az ampicillin érzékenység is (ha penicillin érzékeny az izolátum, akkor ampicillin iránt is, ha rezisztens penicillinnel szemben, akkor ampicillinnel szemben is).
2. A nalidixsav a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Amennyiben a nalidixsav korong (30 µg) körüli gátlási zóna ≥23 mm, akkor az izolátumot valamennyi fluorokinolon származékra érzékenynek kell tekinteni. Amennyiben a nalidixsav korong körüli gátlási zóna <23 mm, akkor az alkalmazni kívánt fluorokinolon érzékenységét kell meghatározni.
Nalidixsav érzékenységet nem kell kiadni!
3. A tetracyclin érzékenység alapján a doxycyclin is kiadható.

P) Ajánlott antibiotikumok *Campylobacter coli* és *C. jejuni* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
			Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Ciprofloxacin	5		≥50	49-26	<26	
Erythromycin	15	<i>C. jejuni</i>	≥20	-	<20	2. pont
		<i>C. coli</i>	≥24	-	<24	
Tetracyclin	30		≥30	-	<30	3. pont

Megjegyzések a *Campylobacter coli* és *C. jejuni* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. *Campylobacter jejuni* és *C. coli* esetében: 24 órás inkubáció, 41±1°C, mikroaerofil környezet.
2. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin és clarithromycin érzékenység is kiadható.
3. A tetracyclin érzékenység alapján a doxycyclin is kiadható.
4. A rajzás elkerülése érdekében az MH-F táptalajt ajánlott leszárítani az inokulálás előtt 20-25°C-on egy éjszakán át, vagy 35°C-on 15 percig. Utóbbi esetben a Petri-csészéket nyitott tetővel kell szárítani.

R) Ajánlott antibiotikumok *Corynebacterium* spp. (kivéve *C. diphtheriae*) izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1U	≥29	-	<29	
Ciprofloxacin	5	≥50	49-25	<25	
Vancomycin	5	≥17	-	<17	
Clindamycin	2	≥20	-	<20	
Tetracyclin	30	≥24	-	<24	

- Ha 16-20 órás inkubáció után (5% CO₂, 35±1°C, MH-F táptalaj) nem kielégítő a baktériumpázsit növekedésének mértéke, akkor azonnal vissza kell helyezni a táptalajt termosztátba. Ekkor az érzékenységi vizsgálat eredményét 40-48 órás teljes inkubációs idő után kell leolvasni.
- Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

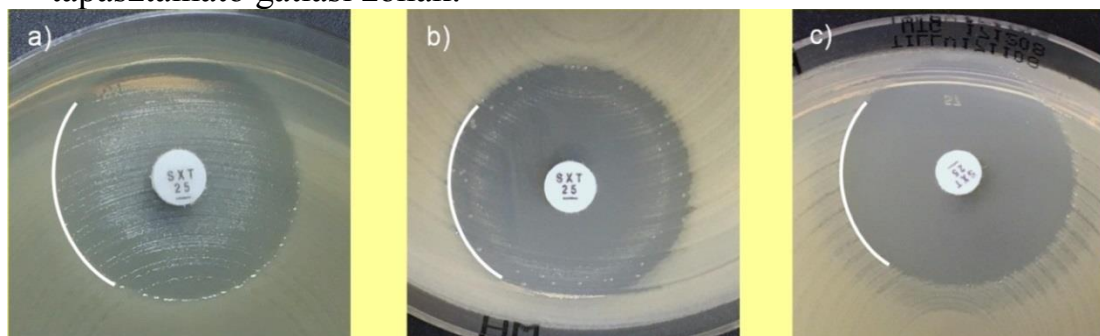
Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Moxifloxacin	5	≥25	-	<25	
Linezolid	10	≥25	-	<25	
Rifampicin	5	≥30	29-25	<25	

S) Ajánlott antibiotikumok *Aeromonas* spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Ceftazidim	10	≥24	23-21	<21	
Cefepim	30	≥27	26-24	<24	
Ciprofloxacín	5	≥27	26-24	<24	
Levofloxacín	5	≥27	26-24	<24	
Trimetoprim-sulfametoxazol	1,25-23,75	≥19	18-16	<16	1. pont

Megjegyzések az *Aeromonas* spp. izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

- A trimetoprim-sulfametoxazol korongdiffúziós vizsgálatnál tapasztalható gátlási zónák:



a-c) Amennyiben éles határ látszik a gátlási zóna szélén, figyelmen kívül kell hagyni a gátlási zónán belüli benövéseket.

