



2018. XVIII. évfolyam 1. szám

## **Tartalom:**

**Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati rendszerére való áttéréshez – Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v8.0 verzió alapján**

Utolsó frissítés: 2018.02.08. (kiemelések: változások a legutóbbi dokumentumhoz képest)

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

2018. évi frissítésben közreműködtek: Tóth Ákos<sup>1</sup>, Kristóf Katalin<sup>2</sup>, Tirczka Tamás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Országos Közegészségügyi Intézet, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem

**Kiadja:** Országos Közegészségügyi Intézet

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

**Alapító szerkesztő:**

Dr. Füzi Miklós PhD, Dokt. Habil.

Dr. Gacs Mária

**Felelős szerkesztő:**

Dr. Farkasné Pászti Judit mb. főosztályvezető

Klinikai és Járványügyi Mikrobiológiai Igazgatóság

**Szerkesztő:**

Áy Éva

Dr. Csire Márta PhD

Erdősi Tímea

Dr. Tirczka Tamás

Dr. Tóth Ákos PhD

**Technikai szerkesztő:**

Várkonyi Andrea

**Olvasó szerkesztő:**

Dr. Dencs Ágnes PhD

Dr. Füzi Miklós PhD, Dokt. Habil.

Készült az Országos Közegészségügyi Intézet 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 v8.0 verzió alapján**

Utolsó frissítés: 2018.02.08. (kiemelések: változások a legutóbbi dokumentumhoz képest)

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

2018. évi frissítésben közreműködtek: Tóth Ákos<sup>1</sup>, Kristóf Katalin<sup>2</sup>, Tirczka Tamás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Országos Közegészségügyi Intézet, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatokhoz ajánlott táptalajok:

<b>Baktérium</b>	<b>Táptalaj/Inokulum sűrűség</b>
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <b><i>Aeromonas</i> spp.</b>	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 quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* *Klebsiella pneumoniae* 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/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)):

1. „-“: Az érzékenységi vizsgálat elvégzése nem ajánlott. 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 kiemelő 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.

Ezeket az információkat az EUCAST szakértői szabályai tartalmazzák, melynek 2016. szeptember 27-től érvényes változata az EUCAST honlapjáról ([http://www.eucast.org/expert\\_rules](http://www.eucast.org/expert_rules)) elérhető.

A táblázatok az **EUCAST 2018. január 1-től érvényben lévő aerob baktériumok antibiotikum érzékenységi határértékeit (v8.0)** [1] tartalmazó ajánlása alapján, illetve a **2016. szeptember 27-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 legfontosabb újdonságok az EUCAST v8.0 verziószámú érzékenységi határérték táblázataiban:

- EUCAST ajánlás MIC érték leveshígítással történő meghatározásához
- *Enterobacteriaceae* (a taxonómiai változások miatt továbbiakban *Enterobacterales*-ként hivatkozik a csoportra az EUCAST) érzékenységi határértékei érvényesek a *Plesiomonas shigelloides*-re is (kivéve aminoglikozidok, melyekre természetes rezisztenciája miatt nem vizsgálendő, vagy rezisztensnek interpretálandó)
- Cefepim határérték módosítása *Enterobacterales* és *Pseudomonas spp.* esetében
- *Aeromonas spp.* korongdiffúziós és MIC határérték táblázatok
- Ceftarolin határérték módosítva *Staphylococcus aureus* esetében
- Makrolid határértékeket visszavonták *Haemophilus influenzae* esetében
- Fluorokinolon határértékek változása *Moraxella catarrhalis* esetében
- PK-PD határértékek használatának tisztázása
- Dozírozási táblázat felülvizsgálata

**A) Ajánlott antibiotikumok a nem vizeletből és nem enterális fertőzésből származó *Enterobacteriaceae* (*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)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ampicillin	10	≥14	-	<14	2. pont
Cefuroxim	30	≥19	-	<19	3. pont
Ertapenem	10	≥25	24-22	<22	11. pont
Ceftazidim	10	≥22	21-19	<19	7., 8., 9. pont
Amoxicillin/klavulánsav	20/10	≥19	-	<19	7., 9. pont
Ceftriaxon	30	≥25	24-22	<22	7., 8., 9. pont

A2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Piperacillin/tazobactam	30/6	≥20	19-17	<17	7., 9. pont
Aztreonam	30	≥24	23-21	<21	
Tigecyclin	15	≥18	17-15	<15	5. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥14	13-11	<11	
Cefepim	30	≥27	26-24	<24	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	
Ciprofloxacín	5	≥26	25-24	<24	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	5	≥20	19-17	<17	8., 9. pont
Cefoxitin	30	≥19	-	<19	AmpC-termelés szűrésére
Ceftolozan/ tazobactam	30-10	≥23	-	<23	17. pont
Ceftazidim/ avibactam	10-4	≥13	-	<13	17. pont

