

2016. XVI. évfolyam 1. szám

**Tartalom:**

**Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati rendszerére való áttéréshez – Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v6.0 verzió alapján**

Tóth Ákos, Tirczka Tamás

**Szakmai tájékoztató az EUCAST antimycoticum érzékenység vizsgálati rendszerre való áttéréshez – Útmutató az EUCAST 8.0 verzió alapján**

Nikolova Radka

**Karbapenemáz-termelés kimutatása karbapenem inaktivációs módszerrel**

Jánvári Laura, Topf Jánosné, Tóth Ákos

*A Mikrobiológiai Körlevél ezen számának megjelentetését  
az Egészségügyi szakmai kollégium  
Klinikai és járványügyi mikrobiológiai tagozata támogatta*

**Kiadja:** Országos Epidemiológiai Központ

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

**Felelős kiadó:** Dr. Visontai Ildikó, osztályvezető főorvos

**Alapító szerkesztő:**

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Dr. Gacs Mária

**Felelős szerkesztő:**

Dr. Visontai Ildikó

**Szerkesztő:**

Dr. Csire Márta (Ph.D.)

Dr. Tirczka Tamás

Dr. Tóth Ákos (Ph.D.)

**Technikai szerkesztő:**

Ertlne Czinege Ildikó

Huszár Csilla

**Olvasó szerkesztő:**

Dr. Gacs Mária

Készült az Országos Tisztifőorvosi Hivatal nyomdájában  
120 példányban

**Nyomdavezető:** Novák Anikó

**ISSN 2063-9805 (Nyomtatott)**

**ISSN 2063-9813 (Online)**

**A Mikrobiológiai Körlevelek az OEK honlapján**

**[www.oek.hu](http://www.oek.hu) elérhetőek**

## Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati rendszerére való áttéréshez – Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v6.0 verzió alapján

Utolsó frissítés: 2016.01.20. (kiemelések: változások a legutóbbi dokumentumhoz képest)

Első változatot összeállította: Tóth Ákos<sup>1</sup>, Kristóf Katalin<sup>2</sup>, Füzi Miklós<sup>2</sup>

2016. évi frissítésben közreműködtek: Tóth Ákos<sup>1</sup>, Tirczka Tamás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Országos Epidemiológiai Központ, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatokhoz ajánlott táptalajok:

Baktérium	Táptalaj/Inokulum sűrűség
<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 (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.	Mueller-Hinton agar + 5% defibrinált lóvér + 20 mg/L $\beta$ -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 pneumoniae* ATCC 700603
- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

**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/](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 baktériumszuszpenzió készítése nem szelektív, antimikróbás szert nem tartalmazó táptalajon kinőtt telepekből történjen (pl. MRSA, ESBL chromagarról nem lehet közvetlenül antibiotikum érzékenységi vizsgálatot végezni).
2. Azonban csak differenciáló táptalajról (pl. Uriselect) készíthető szuszpenzió.
3. Baktérium szuszpenzió készítése: 0,5 McFarland 0,85% fiziológias 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 ( $35\pm 1$  °C, ) és atmoszférában). (*Campylobacter jejuni* és *C. coli* esetében: 24 órás inkubáció,  $41\pm 1$  °C, mikroaerofil környezet.)

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/](http://www.eucast.org/expert_rules/)

A táblázatokban található értékek, megjegyzések az **EUCAST 2016. január 20-ától érvényben lévő aerob baktériumok antibiotikum érzékenységi határértékeit (v6.0)** [1] tartalmazó ajánlása alapján, illetve a **2011. október 29-én érvénybe lépett** EUCAST szakértői ajánlás alapján készültek [2].

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

**A) Ajánlott antibiotikumok a nem vizeletből és nem enterális fertőzésből származó *Enterobacteriaceae* 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)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ampicillin	10	≥14	-	<14	2. pont
Cefuroxim	30	≥18	-	<18	3. pont
Ertapenem	10	≥25	24-22	<22	11. pont
Ceftazidim	<b>10</b>	≥22	21-19	<19	7., 8., 9. pont
Amoxicillin/klavulánsav	20/10	≥19	-	<19	7., 9. 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	<b>30/6</b>	≥20	19-17	<17	7., 9. pont
Aztreonam	30	≥24	23-21	<21	
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., 9. pont
Polymyxin B	300	diagnosztikus			16. 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	
Ciprofloxacin	5	≥22	21-19	<19	13., 14. pont
Amikacin	30	≥18	17-15	<15	15. pont
Tobramycin	10	≥17	16-14	<14	15. pont
Gentamicin	10	≥17	16-14	<14	15. pont

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

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

**B) Ajánlott antibiotikumok a vizeletből izolált *Enterobacteriaceae* izolátumok 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	11. pont
Ceftazidim	<b>10</b>	≥22	21-19	<19	7., 8., 9. pont
Amoxicillin/klavulánsav	20/10	≥16	-	<16	7., 9. 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	13. pont
Norfloxacín	10	≥22	21-19	<19	
Trimetoprim-sulfametoxazol	1.25-23.75	≥16	15-13	<13	
Polymyxin B	300	diagnosztikus			16. pont
Gentamicin	10	≥17	16-14	<14	

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Nitrofurantoin	<b>100</b>	≥11	-	<11	6. pont
Cefoxitin	30	≥19	-	<19	AmpC-termelés szűrésére
Cefalexin	30	≥14	-	<14	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében

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

***Enterobacteriaceae* izolátumok 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	korongdiffúziós határértékek meghatározása folyamatban

**Megjegyzések az *Enterobacteriaceae* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:**

1. Az egyes *Enterobacteriaceae* fajok természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing" cikk 1. táblázata mutatja [2].
2. Ampicillin érzékenységet csak *E. coli* és *Proteus mirabilis* esetén szabad kiadni.
3. Nem húgyúti fertőzések esetében 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, helyette a meropenem vizsgálati eredményét kell jelezni.
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 eredménye csak *E. coli* esetében adható ki, és megjegyzésben ajánlott feltüntetni, hogy a nitrofurantoin csak alsó húgyúti infekcióban adható.
7. A kombinált  $\beta$ -laktamáz gátlót is tartalmazó szerek és a 3. generációs cefalosporinok korongjait célszerű egymás mellé helyezni az esetleges ESBL termelés kimutatására.
8. *Enterobacter* és *Serratia* fajok, valamint *Citrobacter freundii* 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.
9. Ha a vizsgált izolátum 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 alsó húgyúti infekcióban szabad kiadni. Egyéb anatómiai lokalizációjú infekcióban az aminopenicillin kombinációkat rezisztensnek, a piperacillin/tazobactamot mérsékelten érzékenynek kell tekinteni.
10. Amennyiben a vizsgált izolátum ESBL-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 cefalosporinok alkalmazásának terápiás sikere kérdéses, a terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.
11. Karbapenemáz-termelés szűrésére az ertapenem vagy a meropenem korong használata ajánlott [3].
12. Amennyiben a vizsgált izolátum gyanítottan 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 antibiotikumok alkalmazásának terápiás sikere kérdéses. A terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.
13. Ha az izolátum rezisztens ciprofloxacinnra, akkor a többi fluorokinolonnal szemben is rezisztensnek kell kiadni.
14. ***Salmonella* spp.** esetében már az alacsony szintű ciprofloxacinnal rezisztencia (MIC érték  $>0,06$  mg/L) is sikertelen terápiához vezethet szisztémás fertőzések esetében, ezért MIC meghatározás ajánlott. **A salmonellák ciprofloxacinnal érzékenységét pefloxacin (5  $\mu$ g) koronggal is lehet vizsgálni. Ha a pefloxacin korong körüli gátlási zóna  $\geq 24$  mm, akkor az izolátum kiadható ciprofloxacinnal érzékenynek, illetve ha  $< 24$  mm, akkor rezisztensnek. Pefloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**

## 15. Szerzett aminoglikozid rezisztenciákra vonatkozó interpretálási szabályok:

szabály	in vitro eredmény			eredmény interpretálása		
	gentamicin	tobramycin	amikacin	gentamicin	tobramycin	amikacin
A	É	M	É	É	M	M
	É	R	É	É	R	M
B	M	É	É	R	É	É
C	R	M	É	R	R	É
D*	R	R	É	R	R	M

\*D szabály: A hazai ESBL és/vagy karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* törzsekkel végzett vizsgálatok alapján a tobramycinnel szemben rezisztens izolátumok hordozzák az *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr* gént. Ezért az „A” szabályt figyelembe véve a „D” szabállyal kerül kiegészítésre az EUCAST ajánlása. [5-9]

16. 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. izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységeinek 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	
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	≥18	-	<18	2.,3. pont
Ceftazidim	10	≥17	-	<17	4. pont
Cefepim	30	≥19	-	<19	5. pont
Levofloxacin	10	≥20	19-17	<17	
Polymyxin B	300	Diagnosztikus			
Doripenem	10	≥25	24-22	<22	6. pont