Irodalomjegyzék:

1. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
2. http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
3. Az EUCAST ajánlása a klinikai és/vagy epidemiológiai jelentőségű rezisztencia mechanizmusok és rezisztenciák kimutatására, 2.0 verzió. Mikrobiológiai Körlevél. 2018; 3. szám.
4. Damjanova I, Tóth Á, Pászti J, Hajbel-Vékony G, Jakab M, Berta J, Milch H, Füzi M. Expansion and countrywide dissemination of ST11, ST15 and ST147 ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-type β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005—the new ‘MRSAs’? J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 978-85.
5. Kristóf K, Tóth Á, Damjanova I, Jánvári L, Konkoly-Thege M, Kocsis B, Koncan R, Cornaglia G, Szego E, Nagy K, Szabó D. 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. 2010; 65: 1303-5.
6. Juhász E, Jánvári L, Tóth A, Damjanova I, Nobilis A, Kristóf K. Emergence of VIM-4- and SHV-12-producing *Enterobacter cloacae* in a neonatal intensive care unit. Int J Med Microbiol 2012; 302: 257-60.
7. Damjanova I, Jánvári L, Kristóf K, Szabó D, Kenesei É, Szikra L, Szemenyei M, Konkoly Thege M, Lázár A, Szabó J, Farkas M, Dobák A, Vámos M, Juhász Á, Pászti J, Tóth Á. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* strains in Hungary. 2012, 22nd ECCMID, P1683.
8. Melegh S, Kovács K, Gám T, Nyul A, Patkó B, Tóth Á, Damjanova I, Mestyán G. Emergence of VIM-4 metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone in the Clinical Centre University of Pécs, Hungary. Clin Microbiol Infect. 2014; 20: O27-O29.
9. http://www.eucast.org/antimicrobial_susceptibility_testing/guidance_documents/
10. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. European Heart Journal. 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
11. http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/#c13111
12. Matuschek E, Åhman J, Webster C, Kahlmeter G. Antimicrobial susceptibility testing of colistin - evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. Clin Microbiol Infect. 2017; S1198-743X(17)30667-5.

A cefiderocol *in vitro* érzékenységeinek vizsgálata extrém rezisztens *Acinetobacter baumannii* izolátumok körében

Buzgó Lilla, Hanczvikkel Adrienn, Both Annamária, Tóth Ákos

I. Bevezetés:

Az elmúlt két évtizedben az *Acinetobacter baumannii* a világ egyik meghatározó kórházi kórokozójává vált [1]. Egy Gram-negatív, glükózt nem fermentáló [2] opportunista patogén, amely gyakori az immunszupresszált betegeknél, különösen a hosszú kórházi ápolást igénylők esetében [3]. Leggyakrabban tüdőgyulladást, lágyszövet és húgyúti fertőzést, véráramfertőzést okoz [1]. Ezek közül a legmagasabb mortalitási arányt a véráramfertőzés és a lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás esetében találták [4]. Az orvosi közösség „vörös riasztású” humán kórokozóként jelölte meg kiterjedt antibiotikum rezisztenciája miatt [3]. Az elmúlt két év során a világ egy olyan pándémiás krízissel találkozott amilyennel az elmúlt évszázad során soha. A COVID-19 járvány miatt jelentősen megnőtt a kórházakban ápoltak, illetve a lélegeztető gépen lévő betegek száma [5], mely egyre szélesebb lehetőséget biztosított e baktériumnak a térnyerésre.

Az elmúlt két év adatai is megerősítik az amúgy is riasztó helyzetet, amely számos európai országban tovább súlyosbodik. Az *A. baumannii* fertőzések kezelésében hagyományosan a karbapenem hatóanyagú antibiotikumok voltak meghatározóak, azonban ezen antibiotikumokkal szemben rezisztens változatok terjedése felgyorsult [6]. A COVID-19 okozta pándémia alatt a karbapenem rezisztens *A. baumannii* szuperinfekció volt a vezető halálozási ok több országban is: Olaszország volt az egyik leginkább érintett ország [7], Kínában azt találták, hogy a COVID-19-es betegek 55,6%-a szenvedett karbapenem-rezisztens *A. baumannii* szuperinfekciótól az intenzív osztályokon [8], de volt olyan ország is, ahol ez az arány 90%-os volt (Irán) [7].