**B) Ajánlott antibiotikumok a vizeletből izolált *Enterobacteriaceae* (*Enterobacterales*) 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	≥19	-	<19	3. pont; <i>per os</i> - enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Ertapenem	10	≥25	24-22	<22	11. pont
Ceftazidim	10	≥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	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Ciprofloxacín	5	≥26	25-24	<24	13. pont
Fosfomicin	200	≥24	-	<24	18. pont
Trimetoprim- sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥14	13-11	<11	
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	100	≥11	-	<11	6. pont
Cefoxitin	30	≥19	-	<19	AmpC-termelés szűrésére
Cefalexin	30	≥14	-	<14	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Norfloxacin	10	≥22	21-19	<19	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 (17. pont).

*Enterobacteriaceae* (*Enterobacterales*) izolátumok esetében korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok MIC határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Colistin	≤2	-	>2	19. pont
Tigecyclin	≤1	2	>2	5. pont

Megjegyzések az *Enterobacteriaceae* (*Enterobacterales*) izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Az egyes *Enterobacteriaceae* fajok természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1" cikk 1. táblázata mutatja [2].
2. Ampicillin érzékenységet csak *E. coli* és *Proteus mirabilis* esetén szabad kiadni.
3. Nem húgyúti fertőzések esetében a cefuroxim érzékenysége 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 MIC meghatározás végzendő, kivéve a *Morganella*, *Proteus* és *Providencia* fajok, melyeknél vizsgálata nem ajánlott, vagy rezisztensnek interpretálandó..
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 ciprofloxacinnal, 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 a 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

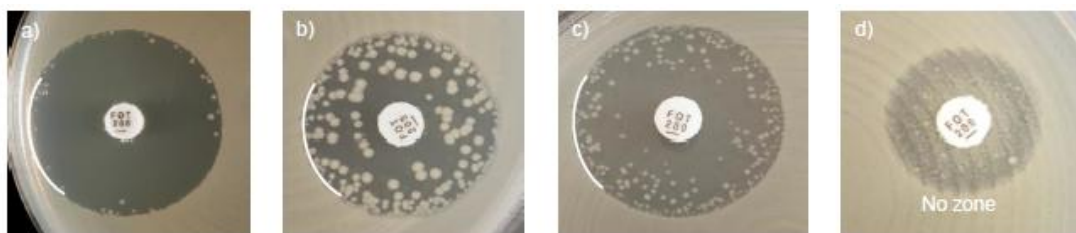
\*D szabály: A hazai ESBL és/vagy karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* törzsekkel végzett vizsgálatok alapján a tobramycinnel szemben rezisztens izolátumok hordozzák az *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr* gént. Ezért az „A” szabályt figyelembe véve a „D” szabállyal kerül kiegészítésre az EUCAST ajánlása [4-8].

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.

17. Széles-spektrumú  $\beta$ -laktamázokat (pl. ESBL-ek, szerzett AmpC-k, karbapenemázok) termelő izolátumoknál megfontolandó a vizsgálatuk.

18. Fosfomicin: A fosfomicin antibiotikum koronggal történt vizsgálat eredménye csak *E. coli* esetében adható ki. Más fajnál MIC meghatározást szükséges végezni. A eredménylapra ajánlott ráírni: „Fosfomicin: csak enyhe, alsó húgyúti infekció esetében ajánlott alkalmazni.” **Az alkalmazott korongnak a fosfomicin (200  $\mu$ g) mellett 50  $\mu$ g glükóz-6-foszfátot is tartalmaznia kell!**

A fosfomicin 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.

19. Colistin: a 2016. november 28-ai EUCAST álláspont alapján a korongdiffúziós és gradiens MIC tesztek nem alkalmasak a colistin érzékenység pontos meghatározására. A gradiens MIC tesztek elsősorban a 2 mg/L vagy afeletti MIC-t mérik alul, ami súlyos hibát okoz az értékelésnél. Ez nemcsak *Enterobacteriaceae*-nél (*E. coli*, *K. pneumoniae*), de *Acinetobacter* spp. és *Pseudomonas aeruginosa* esetében is igaz. Eddig a levehígítási 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]. A kereskedelmi forgalomban kapható, colistin érzékenység meghatározására szolgáló mikroleveshígítós tesztekéről az **1. mellékletben** olvasható egy rövid összefoglaló.