**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 az "EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing" cikk 2. táblázata mutatja [2].
2. Piperacillin/tazobactam határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak (4x4g piperacillin).
3. A piperacillin/tazobactam MIC meghatározáshoz a tazobactam koncentrációnak 4mg/L kell lennie.
4. A ceftazidim határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak [4].
5. A cefepim határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak [4].
6. A doripenem határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak [4].
7. Multirezisztens izolátum esetében a colistin MIC meghatározása ajánlott.
8. Szerzett aminoglikozid rezisztenciákra vonatkozó interpretálási szabályok:

szabály	<i>in vitro</i> eredmény			eredmény interpretálása		
	gentamicin	tobramycin	amikacin	gentamicin	tobramycin	amikacin
A	É	M	É/M	É	M	<b>R</b>
	É	R	É/M	É	R	<b>R</b>

**D) Ajánlott antibiotikumok *Acinetobacter* spp. izolátumok 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	4. pont
Meropenem	10	≥21	20-15	<15	
Ciprofloxacín	5	≥21	-	<21	
Amikacin	30	≥18	17-15	<15	5. pont
Tobramycín	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	≥23	22-20	<20	4. pont

**Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:**

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

**Megjegyzések az *Acinetobacter* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:**

1. Az acinetobacterek természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing" cikk 2. táblázata mutatja [2].
2. Az ampicillin/sulbactam és tigecyclin határértékeket nem határoztak meg, ezért ezen a listán nem szerepelnek.
3. A colistin érzékenység meghatározása csak MIC vizsgálat alapján történhet. Elvégzése karbapenem rezisztencia esetén javasolt.

4. A doripenem és imipenem határértékek magas dózisu terápiaira vonatkoznak [4].

5. Szerzett aminoglikozid rezisztenciákra vonatkozó interpretálási szabályok:

szabály	in vitro eredmény			eredmény interpretálása		
	gentamicin	tobramycin	amikacin	gentamicin	tobramycin	amikacin
A	É	M	É/M	É	M	R
	É	R	É/M	É	R	R

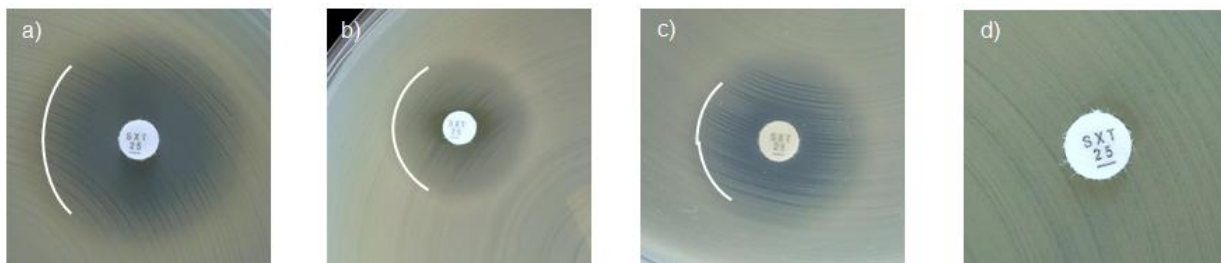
### E) Ajánlott antibiotikumok *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

E1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥16	-	<16	1., 2., 3.

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

1. A korongdiffúziós vizsgálat kiértékelése:



a-c) Ha látszik valamilyen gátlási zóna és az  $\geq 16$  mm, akkor érzékenynek 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  $\beta$ -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. [10]

3. A trimethoprim-sulfamethoxazol határértékek magas dózisu terápiaira vonatkoznak [4].

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

F1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
			Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Cefoxitin	30	<i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. saprophyticus</i>	≥22	-	<22	2. pont
		<i>S. pseudintermedius</i>	≥35	-	<35	2. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥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
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	-	<22	10. pont
Tobramycin	10	<i>S. aureus</i>	≥18	-	<18	9. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	-	<22	9. pont
Amikacin	30	<i>S. aureus</i>	≥18	17-16	<16	11. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	21-19	<19	11. pont

F2. 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:

F3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Fusidinsav	10	≥24	-	<24	
Linezolid	<b>10</b>	≥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

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin ( <i>S. aureus</i> )	1 U	≥26	-	<26	21. pont
Penicillin ( <i>S. lugdunensis</i> )	1 U	≥26	-	<26	
<b>Vizelet minta esetében</b>					
Novobiocin	5	Diagnosztikus			18. pont
Nitrofurantoin ( <i>S. saprophyticus</i> )	<b>100</b>	≥13	-	<13	19. pont
Ampicillin ( <i>S. saprophyticus</i> )	<b>2</b>	≥15	-	<15	2. pont

**Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:**

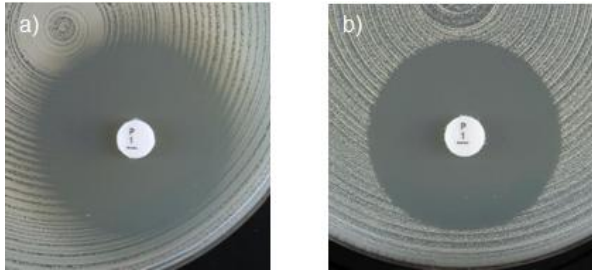
Hatóanyag		MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Vancomycin	<i>S. aureus</i>	≤2	-	>2	3. pont
	coag. neg, <i>Staphylococcus</i>	≤4	-	>4	3. pont
Teicoplanin	<i>S. aureus</i>	≤2	-	>2	3. pont
	coag. neg, <i>Staphylococcus</i>	≤4	-	>4	3. pont

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

1. A *Staphylococcus* sp. izolátumok természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing" 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  $\beta$ -laktám származékra rezisztensnek kell kiadni (kivéve az MRSA ellen is használható cefalosporinokkal szemben: pl. ceftarolin). **Ajánlott az oxacillin érzékenység/rezisztencia interpretálása a bakteriológiai leleten!**  
*S. saprophyticus* izolátumok esetében vizsgálható az ampicillin érzékenység, és az ampicillin érzékeny izolátumok oxacillin/methicillinre is érzékenynek interpretálhatók (cefoxitin 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. 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 izolátumoknál nem tapasztalható az indukálhatóság, akkor D-teszt elvégzése ajánlott. **D-teszt kivitelezése:** A teszt kivitelezésében és az inokulum beállításában a standard korong diffúziós eljárást kell alkalmazni. A clindamycin (2  $\mu$ g) és erythromycin (15  $\mu$ g) 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). (lsd. 7. pont)
7. 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 lágyszövet fertőzések rövid ideig tartó kezelésére, mivel a rezisztencia kialakulásával ilyenkor nem kell számolni.”
8. Ha az izolátum clindamycin rezisztens, **AKKOR** a quinupristin/dalfopristin érzékeny eredményhez megjegyzést kell fűzni: „A quinupristin/dalfopristin csökkent baktericid hatással rendelkezik.”



9. Ha az izolátum tobramycin rezisztens, akkor kanamycinnel és amikacinnal szemben is rezisztens.
10. Ha az izolátum gentamicin rezisztens, akkor minden aminoglikoziddal szemben rezisztens.
11. 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, az amikacint rezisztensnek ajánlott kiadni.
12. Norfloxacin (10 µg) érzékenység esetén az izolátum 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 az izolátum ofloxacin/ciprofloxacin rezisztens, de levofloxacin/moxifloxacin érzékeny, akkor meg kell jegyezni, hogy a kinolon terápia során rezisztencia alakulhat ki.
14. Ha az izolátum levofloxacin/moxifloxacin rezisztens, akkor minden fluorokinolonra rezisztens.
15. A ciprofloxacin határértékek magas dózisú terápiára (orális terápiában napi 2x750mg, intravénás terápiában napi 3x400mg) vonatkoznak [4].
16. Mupirocin: az eredmény az ornyálfelhártya dekolonizációjának sikerességére utal. Mérsékelten érzékeny izolátumoknál a mupirocin kezelés kezdetben sikeres lehet, de gyakori a rekolonizáció.
17. Quinupristin/dalfopristin: amennyiben az izolátum 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 az 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.
21. *Staphylococcus aureus* esetében a penicillináz termelők kimutatására a korongdiffúziós érzékenységi vizsgálat a legalkalmasabb. **Amennyiben a gátlási zóna átmérő  $\geq 26$  mm, és a zónahatár elmosódott (ld. a) ábra), akkor az izolátumot penicillin érzékenynek kell kiadni.** Amennyiben a gátlási zóna átmérő < 26 mm, vagy  $\geq 26$  mm, de a zónahatár éles (ld. b) ábra), akkor rezisztensnek kell interpretálni.