A karbapenem rezisztens *A. baumannii* által okozott fertőzéseknél már csak a kolisztint, mint utolsó vonalbeli antibiotikumot tudják még terápiásan alkalmazni, azonban az *A. baumannii* kolisztinnel szembeni rezisztenciája Európában is egyre gyakrabban jelentkezik [6]: pl. Spanyolországban a kolisztin rezisztencia aránya 40,7%, Koreában 30%, Iránban 48% és Indiában 53% [9].

Ez azt jelenti, hogy gyakorlatilag az összes kereskedelmi forgalomban kapható antimikrobiális szerrel szemben rezisztens (azaz pánrezisztens) *A. baumannii* izolálási száma növekszik. A terápiás lehetőségek tehát drasztikusan

korlátozódtak, ezért a lehetőségeinek bővítése érdekében fontos új antimikrobiális szerek kifejlesztése, tesztelése és vizsgálata [1].

Ilyen új terápiás lehetőséget jelenthet az általunk vizsgált új típusú antibiotikum, a cefiderocol. A cefiderocol egy sziderofórral konjugált cefalosporin, mely hatásos a multirezisztens aerob Gram-negatív baktériumok ellen is. A multi- és korábban pánrezisztensnek tekintett kórokozók, köztük az *A. baumannii* természetes rezisztenciával rendelkezik a β -laktámokkal szemben, azonban a cefiderocol az eddig ismert β -laktám antibiotikumoktól eltérő, új hatásmechanizmussal rendelkezik.

Az emberi szervezetben a vas kötött formában van jelen [10], ezért a kórokozó baktériumoknak szükségük van az esszenciális vas kinyerésére ebből a formából, amihez természetes sziderofórokat (vaskötő fehérjék) képesek termelni [11]. A cefiderocol antimikrobiális komponense hozzá van kötve egy sziderofór komponenshez, amely megköti a vasat és aktív vas transzport révén bejut a baktériumok periplazmatikus terébe. A periplazmatikus térben a vas disszociál a sziderofórról és átmegy a citoplazmatikus membránon keresztül a citoplazmába, míg az antibiotikum kifejti hatását. Az aktív antimikrobiális rész egy cefalosporin, amely egy ceftazidim-cefepim hibridre hasonlít [11], és a periplazmatikus térben hozzákötődik a PBP-3-hoz (Penicillin binding protein-3), ezáltal gátolva a sejtfal szintézisét. Az aktív vastranszporton történő gyors bejutás miatt magasabb koncentrációban halmozódik fel a Gram-negatív baktériumok periplazmatikus terében, mint a ceftazidim és a cefepim [11].

A cefiderocol *in vitro* aktivitást mutat az *Enterobacterales* fajok A, B, C és D osztályú β -laktamázaival szemben és a glükózt nem fermentáló Gram-negatív baktériumok karbapenemázaival szemben is, beleértve az *A. baumannii* karbapenem rezisztenciáját okozó oxacillinázokat (OXA-k): a kromoszómáisan elhelyezkedő OXA-51-et, a szerzett OXA-23-, OXA-40- és OXA-58-csoportokba tartozó enzimeket [13,12].

A cefiderocol a benne rejlő új terápiás lehetőségek miatt nagy érdeklődést váltott ki. Az EUCAST az *Enterobacterales*-ek és a *Pseudomonas aeruginosa* esetében már meghatározta a klinikai breakpointokat. Tájékoztatásukban szerepel, hogy a cefiderocol kifejezett aktivitást mutat az *A. baumannii* és a *Stenotrophomonas maltophilia* ellen is, de a klinikai breakpoint meghatározásához nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat (1. táblázat) [14].