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

**Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:**

G1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ampicillin	<b>2</b>	≥10	9-8	<8	2., 3. pont
Imipenem	10	≥21	20-18	<18	3. pont
Gentamicin	30			<8	4. pont
Streptomycin	300			<b>&lt;14</b>	4. pont
Vancomycin	<b>5</b>	≥12	-	<12	5. pont
Nitrofurantoin	<b>100</b>	≥15	-	<15	6. pont

**További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:**

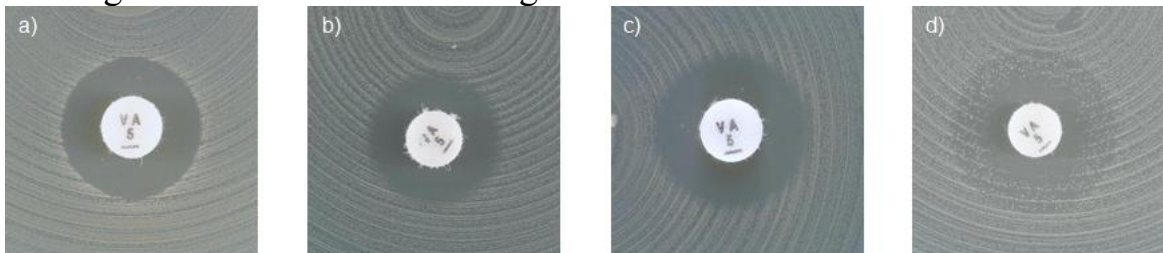
G2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Teicoplanin	30	≥16	-	<16	
Linezolid	<b>10</b>	≥19	-	<19	
Tigecyclin	15	≥18	17-15	<15	
Quinupristin/dalfopristin	15	≥22	21-20	<20	7. pont
Norfloxacin	10	≥12	-	<12	8. pont

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

1. Az *Enterococcus* spp. izolátumok természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing" 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.
3. Amennyiben az *E. faecium* izolátum ampicillin rezisztens, valamennyi  $\beta$ -laktám szerrel szemben rezisztensnek kell tekinteni.
4. Az aminoglikozid típusú szerek monoterápiában nem hatásosak enterococcus fertőzésben.  $\beta$ -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  $\mu$ g) <8 mm, az izolátum aminoglikozidokkal szemben magasszintű rezisztenciával rendelkezik, kivéve streptomycint, ami még hatékony lehet. Ezért külön kell tesztelni az érzékenységét.
  - b. Ha streptomycin (300  $\mu$ 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 benövéses 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  $\geq 12$  mm és éles a határa: az izolátum érzékeny vancomycinnel szemben.
- b-d) Elmosódott zóna, illetve benövéses a gátlási zónába. Rezisztensnek kell interpretálni akkor is, ha a gátlási zóna  $\geq 12$  mm.  
A glikopeptid érzékenységet szigorúan 24 órás inkubáció után kell kiértékelni.
6. A nitrofurantoin érzékenység esetén ajánlott megjegyezni, hogy a várható hatékonyság csak alsó húgyúti infekcióra vonatkozik. Nitrofurantoin határértékek csak *E. faecalis*-ra vonatkoznak!
7. Quinupristin/dalfopristin határértékek csak *E. faecium*-ra vonatkoznak!
8. **A norfloxacin a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál.** Amennyiben a norfloxacin korong (10  $\mu$ g) körüli gátlási zóna  $\geq 12$  mm, akkor az izolátumot ciprofloxacin és levofloxacin iránt érzékenynek kell tekinteni. A ciprofloxacin és levofloxacin érzékenységi eredményt csak enyhe, alsó húgyúti infekció esetében szabad kiadni. Amennyiben a norfloxacin korong körüli gátlási zóna <12 mm, akkor ajánlott az alkalmazni kívánt fluorokinolon MIC értékét meghatározni. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ciprofloxacin	5	≥15	-	<15	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Levofloxacin	5	≥15	-	<15	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében

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

H1. 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
Levofloxacin	5	≥18	17-15	<15	6. pont
Moxifloxacin	5	≥18	17-15	<15	6. 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 izolátumok penicillin érzékenység esetén aminopenicillinekkal, cefalosporinokkal és karbapenemekkel szemben érzékenynek 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 érzékenységi vizsgálata 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 (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 µg) gátlási zónája  $\geq 12$  mm, akkor a levofloxacin és moxifloxacin kiadható érzékenyek. 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.

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

II. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Oxacillin	1	$\geq 20$	-	$< 20$	1. pont
Erythromycin	15	$\geq 22$	21-19	$< 19$	3., 4. pont
Clindamycin	2	$\geq 19$	-	$< 19$	4. pont
Norfloxacin	10	$\geq 12$	-	$< 12$	5. pont
Tetracyclin	30	$\geq 25$	24-22	$< 22$	7. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	$\geq 18$	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. 2. pont
Penicillin	≤0,064	0,125-2	>2	1. 8. pont
Ampicillin	≤0,5	1-2	>2	1. pont
Ceftriaxon	≤0,5	1-2	>2	1. 2. 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 érzékenynek 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 MIC érték meghatározás szükséges.** A többi β-laktám antibiotikum iránti érzékenységet a következők alapján ajánlott vizsgálni és interpretálni:

Oxacillin (1 µg) korong zóna átmérő	Antibiotikum	További vizsgálat/interpretáció
≥20 mm	Minden β-laktám, mely rendelkezik klinikai határértékkel	A klinikai indikációtól függetlenül érzékenynek interpretálhatóak
<20 mm	Penicillin	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés
	Ampicillin, amoxicillin, ceftriaxon	<b>Oxacillin gátlási zóna ≥8 mm:</b> Érzékenynek interpretálható. Meningitis esetében az alkalmazandó antibiotikum MIC értékének meghatározása szükséges. <b>Oxacillin gátlási zóna &lt;8 mm:</b> 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!**

2. Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges a következő antibiotikumokra: penicillin, ceftriaxon, meropenem (meningitis kezelésére a karbapenemek közül csak a meropenem alkalmas).
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 (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  $\geq 12$  mm, akkor a levofloxacin és moxifloxacin kiadható érzékenynek. 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	Mérsékelt	Rezisztens	
Levofloxacin	5	$\geq 17$	-	$< 17$	5. pont
Moxifloxacin	5	$\geq 22$	-	$< 22$	5. pont

6. Az EUCAST táblázatban feltüntetett levofloxacin határértékek emelt dózisu (dózis: napi 1000 mg) terápiára érvényesek [4].
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 dózisufüggők (lásd [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)).

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

J1. lemez

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

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

1. Ha az izolátum ampicillinre érzékeny, akkor amoxicillinre, piperacillinre, illetve ezen szerek  $\beta$ -laktamáz gátlóval kombinált változataira is érzékenyek kell tekinteni.
2. A penicillin (1U) korongdiffúziós vizsgálatával szűrhető a  $\beta$ -laktám rezisztencia is. Ha a gátlási zóna átmérő  $\geq 18$  mm akkor az izolátum kiadható a többi vizsgálható  $\beta$ -laktám antibiotikum (pl. ampicillin, cefuroxim iv, ceftriaxon, karbapenemek) iránt is érzékenyek. Ha az izolátum penicillinnel (1U) szemben nem érzékeny, akkor, ha szükséges MIC értéket ajánlott meghatározni.
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* érzékenyek mutatkozó, de D-teszt pozitív izolátumok esetében: az izolátumot clindamicinnel 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” [11] alapján a következő MIC határértékek ajánlottak az érzékenység vizsgálatához:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin (endocarditis)	$\leq 0,125$	0,25-2	$> 2$	5. pont

Az egyes kategóriákhoz (érzékeny, mérsékelt, rezisztens) eltérő terápiás javaslatok tartoznak, mely a hivatkozott irodalomban megtalálható.

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  $\leq 128$  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.



(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*)

## K) Ajánlott antibiotikumok *Haemophilus influenzae* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum rezisztencia vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

K1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin	1U	≥12	-	-	2. pont
Ampicillin	2	≥16	-	<16	3. pont
Amoxicillin/clavulansav	2/1	≥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:

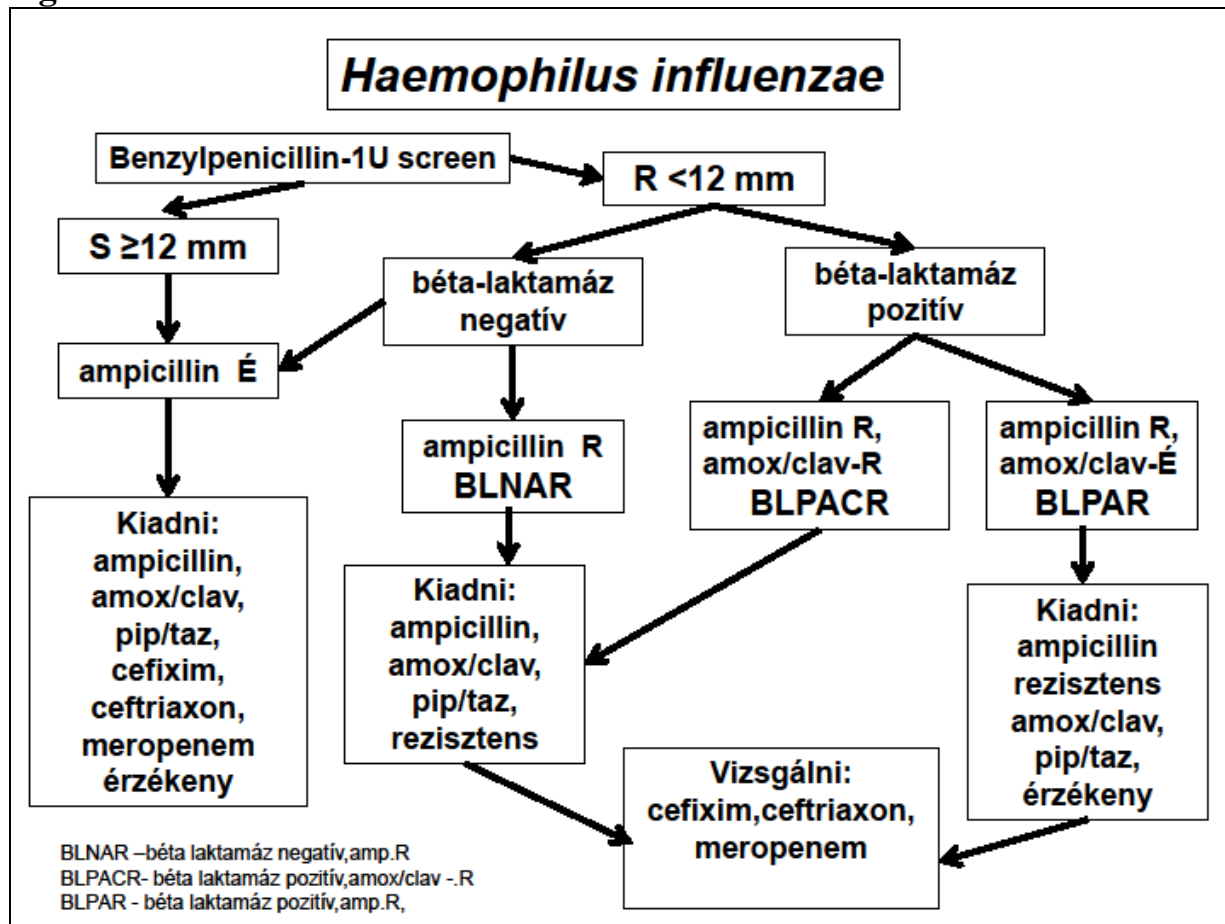
1. A *Haemophilus influenzae* izolátumok természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing" cikk 3. táblázata mutatja [2].
2. A penicillin (1U) korong alkalmazható a β-laktám rezisztencia szűrésére, azonban nem alkalmas a β-laktamáz termelő és nem termelő (BLNAR) 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 mérsékeltnek) kiadható
<12 mm	β-laktamáz teszt negatív	klinikailag választható β-laktámok iránti érzékenység meghatározása
	β-laktamáz teszt pozitív	az izolátum rezisztens ampicillinnel és amoxicillinnel szemben klinikailag választható további β-laktámok iránti érzékenység meghatározása

3. Az ampicillin korongdiffúziós határértékek csak β-laktamáz negatív izolátumokra vonatkoznak! Az ampicillinre érzékeny izolátumok érzékenynek tekintendők amoxicillinre, és piperacillinre is, mindhárom szer β-laktamáz gátlóval kombinált változatára, valamint más alkalmazható β-laktám antibiotikumokra (pl. cefixim, ceftriaxon, meropenem).

4. Meningitis kezelésére a karbapenemek közül csak a meropenem alkalmas. Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges.

***H. influenzae* β-laktámok iránti érzékenységeinek vizsgálatát segítő algoritmus:**



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	Mérsékelt	Rezisztens	
Levofloxacin	5	≥26	-	<26	5. pont
Moxifloxacin	5	≥25	-	<25	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 klinikai hatása nem bizonyított, ezért vizsgálatuk nem ajánlott.

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

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

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

L1. 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	

## Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

### L2. 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 az "EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing" 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 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	Mérsékelt	Rezisztens	
Levofloxacin	5	≥26	-	<26	5. pont
Moxifloxacin	5	≥23	-	<23	5. 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 érzékenység 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	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin	≤0,064	0,125-0,25	>0,25	
Ceftriaxon	≤0,125	-	>0,125	1. pont
Ciprofloxacín	≤0,032	-	>0,032	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!

### M) Ajánlott antibiotikumok *Listeria monocytogenes* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ampicillin	2	≥16	-	<16	
Meropenem	10	≥26	-	<26	
Erythromycin	15	≥25	-	<25	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥29	-	<29	

### N) Ajánlott antibiotikumok *Pasteurella multocida* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ampicillin	2	≥17	-	<17	
Amoxicillin/klavulánsav	2/1	≥15	-	<15	
Nalidix sav	30	≥23	-	-	1. pont
Tetracyclin	30	≥24	-	<24	2. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥23		<23	

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

1. 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!**
2. 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.

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
			Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ciprofloxacin	5		≥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,  $41 \pm 1$  °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).

**P) Ajánlott antibiotikumok *Corynebacterium spp.* (*C. diphtheriae* kivételével) izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához**

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin	1U	≥29	-	<29	
Ciprofloxacin	5	≥25	-	<25	
Gentamicin	10	≥23	-	<23	
Vancomycin	5	≥17	-	<17	
Clindamycin	2	≥20	-	<20	
Tetracyclin	30	≥24	-	<24	

1. Ha 16-20 órás inkubáció után (5% CO<sub>2</sub>, 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.
2. Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

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

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



## Irodalomjegyzék:

1. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
2. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy CJ, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2013, 19:141-160.  
([http://www.eucast.org/expert\\_rules/](http://www.eucast.org/expert_rules/))
3. Az EUCAST ajánlása a klinikai és/vagy epidemiológiai jelentőségű rezisztencia mechanizmusok és rezisztenciák kimutatására. *Mikrobiológiai Körlevél.* 2014; 1. szám.
4. <http://www.eucast.org/documents/rd/>
5. Damjanova I, Tóth A, 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  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005—the new ‘MRSA’s’? *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62: 978-85.
6. Kristóf K, Tóth A, Damjanova I, Jánvári L, Konkoly-Thege M, Kocsis B, Koncan R, Cornaglia G, Szego E, Nagy K, Szabó D. Identification of a *bla*<sub>VIM-4</sub> gene in the internationally successful *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone and in a *Klebsiella oxytoca* strain in Hungary. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 1303-5.
7. 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.
8. 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
9. Melegh S, Kovács K, Gám T, Nyul A, Patkó B, Tóth A, Damjanova I, Mestyán G. Emergence of VIM-4 metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone in the Clinical Centre University of Pécs, Hungary. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: O27-O29.
10. [http://www.eucast.org/antimicrobial\\_susceptibility\\_testing/guidance\\_documents/](http://www.eucast.org/antimicrobial_susceptibility_testing/guidance_documents/)
11. 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.

## Szakmai tájékoztató az EUCAST antimycoticum érzékenység vizsgálati rendszerre való áttéréshez – Útmutató az EUCAST 8.0 verzió alapján

Összeállította: Nikolova Radka

Egyesített Szent István és Szent László Kórház

2016. évi frissítésben közreműködött: Tóth Ákos

Országos Epidemiológiai Központ

Az antifungális érzékenységi vizsgálatokkal foglalkozó európai bizottság (The European Committee on antimicrobial susceptibility testing – Subcommittee on antifungal susceptibility testing – EUCAST-AFST) létrehozott és közzétett a [www.eucast.org](http://www.eucast.org) oldalán klinikai határértékeket (breakpoints), amelyek segítik a gombák MIC vizsgálatának az interpretálását. Ezek a klinikai határértékek nagyszámú farmakokinetikai adat, epidemiológiai cut-off érték és a klinikai tapasztalatokról szóló adatok feldolgozásának az eredményei [1].

Utolsó frissítés: 2016.01.20. (kiemelések: változások a legutóbbi dokumentumhoz képest)

### I. *CANDIDA* spp.

EUCAST standardizált mikrodilúciós módszer (referens módszer E.Def 7.2 2012 [2])	
alkalmazható	sarjadzó gombák
inoculum	$0.5 \times 10^5$ - $2.5 \times 10^5$ CFU/ml
táptalaj	RPMI 1640 -2% glukóz, MOPS puffer
inkubálás	18-24 óra, 35°C
leolvasás	spektrofotométerrel, AmphotericinB →90%-os gátlás; más szerek esetében – 50% gátlás
minőségi kontroll törzsek	<i>C.parapsilosis</i> ATCC 22019 <i>C.krusei</i> ATCC 6258

Kontroll törzsek minimális inhibitor koncentrációi (MIC) (mg/L) értékei [3]:

	<i>C.krusei</i> ATCC6258	<i>C.parapsilosis</i> ATCC 22019
AmphotericinB	0,12- 1,0	0,12- 1,0
flucytosin	1,0-4,0	0,12-0,5
fluconazol	16,0-64,0	0,5-2,0
itraconazol	0,03-0,12	0,03-0,12
voriconazol	0,03-0,25	0,015-0,06
posaconazol	0,015-0,06	0,015-0,06
anidulafungin	0,015-0,06	0,25-1,0
caspofungin	NA	NA
micafungin	0,03-0,125	0,5-2,0

Az EUCAST referencia módszer egyezése a kereskedelmi forgalomban található kitekkel (E-test, Sensititre -Yeast One, Vitek) nagyobb, mint 95% [4].

**Table 1.** Essential agreement (EA) rates between results given by VITEK 2 System, Sensititre Yeast-One and Etest and the reference procedures by antifungal agent

Antifungal agent	EA between AST procedures								
	VITEK/ EUCAST	VITEK/ CLSI24H	VITEK/ CLSI48H	ETEST/ EUCAST	ETEST/ CLSI24H	ETEST/ CLSI48H	SYOne/ EUCAST	SYOne/ CLSI24H	SYOne/ CLSI48H
AMB	98.7%	99.3%	100%	98.4%	97.4%	96.4%	97.9%	97.4%	96.0%
5FC	98.0%	98.6%	96.0%	96.4%	95.2%	95.2%	96.0%	95.2%	95.2%
FLC	97.5%	96.6%	96.2%	97.2%	96.4%	95.2%	97.2%	96.0%	95.6%
VRC	97.5%	96.8%	96.6%	95.2%	95.2%	95.2%	95.5%	95.6%	95.2%
TOTAL	97.9%	97.8%	97.3%	96.8%	96.1%	95.5%	96.6%	96.1%	95.5%

### I.A) Amphotericin B

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	≤1	-	>1	

**Megjegyzések az Amphotericin B érzékenység vizsgálatához:**

1. *C. guilliermondii* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül.
2. Species független határérték – nincs

### I.B) Anidulafungin

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>C. albicans</i>	≤0,03	-	>0,03	
<i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i>	≤0,06	-	>0,06	
<i>C. parapsilosis</i>	≤0,002	-	>4	

### Megjegyzések az Anidulafungin érzékenység vizsgálatához:

1. *C.guilliermondii* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül. A *C.guilliermondii* epidemiológiai cut-off (ECOFF) értékek általában magasabbak, mint *C.albicans* ECOFF értékei.
2. Species független határérték – nincs

### I.C) Caspofungin

#### Megjegyzések a Caspofungin érzékenység vizsgálatához:

1. Amennyiben a sarjadzógomba törzs érzékeny anidulafunginra és micafunginra, érzékenynek nyilvánítható caspofunginra is. *C.parapsilosis* esetében anidula-és micafunginra mérsékelten érzékeny törzsek mérsékelten érzékenynek nyilváníthatóak caspofunginra is. A caspofungin rezisztencia vizsgálat elégtelen reprodukálhatósága miatt egyelőre nincsenek elfogadott klinikai határértékek. *C.guilliermondii* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül. A *C.guilliermondii* ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékek általában magasabbak, mint a *C.albicans*-nál mért ECOFF értékek.
2. Species független határérték– nincs

### I.D) Micafungin

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>C. albicans</i>	≤0,016	-	>0,016	
<i>C. glabrata</i>	≤0,03	-	>0,03	
<i>C. parapsilosis</i>	≤0,002	-	>2	

#### Megjegyzések a Micafungin érzékenység vizsgálatához:

1. *C.krusei*, *C.tropicalis*, *C.guilliermondii* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül. A *C.krusei*, *C.tropicalis*, *C.guilliermondii* ECOFF (epidemiológiai cut-off ) értékek magasabbak, mint a *C.albicans*-nál mért ECOFF értékek. Egyelőre nincs elegendő evidencia ahhoz, hogy ezeknek korokozóknak vad típusú (WT) törzsei érzékenyek micafungin iránt.
2. Species független határérték – nincs

**I.E) Fluconazol**

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>C.albicans</i> , <i>C.parapsilosis</i> , <i>C.tropicalis</i>	≤2	4	>4	
<i>C. glabrata</i>	≤0,002	0,004-32	>32	
species független határértékek	≤2	4	>4	

**Megjegyzések a Fluconazol érzékenység vizsgálatához:**

1. *C.krusei* - nem vizsgálható, természetes rezisztencia
2. *C.guilliermondii* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül. A *C.guilliermondii* ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékek magasabbak, mint a *C.albicans*-nál mért ECOFF értékek.

**I.F) Itraconazol**

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>C.albicans</i> ,	≤0,06		>0,06	
<i>C. parapsilosis</i> , <i>C.tropicalis</i>	≤0,12		>0,012	

1. A *C.krusei*, *C.glabrata*, *C.guilliermondii* ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékek magasabbak, mint a *C.albicans*-nál mért ECOFF értékek
2. Species független határérték –nincs

**I.G) Posaconazol**

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>C.albicans</i> , <i>C.parapsilosis</i> , <i>C.tropicalis</i>	≤0,06	-	>0,06	

### Megjegyzések a Posaconazol érzékenység vizsgálatához:

1. *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.guilliermondii* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É,R) nélkül. Ezeknél a specioseknél az ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékek magasabbak, mint a *C.albicans*-nál mért ECOFF értékek.
2. Species független határérték – nincs

### I.H) Voriconazol

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>C.albicans</i> , <i>C.parapsilosis</i> , <i>C.tropicalis</i>	≤0,12	-	>0,12	1. pont

### Megjegyzések a Voriconazol érzékenység vizsgálatához:

1. A három felsorolt species esetében nem, vagy rendkívül ritkán fordulnak elő olyan törzsek, amelyek 0,12mg/L MIC fölötti értékkel rendelkeznek. Minden olyan esetben, amikor *C.albicans*, *C.parapsilosis* vagy *C.tropicalis* voriconazol MIC értéke >0,12 mg/L, a törzs identifikálását és a rezisztencia vizsgálatot meg kell ismételni és konfirmálni referencia laboratóriumban.
2. *C.glabrata*, *C.krusei* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül.
3. *C.guilliermondii* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül. A *C.guilliermondii* ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékei magasabbak, mint a *C.albicans*-nál mért ECOFF értékek.
4. Species független határérték – nincs

1. táblázat. Sarjadzó gombák klinikai határértékek EUCAST v. 8.0 [1]

Antifungális szer	<i>C.albicans</i>		<i>C.glabrata</i>		<i>C.krusei</i>		<i>C.parapsilosis</i>		<i>C.tropicalis</i>		<i>C.guillermondii</i>		Species független	
	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>
AmphotericinB	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
anidulafungin	0,03	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	0,002	4	0,06	0,06	0,06	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	
caspofungin	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	
micafungin	0,016	0,016	0,03	0,03	IE <sup>4</sup>	IE <sup>4</sup>	0,002	2	IE <sup>4</sup>	IE <sup>4</sup>	IE <sup>4</sup>	IE <sup>4</sup>	IE <sup>4</sup>	
fluconazol	2	4	0,002	32	-	-	2	4	2	4	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	2	4
voriconazol	0,12 <sup>5</sup>	0,12 <sup>5</sup>	IE	IE	IE	IE	0,12 <sup>5</sup>	0,12 <sup>5</sup>	0,12 <sup>5</sup>	0,12 <sup>5</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	
posaconazol	0,06	0,06	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	0,06	0,06	0,06	0,06	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	
itraconazol	0,06	0,06	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	0,12	0,12	0,12	0,12	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	

- természetes rezisztencia

IE – nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról

IE<sup>2</sup> – nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É.R) nélkül. Az ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékek általában magasabbak, mint a *C.albicans*-nál mért ECOFF értékek.

IE<sup>3</sup> – Amennyiben a sarjadzógomba törzs érzékeny anidulafunginra és micafunginra, érzékenynek nyilvánítható caspofunginra is. *C.parapsilosis* esetében anidula-és micafunginra mérsékelt érzékeny törzsek mérsékelt érzékenynek nyilváníthatóak caspofunginra is. A caspofungin rezisztencia vizsgálat elégtelen reprodukálhatósága miatt egyelőre nincsenek elfogadott klinikai határértékek.

IE<sup>4</sup> – A *C.tropicalis* MIC értékei magasabbak, mint a *C.albicans* és *C.glabrata* MIC értékei. A micafungin 100 mg és 150 mg-os napi adagolása mellett *C.tropicalis* fertőzés esetében kevesebb volt a sikeres kimenetel, de nem szignifikáns mértékben. A *C.krusei* MIC értékei magasabbak mint a *C.albicans* MIC értékei. A *C.guillermondii* MIC értékei magasabbak voltak, mint a *C.albicans* MIC értékei, de a kevés adat miatt nem tudjuk, hogy a *C.guillermondii* vad törzsei micafungin érzékenyek-e.

5.- A három felsorolt species esetében nem, vagy rendkívül ritkán fordulnak elő olyan törzsek, amelyek 0,12 mg/L MIC fölötti értékkel rendelkeznek. Minden olyan esetben, amikor *C.albicans*, *C.parapsilosis* vagy *C.tropicalis* törzsek esetében a voriconazol MIC értéke >0,12 mg/L, a törzs azonosítását és a rezisztencia vizsgálatot meg kell ismételni és konfirmálni referencia laboratóriumban.