Organizmus	MIC breakpoint (mg/l)			Korong tartalma (µg)	Korongdiffúziós breakpoint (mm)		
	É≤	R>	ATU		É≤	R>	ATU
<i>Enterobacterales</i>	2	2		30	22	22	18-22
<i>P. aeruginosa</i>	2	2		30	22	22	14-22
<i>S. maltophilia</i> *	IE	IE	-	-	-	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i> *	IE	IE	-	-	-	-	-
PK/PD (nem fajhoz kötött)	2	2	-	-	-	-	-

1. táblázat - Cefiderocol klinikai breakpoint táblázat és tájékoztató.

Forrás: EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 11.0, valid from 2021-01-01 [14].

É: érzékeny kategória, standard dózis mellett, R: rezisztens kategória, ATU: technikai megbízhatatlanság területe;

*IE: A hatásosságra vonatkozó klinikai adatok korlátozottak, de az *in vitro* és a PK- PD aktivitás alapján használható a nehezen kezelhető esetekben;

S. maltophilia: a cefiderocol korong (30 µg) ≥20 mm-es gátlási zóna átmérője megfelel a PK-PD határérték szerinti $S \leq 2$ mg/L a MIC értékeknek;

Acinetobacter spp.: A cefiderocol korong (30 µg) ≥17 mm-es gátlási zóna átmérője megfelel a PK-PD határérték szerinti $S \leq 2$ mg/L a MIC értékeknek.

II. Célkitűzés:

Vizsgálatunk célja a hazai extrém (pán)rezisztens *A. baumannii* izolátumok cefiderocol érzékenységének *in vitro* vizsgálata, valamint a korongdiffúziós és gradiens MIC teszt módszereknek a gold-standard mikroleves hígítási módszerrel történő összehasonlítása volt.

III. Anyag és módszer:

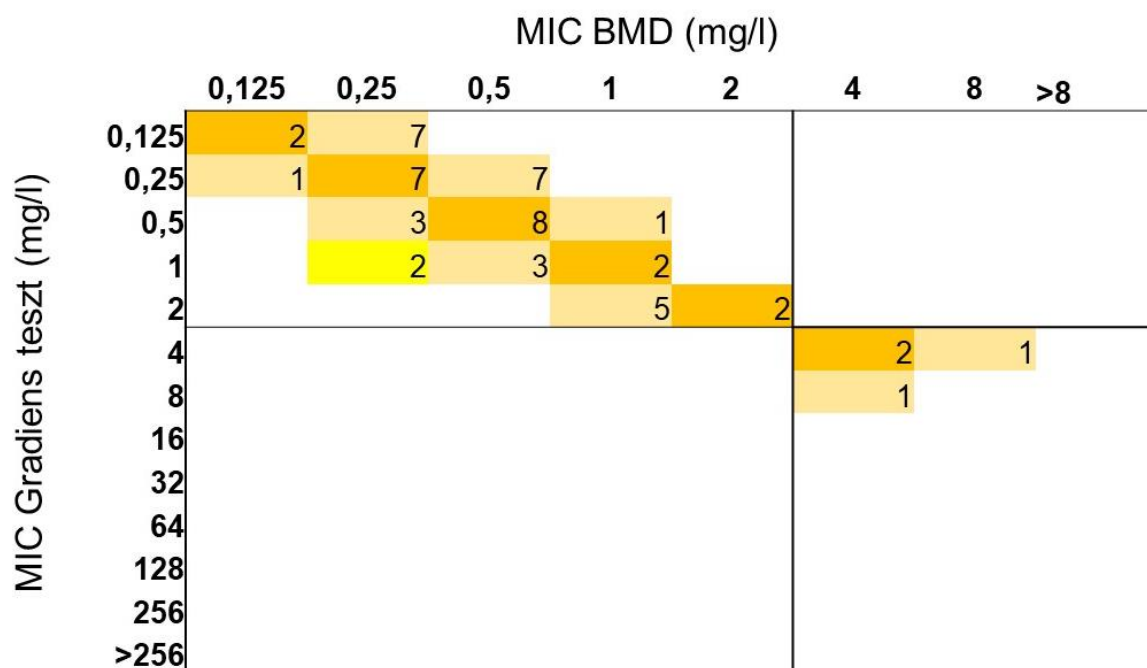
2020. január 1. és 2021. június 1. közötti időszaktól származó 51, olyan *A. baumannii* izolátumot vizsgáltunk, melyek az EUCAST ajánlásában az *A. baumannii*-ra klinikai határértékkel rendelkező összes antibakteriális hatóanyaggal szemben rezisztenciát mutattak (P-ACI). A cefiderocol *in vitro* érzékenységi vizsgálatokhoz korongdiffúziós módszert (Liofilchem), gradiens MIC-tesztet (Liofilchem) és mikroleves hígítási (BMD) módszert (Sensititre-Thermofisher) alkalmaztunk. Mindhárom vizsgálati módszert az EUCAST szabványos módszertana [14] (http://www.eucast.org/guidance_documents/) vagy a gyártó útmutatása alapján végeztük.