## II. ASPERGILLUS spp.

EUCAST standardizált mikrodilúciós módszer (referens módszer E.Def 9.1 [5])	
alkalmazható	Aspergillus spp.
inoculum	$1 \times 10^5 - 2,5 \times 10^5$ CFU/ml
táptalaj	RPMI 1640 -2% glükóz, MOPS puffer
inkubálás	48 óra, 35°C
leolvasás	vizuális, MIC amphotericin B és azolszerek esetében; MEC echinocandinok esetében
minőségi kontroll törzsek	<i>A.fumigatus</i> ATCC 204305 <i>A.flavus</i> ATCC 204304 <i>A.fumigatus</i> F 6919 <i>A.flavus</i> CM 1813 <i>C.parapsilosis</i> ATCC 22019* <i>C.krusei</i> ATCC 6258*
	*leolvasás 18-24 óra múlva

### II.A) Amphotericin B

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>A.fumigatus</i> , <i>A.niger</i>	≤1	2	>2	

#### Megjegyzések az Amphotericin B érzékenység vizsgálatához:

1. *A.flavus* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül. Az *A.flavus* ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékei magasabbak mint az *A.fumigatus*-nál mért ECOFF értékek.
2. *A.nidulans* – egyelőre nincs elegendő adat az ECOFF értékek megállapításához.
3. *A.terreus* – **nem vizsgálható, természetes rezisztencia.**
4. Species független határérték – nincs

### II.B) Echinocandin csoport tagjai (caspofungin, micafungin, anidulafungin)

*A.fumigatus*, *A.niger*, *A.flavus*, *A.nidulans*, *A.terreus* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. -Echinocandinok esetében MEC (minimális effektív koncentráció – az a koncentráció, amelynél mikroszkóposan a normálistól eltérő, deformált hifákat lehet látni) érték kiadható, minősítés nélkül.

### II.C) Fluconazol

*A.fumigatus*, *A.niger*, *A.flavus*, *A.nidulans*, *A.terreus*, *Aspergillus spp.* - természetes rezisztencia, nem vizsgálható

### II.D) Itraconazol



Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>A.fumigatus</i> , <i>A.flavus</i> , <i>A.nidulans</i> , <i>A.terreus</i>	≤1	2	>2	

#### Megjegyzések az Itraconazol érzékenység vizsgálatához:

1. *A.niger* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül. Az *A.niger* ECOFF (epidemiológiai cut-off) és MIC értékei magasabbak, mint az *A.fumigatus*-nál mért ECOFF és MIC értékek. Egyelőre tisztázatlan az összefüggés az *in vitro* mért MIC érték és a klinikai eredmények között.
2. Species független határérték –nincs

#### II.E) Posaconazol

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>A.fumigatus</i> , <i>A.terreus</i>	≤0,12	0,25	>0,25	

#### Megjegyzések az Posaconazol érzékenység vizsgálatához:

1. Posaconazol folyamatos szérumszint mérése szükséges. A szükséges szérumszint: prophylaxis esetén:>0,7 mg/L; terápiás adagolás esetén :>1 mg/L
2. *A.flavus*, *A.nidulans*, *A.niger* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül. A felsorolt speciestek ECOFF (epidemiológiai cut-off ) értékei magasabbak, mint az *A.fumigatus*-nál mért ECOFF értékek.
3. Species független határérték – nincs

#### II.F) Voriconazol

Species	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
<i>A.fumigatus</i>	≤1	2	>2	

#### Megjegyzések az Voriconazol érzékenység vizsgálatához:

1. *A.nidulans* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül.
2. *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É, R) nélkül. A felsorolt speciestek ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékei magasabbak ,mint az *A.fumigatus*-nál mért ECOFF értékek.
3. Species független határérték – nincs
4. Voriconazol folyamatos szérumszint mérése szükséges a kezelés alatt.

2. táblázat. *Aspergillus* spp. klinikai határértékek EUCAST v. 8.0 [1]

Antifungális szer	<i>A.flavus</i>		<i>A.fumigatus</i>		<i>A.nidulans</i>		<i>A.niger</i>		<i>A.terreus</i>		Species független	
	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>
AmphotericinB	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>3</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	1	2	-	-	IE	IE
anidulafungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
caspofungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
micafungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
fluconazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
voriconazol <sup>4</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE	IE	IE	IE	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE	IE
posaconazol <sup>4</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	0,25 <sup>6</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	0,12 <sup>6</sup>	0,25 <sup>6</sup>	IE	IE
itraconazol <sup>4</sup>	1	2	1	2	1	2	IE <sup>2,5</sup>	IE <sup>2,5</sup>	1	2	IE	IE

#### - természetes rezisztencia

IE – nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról

IE<sup>2</sup> - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (E,R) nélkül. Az ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékek általában magasabbak, mint a *A.fumigatus*-nál mért ECOFF értékek.

IE<sup>3</sup> - nem rendelkezünk elegendő adatokkal az ECOFF megalapításához.

4.-Kezelés alatt a szérumszint monitorozása ajánlott

5. – Az *A.niger* és *A.versicolor* MIC értékei általában magasabbak, mint az *A.fumigatus*-nál mért MIC értékek. Nincs elegendő adat arról, hogy ennek van-e jelentősége a kezelésben.

6. - Kezelés alatt a szérumszint monitorozása ajánlott. Klinikai és preklínikai adatok szerint a mért szérumszintnek > 1mg/L kell lennie magas rizikó csoportba tartozó betegek (pl.hosszantartó neutropenia) kezelése esetében. Profilaxis esetében a szükséges szérumszint: >0,7mg/L.

## Irodalomjegyzék:

1. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
2. [http://www.eucast.org/antifungal\\_susceptibility\\_testing\\_afst/methods\\_of\\_antifungal\\_susceptibility\\_testing/susceptibility\\_testing\\_of\\_yeasts/](http://www.eucast.org/antifungal_susceptibility_testing_afst/methods_of_antifungal_susceptibility_testing/susceptibility_testing_of_yeasts/)
3. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. Clin Microbiol Infect. 2008;14:398-405. ([http://www.eucast.org/antifungal\\_susceptibility\\_testing\\_afst/publications\\_in\\_journals/](http://www.eucast.org/antifungal_susceptibility_testing_afst/publications_in_journals/))
4. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Bernal-Martinez L, Cuesta I, Buitrago MJ, Rodriguez-Tudela JL. Comparison of the Vitek2 antifungal susceptibility system with the CLSI and EUCAST broth microdilution reference method and with the Sensititre YeastOne and Etest techniques for in vitro detection of antifungal resistance in yeast isolates. J Clin Microbiol. 2010; 48: 1782–6. ([http://www.eucast.org/documents/publications\\_in\\_journals/](http://www.eucast.org/documents/publications_in_journals/))
5. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Technical Note on the method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia-forming moulds. Clin Microbiol Infect. 2008; 14: 982-4. ([http://www.eucast.org/antifungal\\_susceptibility\\_testing\\_afst/publications\\_in\\_journals/](http://www.eucast.org/antifungal_susceptibility_testing_afst/publications_in_journals/))

## Karbapenemáz-termelés kimutatása karbapenem inaktivációs módszerrel Jánvári Laura, Topf Jánosné, Tóth Ákos

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (ECDC) kockázatelemzéseiben és jelentéseiben felhívja a figyelmet a karbapenem nem érzékeny Gram-negatív baktériumok (különösen a karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* (CPE) és a karbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii*) nagymértékű elterjedtségére Európában. Ezen kórokozók terjedése azért jelent közegészségügyi problémát, mert az általuk okozott fertőzések kezelése hosszadalmas, mortalitásuk magasabb, és az antibiotikum terápiás lehetőségek jelentősen beszűkülnek. Az ECDC 2015-ben megjelent értekezésében kiemelte, hogy az elmúlt 2 évben a karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* epidemiológiai helyzete romlott: a 38 megkérdezett európai országból 13-ban figyelhető meg regionális vagy inter-regionális elterjedtség, 4 országban pedig endémiás helyzet áll fenn (1, 2).

A karbapenemáz-termelő törzsek minél korábbi felderítése fontos járványügyi feladat. A Carba NP (Carbapenemase Nordmann-Poirel) teszt és a CIM (carbapenem inactivation method) a karbapenemáz-termelés gyors és egyszerű fenotípusos kimutatására kifejlesztett módszerek (3, 4).

A **Carba NP teszt** elve, hogy karbapenemáz aktivitás esetén a vizsgálatához használt imipenem tartalmú oldat színe megváltozik a pH csökkenés következtében. A módszer gyors (3 órán belül eredményt kapunk), magas szenzitivitás és specificitás jellemzi, könnyen reprodukálható, és viszonylag olcsó. Hátránya, hogy *Acinetobacter* spp. esetén nem alkalmazható (alternatívája a CarbAcineto teszt, ahol a Carba NP-ben használt lízispuffert 5 M NaCl oldat helyettesíti). További hátránya a módszernek, hogy hipermukoviszkózus *Klebsiellák* esetén kétes eredmény kaphatunk, és speciális eszközöket (pl. analitikai mérleg, centrifuga) igényel (3, 4, 5). Ez utóbbi hátrány kiküszöböléséhez kereskedelmi forgalomban is elérhető kit nyújt segítséget. A kereskedelmi forgalomban kapható kit az irodalmi adatok alapján 92-96% szenzitivitással és 96% specificitással rendelkezik. *Acinetobacter* spp. esetén is használható. Egyértelmű, gyors, és könnyen kivitelezhető (6, 7).

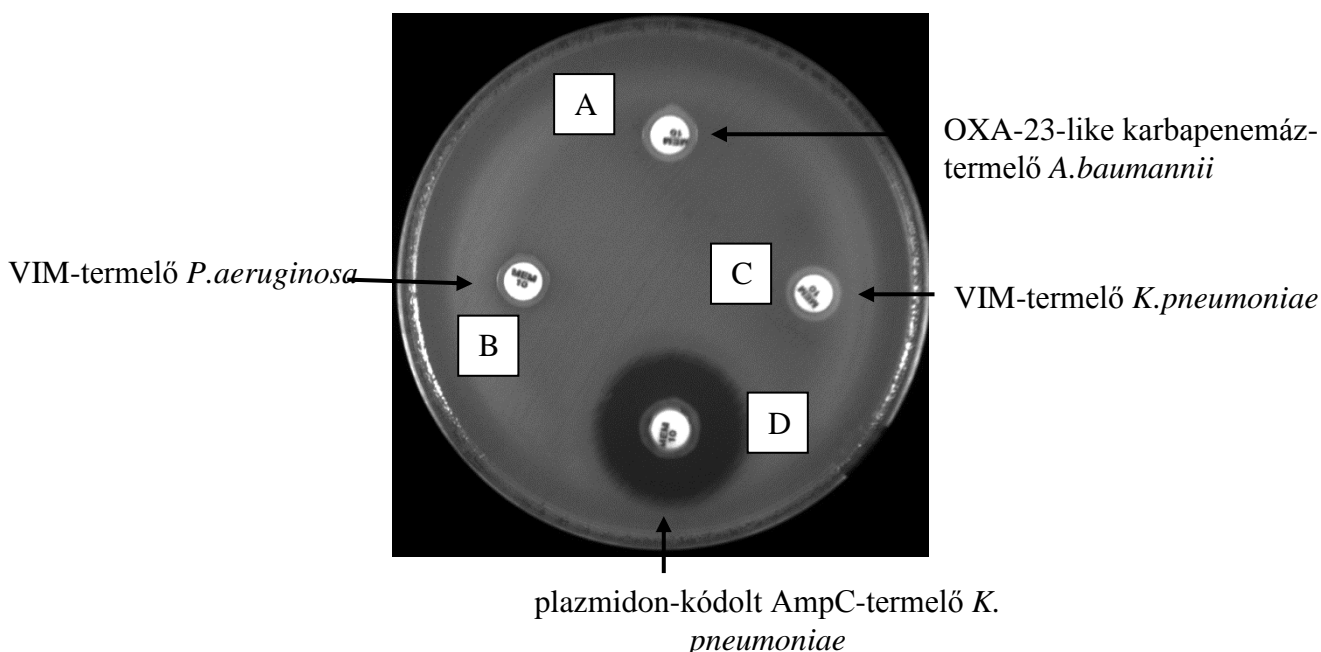
A Carba NP módszer részletesebb leírása a Mikrobiológiai Körlevél 2014. XIV. évfolyam 1. számában olvasható.

A **CIM** elve, hogy karbapenemáz aktivitás esetén a karbapenemáz-termelő baktérium szuszpenziójában inkubált meropenem tartalmú korong hatóanyaga inaktiválódik. Ha ezt a korongot *Escherichia coli* ATCC 25922 kontroll törzsből készült pázsitra helyezük, néhány órás inkubáció után nem látszik gátlási zóna a meropenem korong körül (1. ábra). A módszer előnye, hogy olcsó, könnyen kivitelezhető, nem igényel speciális laboratóriumi eszközöket, és viszonylag gyors.

Hátránya, hogy *A. baumannii* esetén a szerzett karbapenemázok (OXA-23-like, OXA-24-like és OXA-58-like) közül csak az OXA-23-csoportba tartozó karbapenemázokat termelő izolátumok esetén megfelelő a szenzitivitás és a specificitás (4, 5).

### A CIM vizsgálat kivitelezése:

1. 400 µl vízben szuszpendálunk egy kalibrált kacsnyit (~10 µl-t) a vizsgálni kívánt baktériumtörzsből egy Eppendorf csőben.
  2. A szuszpenzióhoz adunk egy meropenem korongot (10 µg), és minimum 2 órán át inkubáljuk 35 °C-on, normál atmoszférán.
  3. Az inkubációs idő letelte után a korongot *E. coli* ATCC 25922 kontroll törzsből készült pázsitra helyezzük (a pázsit 0,5 McFarland-es szuszpenzióból készül, Mueller-Hinton agaron), és minimum 6 órán át inkubáljuk 35 °C-on.
- A pozitív eredményt (a karbapenemáz aktivitást) a gátlási zóna hiánya mutatja. Negatív eredmény esetén gátlási zóna látható a meropenem korong körül (1. ábra) (4).



1. ábra. A CIM vizsgálat eredménye.  
Pozitív CIM teszt: A, B, C; negatív CIM teszt: D.

Az Országos Epidemiológiai Központ Multirezisztens Gram-negatív kórokozók antibiotikum rezisztencia Nemzeti Referencia Laboratóriuma 2013-tól alkalmazza a Carba NP tesztet, majd 2015 májusától a CIM módszert is a karbapenemáz-termelésre gyanús törzsek fenotípusos megerősítő vizsgálatainak során.

A Referencia Laboratóriumban 2015. május 30. és 2016. június 1. között 449 karbapenemáz-termelés megerősítésre beküldött törzs esetén (280 *Enterobacteriaceae* és 169 *Pseudomonas* spp.) végeztük el párhuzamosan a Carba NP tesztet és a CIM vizsgálatot. A pozitív vagy kétes eredményeknél molekuláris vizsgálatot is végeztünk (8, 9).

Ugyanezen időszakban 135 *Acinetobacter baumannii* törzs esetén végeztük el CIM módszerrel a karbapenemáz-termelés fenotípusos vizsgálatát, amit minden esetben molekuláris vizsgálattal erősítettünk meg (10).

## Eredmények

### ***Enterobacteriaceae* törzsek:**

280 törzssel végeztük el a vizsgálatokat, ezek közül 127 bizonyult karbapenemáz-termelőnek a párhuzamos vizsgálatok alapján. CIM-mel 124 karbapenemáz-termelő törzset sikerült azonosítani, 3 VIM-termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsnél tévesen negatív eredményt adott a módszer.

3 másik törzsnél tévesen pozitív eredményt kaptunk. Ezeket a vizsgálatokat megismételve 2 esetben negatív eredményt adott a teszt (ez a 3 törzs negatív lett a karbapenemáz PCR vizsgálatok során is).

A vizsgálati időszakban beküldött 19 OXA-48-like termelő *K.pneumoniae* és a 2 NDM-termelő *Escherichia coli* CIM vizsgálat alapján is karbapenemáz-termelőnek bizonyult.

Ebben az időszakban nem került megerősítésre KPC-típusú karbapenemáz-termelő törzs laboratóriumunkban (1. táblázat).

Az általunk elvégzett vizsgálatok alapján a CIM szenzitivitása 97,64%, specificitása pedig 98,04%, a pozitív prediktív érték 97,64%, a negatív prediktív érték pedig 98,04% *Enterobacteriaceae* törzsek esetén.

### ***Pseudomonas* spp. törzsek:**

169 törzs (158 *P.aeruginosa*, 11 egyéb *Pseudomonas* sp.) esetén végeztük el a vizsgálatokat. 33 VIM-típusú karbapenemáz-termelő törzs volt köztük.

A CIM 32 esetben mutatta ki a karbapenemáz-termelést. 1 esetben a párhuzamos vizsgálatok alapján karbapenemáz-termelőnek bizonyult a törzs, így megismételtük a CIM-et. Az ismétléssel pozitív eredményt kaptunk (1. táblázat).

A párhuzamos vizsgálatokkal (Carba NP teszt, PCR, MBL kombinált korong és kétkorong szinergizmus teszt) összevetve 14 esetben tévesen pozitív eredményt kaptunk (ismétlés után 6 törzsnél negatív lett az eredmény).

A CIM vizsgálat szenzitivitása, specificitása, pozitív prediktív értéke (PPV) és negatív prediktív értéke (NPV) *Pseudomonas* sp. törzsek esetén a 2. táblázatban látható.