A vizsgálat értékelése során PK-PD határértéket használtunk, mivel az *A. baumannii* esetén nincs species specifikus EUCAST határérték.

Kontrolltörzsként az *Escherichia coli* ATCC 25922-t használtuk, mely az egyik EUCAST által meghatározott quality control törzs [14]. További két hazai *A. baumannii* izolátumot alkalmaztunk még kontrollként, melyeknél az EUCAST Development Laboratory előzetesen meghatározta a cefiderocol MIC értéket.

IV. Eredmények

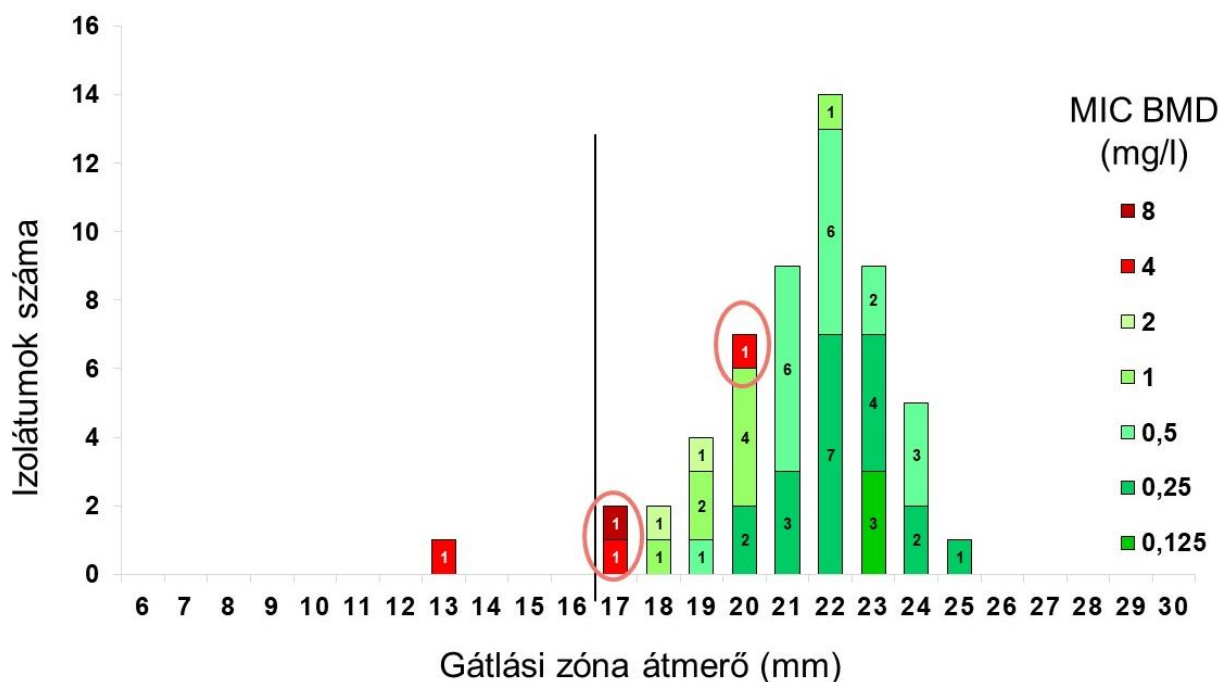
A mikroleves hígítás alapján az izolátumok **7,8 %-a (4/51)** rendelkezett **>2 mg/L cefiderocol MIC értékkel (rezisztens kategória)**. A PK-PD határértékeket figyelembe véve a gradiens MIC teszt és a mikroleves hígítás **100 %-ban kategóriaegyezést, 96,1 %-ban pedig alapvető egyezést (essential agreement)** mutatott. Jelentős (ME: major error) és nagyon jelentős hibát (VME: very major error) nem észleltünk (1. ábra).