1.táblázat. A karbapenemáz-termelés fenotípusos és molekuláris vizsgálatainak összefoglalása

		Species	Izolátumok száma	CIM pozitív	CIM negatív	
<b>Enterobacteriaceae</b>	<b>Karbapenemázt nem termelő törzsek</b>	<i>K.pneumoniae</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>K.oxytoca</i> , <i>C.freundii</i> , egyéb <i>Enterobacter sp.</i>	<b>153</b>	<b>3</b> (2 <i>E.cloacae</i> , 1 <i>E.asburiae</i> ) (ismétlés után 1)	<b>150</b> (ismétlés után 152)	
	<b>Karbapenemáz -termelő törzsek</b>	<b>VIM</b>	<i>K.pneumoniae</i>	80	77	3
			<i>E.cloacae</i>	10	10	0
			<i>K.oxytoca</i>	8	8	0
			<i>S.marcescens</i>	4	4	0
			<i>Escherichia coli</i>	2	2	0
			<i>C.freundii</i>	1	1	0
			<i>C.brakii</i>	1	1	0
		<b>OXA-48- like</b>	<i>K.pneumoniae</i>	19	19	0
	<b>NDM</b>	<i>Escherichia coli</i>	2	2	0	
<b>Összesen</b>			<b>127</b>	<b>124</b>	<b>3</b>	
<b>Pseudomonas sp.</b>	<b>Karbapenemáz -termelő törzsek</b>	<b>VIM</b>	<i>P.aeruginosa</i>	29	28 (ismétlés után 29)	1 (ismétlés után 0)
			<i>P. putida</i>	4	4	0
		<b>Összesen</b>		<b>33</b>	<b>33</b>	<b>0</b>
	<b>Karbapenemázt termelő törzsek</b>	<b>nem</b>	<i>P.aeruginosa</i> , <i>P.mendocina</i> , <i>P.otitidis</i> , egyéb <i>Pseudomonas sp.</i>	<b>136</b>	<b>14</b> (ismétlés után 8)	<b>122</b> (ismétlés után 128)

2. táblázat. A CIM vizsgálat szenzitivitása, specificitása, pozitív prediktív értéke (PPV) és negatív prediktív értéke (NPV) *Pseudomonas sp.* törzsek (n=169) esetén.

	<b><i>Pseudomonas sp.</i>, az 1. vizsgálat után</b>	<b><i>Pseudomonas sp.</i>, ismétlésekkel korrigált értékek</b>
<b>szenzitivitás</b>	96,97%	100%
<b>specificitás</b>	89,71%	94,12%
<b>PPV</b>	68,88%	80,49%
<b>NPV</b>	99,19%	100%

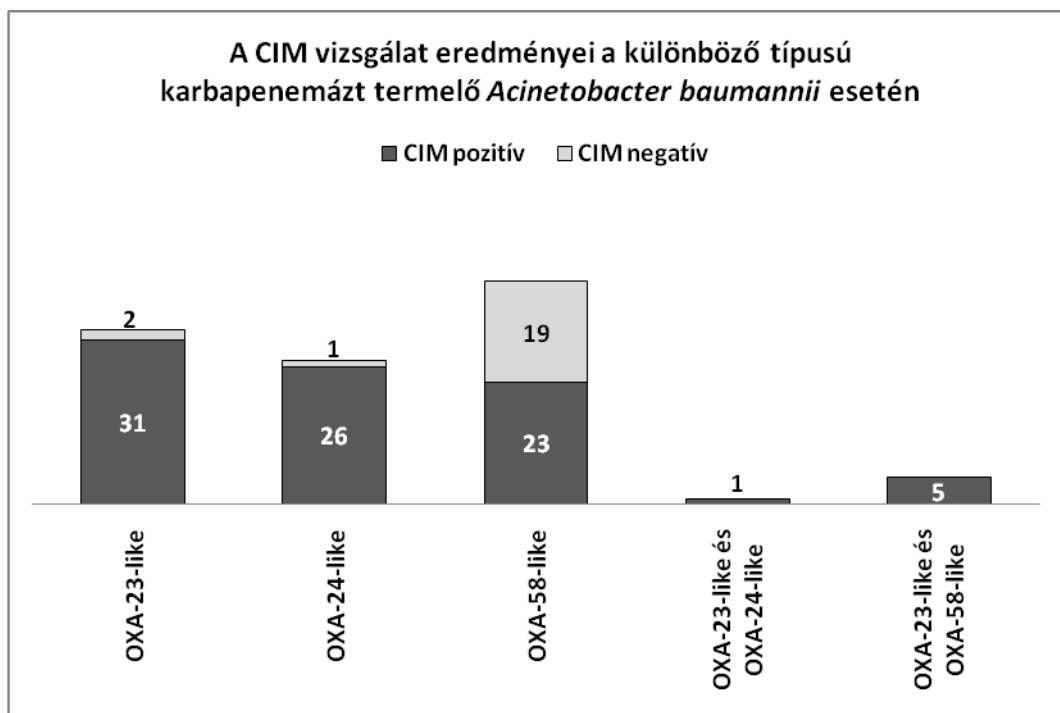
**Acinetobacter baumannii törzsek:**

A CIM a módszert leírók véleménye alapján az OXA-23-csoportba tartozó karbapenemázok kimutatásánál nyújt megbízható eredményt (4).

Az általunk megvizsgált 135 *Acinetobacter baumannii* törzs közül 108-nál volt szerzett karbapenemáz kimutatható PCR vizsgálattal: 33 termelt OXA-23-like karbapenemázt, 27 termelt OXA-24-like karbapenemázt, 42 termelt OXA-58-like karbapenemázt, 6 esetben pedig 2 féle karbapenemáz együttes jelenlétét tudtuk azonosítani. CIM vizsgálattal ezek között 86 pozitív volt, 22 karbapenemáz-termelő izolátum azonban negatívnak bizonyult. A tévesen negatív eredményt adó törzsek többsége OXA-58-like karbapenemázt termelt (Fisher-egzakt teszt:  $p < 0,0001$ ).

27 törzsnél nem volt azonosítható szerzett karbapenemáz a molekuláris vizsgálatok során. A csak kromoszómáisan kódolt OXA-51-like pozitív törzsek között 13 negatívnak bizonyult CIM vizsgálattal, 13 pozitív eredményt adott, egy esetben pedig kétes volt az eredmény. Ezekben az esetekben további molekuláris vizsgálatok szükségesek a pozitív CIM teszt háttérében megbújó rezisztencia mechanizmus felderítéséhez.

Az alábbi táblázatban láthatóak a CIM vizsgálat eredményei, a különböző szerzett karbapenemáz-típusok szerint:



2. ábra. A CIM vizsgálat eredményei a különböző típusú szerzett karbapenemáz-termelő *A.baumannii* törzsek esetén.

Vizsgálataink során az OXA-23-like termelőknél és az OXA-24-like termelőknél bizonyult kellően megbízhatónak a módszer: ezen törzsek ~95%-ánál pozitív



eredményt kaptunk. 3 esetben kaptunk tévesen negatív eredményt. A vizsgálatokat megismételtük, hosszabb (4 óra) inkubációs időt alkalmazva a meropenem koronggal, és az eredmény pozitív lett mindhárom esetben.

## Összefoglalás

A karbapenemáz-termelő törzsek felderítése kiemelt járványügyi feladat. A karbapenemáz-termelés fenotípusos kimutatására a CIM egy olcsó, a rutin vizsgálatok közé könnyen beilleszthető, viszont a Carba NP teszthez képest lassabb módszer. *Enterobacteriaceae* törzsek esetén a CIM teszt szenzitivitása és specificitása magas, *Pseudomonas* sp. törzsek esetén a szenzitivitás 100% (ismétlések után), azonban a specificitás és a pozitív prediktív érték alacsonyabbnak bizonyult. *A. baumannii* esetén az OXA-23-like és OXA-24-like termelő törzseknél volt megfelelően érzékeny a CIM vizsgálat.

Az Országos Epidemiológiai Központ Multirezisztens Gram-negatív kórokozók antibiotikum rezisztencia Nemzeti Referencia Laboratóriumának ajánlásai karbapenemáz-termelő Gram-negatív kórokozók fenotípusos kimutatására:

- Azokban a laboratóriumokban, ahol nincs lehetőség a kereskedelmi forgalomban elérhető Carba NP teszt használatára, javasoljuk a CIM módszer alkalmazását az időigényes, alacsony szenzitivitású és specificitású Módosított Hodge teszt helyett.
- A szenzitivitás és specificitás növelése érdekében érdemes a karbapenemáz-termelésre gyanús nem-fermentáló izolátumoknál egyidejűleg kétszer elvégezni a CIM-et (párhuzamos vizsgálat).
- *Acinetobacter* sp. esetén ajánlott megnövelni a meropenem korongos baktérium szuszpenzió inkubációs idejét (min. 4 óra).

A fenotípusosan detektált karbapenemáz aktivitás megerősítésére további molekuláris vizsgálatok elvégzése ajánlott.

## Irodalom

1. ECDC TECHNICAL REPORT Carbapenemase-producing bacteria in Europe Interim results from the European survey on carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) project 2013
2. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45).
3. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 2012 Sep;18(9):1503-7.
4. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One.* 2015 Mar

23;10(3):e0123690. doi: 10.1371/journal.pone.0123690. eCollection 2015. PubMed PMID: 25798828; PubMed Central PMCID: PMC4370852.

5. Tijet N, Patel SN, Melano RG. Detection of carbapenemase activity in Enterobacteriaceae: comparison of the carbapenem inactivation method versus the Carba NP test. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jan;71(1):274-6.

6. Poirel L, Nordmann P. Rapidec Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase Producers. *J Clin Microbiol.* 2015 Sep;53(9):3003-8.

7. Garg A, Garg J, Upadhyay GC, Agarwal A, Bhattacharjee A. Evaluation of the Rapidec Carba NP Test Kit for Detection of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Dec;59(12):7870-2.

8. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, Woodford N. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Feb;59(2):321-2.

9. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 May;70(1):119-23.

10. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, Amyes SG, Livermore DM. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Apr;27(4):351-3.