1. ábra - A cefiderocol MIC gradiens teszt és mikroleveshígítási (BMD) módszer korrelációja.

Az ábrán a függőleges, illetve vízszintes fekete vonal a PK-PD határérték szerinti érzékeny és rezisztens kategóriákat választja el. A sötét és világos narancssárga szín a MIC érték egyezését (essential agreement) jelenti a két módszer között. A narancssárga szín nagyságrendileg egy hígításbeli eltérést, a citromsárga pedig két hígításbeli eltérést jelent. A téglalapokban az adott kategóriába eső izolátumok számát tüntettük fel.

A korongdiffúziós vizsgálat és a mikroleveshígításos (BMD) módszerrel mért MIC értékek összevetése során a kategória egyezés 94,1 % volt (2.ábra). Az ME aránya 0%, a VME aránya 5,9% volt (bekarikázva).



2. ábra - A gátlási zónaátmérő és mikroleveshígításos (BMD) módszerrel mért MIC értékek összevetése.

Az ábrán látható függőleges vonal jelentése: az EUCAST leírása szerint az *Acinetobacter* spp.-nél a cefiderocol korong (30 µg) ≥ 17 mm-es gátlási zónaátmérője megfelel a ≤ 2 mg/l MIC értéknek (PK-PD határérték szerint érzékeny). **Piros, illetve bordó színnel a >2 mg/L MIC értékkel (rezisztens), a zöld szín különböző árnyalataiban pedig a ≤ 2 mg/L MIC értékkel (érzékeny) rendelkező törzseket jelöltük.**

V. Megbeszélés

Vizsgálatunk eredménye alapján a cefiderocol jó *in vitro* hatékonyságot mutatott az extrém rezisztens *A. baumannii*-val szemben. Ugyanakkor izolátumaink 7,8 %-a (4/51) a PK-PD határértékek alapján cefiderocol rezisztens volt. Két nemzetközi surveillance programban (SIDERO-WT, SIDERO-CR) is vizsgálták a cefiderocol aktivitását Gram-negatív baktériumokkal szemben. A SIDERO-WT (2014-2016) során több mint 30.000 izolátumot gyűjtöttek össze észak-amerikai és európai kórházakból. A vizsgálat pool analízise során azt az

eredményt kapták, hogy az izolátumok 90%-ának 0,12-2 mg/l között volt a MIC értéke az Enterobacterales-ek (*E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*), a nem fermentálók (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacia* komplex) és Proteaceae-k (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* *Morganella morganii*) esetében. 0,06-0,12 mg/l közötti MIC értékkel rendelkezett a legtöbb Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* és *S. maltophilia* törzs. Továbbá a cefiderocol aktivitást mutatott a karbapenem rezisztens (CR) Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *B. cepacia* és a nehezen kezelhető rezisztens törzsekkel szemben is [15].

A SIDERO-CR-ben 1873 karbapenemre rezisztens izolátumot (köztük Enterobacterales, multirezisztens (MDR) *A. baumannii*, MDR *P. aeruginosa* és *S. maltophilia*) gyűjtöttek össze Kanadából, Németországból, Görögországból, Japánból, Spanyolországból, Tajvanból, az Egyesült Királyságból és az USA-ból. Ezen vizsgálat eredményei alapján is a cefiderocol aktivitást mutat a CR Enterobacterales-ekkel, *P. aeruginosa*-val, köztük a ceftazidim/avibaktámra és ceftolozán/tazobaktámra rezisztensekre is, valamint MDR *A. baumannii*-val szemben is. A vizsgált törzsek 13 %-a kolisztin rezisztens volt, melyek cefiderocol érzékenységi aránya 96,7 % -nak bizonyult [15].

Mindkét vizsgálat során találtak cefiderocol rezisztens törzseket, kis százalékban (SIDERO-WT: 0,56%, SIDERO-CR: 3,8%). A leggyakoribb rezisztens izolátumok a PER-típusú β -laktamáz-termelő *A. baumannii* és az NDM-termelő Enterobacterales-ek között voltak [15].

Egy 12 *A. baumannii* izolátum cefiderocol érzékenységét vizsgáló kutatás során 6 cefiderocol rezisztens törzset találtak. A rezisztencia mechanizmus hátterét vizsgálva 4 törzsnél csökkent vagy hiányzott a *pirA* gén expressziója, ami együtt járt a *piuA* gén deléciójával. Két törzs esetében pedig 2 mutációt detektáltak a *pirA*-ban [16]. Ezek a gének felelősek a sziderofór receptor fehérjék kódolásáért [17].

A cefiderocolal szembeni rezisztencia további lehetséges mechanizmusai közé tartozik, a PBP3 módosulása és az AmpC típusú β -laktamáz mutációja is [15].

A cefiderocol optimális aktivitásának eléréséhez alacsony vasszintet igényel. A folyékony közeg vaskoncentrációja befolyásolja az *in vitro* mikrolevessé hígításos vizsgálat reprodukálhatóságát, ezért szigorúan be kell állítani a koncentrációját. A cefiderocol mikrolevessé hígításos MIC érték meghatározását vashiányos Mueller-Hinton táplevesben kell végezni. A vas eltávolítása, megkötése

kelátorokkal történik, az eljárás során, azonban ez más kationokat is eltávolít, amelyeket azután a megfelelő koncentrációban vissza kell adagolni (20-25 mg/l kalcium, 10-12,5 mg/l magnézium és 0,5-1,0 mg/l cink) [13].

A Mueller-Hinton tápleves ilyen módon történő előállítására elkerülhető a kereskedelmi forgalomban kapható, Thermo Fisher Scientific által kifejlesztett liofilizált Sensititre BMD Gram-negatív panel használatával. A panelen a cefiderocolt tartalmazó lyukakhoz kelátkepzőt adnak hozzá, és ezáltal használható standard Mueller-Hinton táplevessel [11]. A mikrolevés hígítási módszer a cefiderocol esetében azonban nemcsak a módszertanban, hanem a MIC érték leolvasásában is eltér a megszokott protokolltól. A cefiderocol MIC értékét az a koncentráció adja, melynél a baktérium pellet átmérője <1 mm vagy a baktérium szuszpenzió már csak enyhe zavarosodása figyelhető meg. A növekedési kontrollnak erős növekedést kell mutatnia (a pellet átmérője >2mm vagy erős zavarosság) [14].

A gradiens MIC teszt és a korongdiffúziós vizsgálat könnyebben kivitelezhető, mert az ehhez szükséges Mueller-Hinton agar kötött formában tartalmaz vasat [11;14;18].

Az *in vitro* cefiderocol érzékenységi vizsgálati módszerek összehasonlításakor a gradiens MIC teszt és a gold standard mikrolevés hígítási módszer között 100%-os kategóriaegyeztés tapasztaltunk. A mikrolevés hígítással mért MIC értékek és a gátlási zóna átmérők összevetésekor a kategóriaegyeztés 94,1 % volt. A MIC érték alapján 4 rezisztens izolátumból háromnál a gátlási zóna átmérő (mm) érzékeny kategóriát (5,9 %) mutatott, ez nagyon jelentős hibának minősül. A korongdiffúziós és a mikrolevés hígítási módszer összehasonlítását az EUCAST is elvégezte. Százhárom *A. baumannii* izolátum gátlási zóna átmérőjét és MIC értékét (mikrolevés hígítási módszer) mérték meg úgy, hogy egy izolátumnál összesen négy ismételt mérést végeztek. Az adatokból az látszik, hogy a 10 és 18 mm-es gátlási zóna tartományban vegyesen fordultak elő eltérő arányban érzékeny és rezisztens kategóriába eső MIC értékekkel rendelkező izolátumok. A 10-12 mm-es tartományban túlsúlyban voltak a rezisztens, 14 mm-nél az érzékeny MIC értékű izolátumok. 15-18 mm között a gátlási zóna átmérő növekedésével ugyan csökkentek a rezisztens MIC értékű izolátumok, de jelen voltak [14]. Vizsgálatunk során kis izolátum számok mellett is hasonló hibát észleltünk a két módszer között. A vizsgálatot elvégezték *E. coli*, *K. pneumoniae* és *P. aeruginosa* fajok esetében is, melyeknél is hasonló tendencia mutatkozott. Ezeknél már bevezetésre került az ATU (Technikai Bizonytalanság Területe) kategória [14], ami felveti az *A. baumannii* esetében is az ATU kategória szükségességének kérdését.



A cefiderocol gradiens MIC teszt és mikrolevés hígítási módszerrel történő összehasonlításáról nincs adatunk, aminek oka lehet, hogy a cefiderocol gradiens MIC teszt nemrég került kereskedelmi forgalomba. Eredményeink arra utalnak, hogy a MIC gradiens teszt megfelelő alternatívája lehet a nehezebben kivitelezhető mikrolevés hígítási módszernek.

Az eredményeinkből levonható következtések összefoglalva:

- 1) A hazai extrém rezisztens *A. baumannii* cefiderocol rezisztencia aránya (PK-PD határérték alapján 7,8%) hasonló a nemzetközi felmérésekben tapasztaltakhoz.
- 2) Az *A. baumannii* cefiderocol *in vitro* érzékenységi vizsgálatára a korongdiffúziós és a gradiens MIC teszt módszerek a mikrolevés hígítási módszer megfelelő alternatívái lehetnek, azonban a korongdiffúziós módszer esetében valószínűleg szükség lesz ATU kategória bevezetésére.

Irodalom:

- 1- Diomedi A: *Acinetobacter baumannii* pandrug-resistant: update in epidemiological and antimicrobial managing issues. *Rev Chilena Infectol.* 2005. 22(4):298-320.
- 2- Dent L L, Marshall D R, Pratap S, Hulette R B: Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. *BMC Infectious Diseases.* 2010. 10:196.
- 3- Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleato R D: *Acinetobacter baumannii* an emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012. 3:3: 243-250.
- 4- Antunes A CS L, Visca P, Towner K J: *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease.* 2014. 71:3:292-301.
- 5- WHO: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 6- European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings. 2016. Stockholm.
- 7- Rangel R, Chagas T P G, De-Simone S G: *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens* 2021. 10: 1006.
- 8- Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, Chew D: Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020. 69:1827–1831.
- 9- Weinberg S E, Villedieu A, Bagdasarian N, Karah N, Tearea L, Elamin W F: Control and management of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: A review of the evidence and proposal of novel approaches. *Infection Prevention in Practice.* 2020. 2:3::100077.
- 10- Balogh Á: A vasháztartást szabályzó hepcidin kimutatása és szerepe a perinatális vasháztartásban. Doktori értekezés. Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola. 2020.
- 11- Simner P J, Patel R: Cefiderocol Antimicrobial Susceptibility Testing Considerations: The Achilles Heel of the Trojan Horse? *J. Clin. Microbiol.* 2020. 17:59:1:e00951.
- 12- Jean Sh-Sh, Hsueh S-Ch, Lee W-S, Hsueh P-R: Cefiderocol: a promising antibiotic against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2019. 17:5:307-309.
- 13- Higgins P G, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H: Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2010. 65:2:233-238.
- 14- EUCAST: Addendum to EUCAST breakpoint tables v. 10.0 Breakpoints to be included in EUCAST breakpoints tables v. 11. 2021.
- 15- Syed Y Y: Cefiderocol: A Review in Serious Gram- Negative Bacterial Infections. *Drugs.* 2021. 24:1–13.
- 16- Malik S, Kaminski M, Landman D, Quale J: Cefiderocol Resistance in *Acinetobacter baumannii*: Roles of β -Lactamases, Siderophore Receptors, and Penicillin Binding Protein 3. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. 20:64(11):e01221-20.



- 17- Moynié L, Luscher A, Rolo, D, Pletzer D, Tortajada A, Weingart H, Braun Y, Page M G P, Naismith J H, Köhler T: Structure and Function of the PiuA and PirA Siderophore-Drug Receptors from *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017. 61:4: e02531-16.
- 18- Liofilchem: MTS™ Cefiderocol 0.016-256 µg/mL Technical Sheet - MTS51 - Rev.0 / 03.05.2021.