### 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)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Imipenem	10	≥20	19-17	<17	
Meropenem	10	≥24	23-18	<18	
Ciprofloxacin	5	≥26	-	<26	
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	≥21	-	<21	5. pont
Levofloxacin	10	≥22	-	<22	
Polymyxin B	300	Diagnosztikus			

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ceftolozan/tazobactam	30-10	≥24	-	<24	6. pont
Ceftazidim/ avibactam	10-4	≥17	-	<17	6. pont

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Colistin	≤ 2	-	> 2	7. pont

Megjegyzések a *Pseudomonas* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A *Pseudomonas* izolátumok természetes rezisztenciáját az " **EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1**" cikk 2. táblázata mutatja [2].
2. A 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 (2g x 3 iv) [1].
5. A cefepim határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak (2g x 3 iv) [1].
6. **Multirezisztens izolátum esetében a vizsgálata megfontolandó.**
7. **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] **A kereskedelmi forgalomban kapható, colistin érzékenység meghatározására szolgáló mikroleveshígítós tesztekéről az 1. mellékletben olvasható egy rövid összefoglaló.****
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 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	Mérsékelt	Rezisztens	
Imipenem	10	≥23	22-17	<17	
Meropenem	10	≥21	20-15	<15	
Ciprofloxacin	5	≥21	-	<21	
Amikacin	30	≥19	18-17	<17	4. pont
Tobramycin	10	≥17	-	<17	4. pont
Gentamicin	10	≥17	-	<17	4. pont

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

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

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, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1**" 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. 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] A kereskedelmi forgalomban kapható, colistin érzékenység meghatározására szolgáló mikroleveshígítós tesztekéről a **1. mellékletben** olvasható egy rövid összefoglaló.

4. 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	<b>R</b>
	É	R	É/M	É	R	<b>R</b>

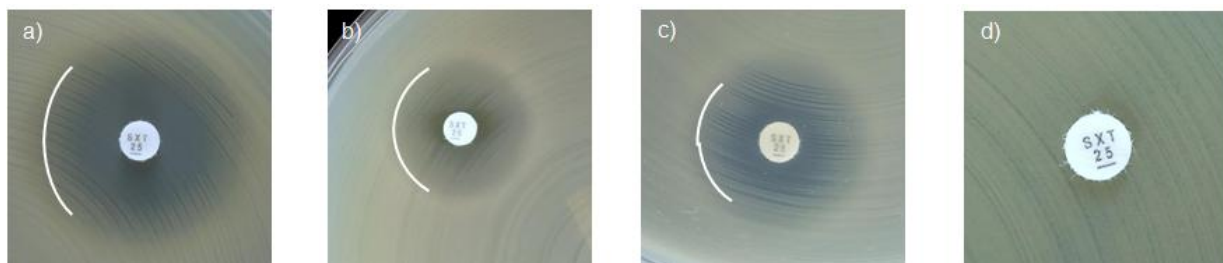
### E) Ajánlott antibiotikumok *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

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. [9]

3. A trimethoprim-sulfamethoxazol határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak [1].

**F) Ajánlott antibiotikumok *Staphylococcus* spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós 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> , koaguláz-negatív Staphylococcus ( <i>S. epidermidis</i> és <i>S. pseudintermedius</i> kivételével)	≥22	-	<22	2. pont
		<i>S. epidermidis</i>	≥25	-	<25	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	9. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	-	<22	9. pont
Tobramycin	10	<i>S. aureus</i>	≥18	-	<18	8. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	-	<22	8. pont
Amikacin	30	<i>S. aureus</i>	≥18	17-16	<16	10. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	21-19	<19	10. pont

F2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Norfloxacin	10	≥17	-	<17	11. pont
Tetracyclin	30	≥22	21-19	<19	19. pont
Tigecyclin	15	≥18	-	<18	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥17	16-14	<14	
Mupirocin	200	≥30	29-18	<18	15. 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	10		≥21	-	<21	
Ciprofloxacín	5	<i>S. aureus</i>	≥21	-	<21	12., 14. pont
		koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≥24	-	<24	
Moxifloxacín	5	<i>S. aureus</i>	≥25	-	<25	13. pont
		koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≥28	-	<28	
Quinupristin/dalfopristin	15		≥21	20-18	<18	7., 16. pont
Ceftarolin	5	<i>S.aureus</i>	≥20	-	<20	pneumonia
			≥20	19-17	<17	egyéb

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	20. pont
Penicillin ( <i>S. lugdunensis</i> )	1 U	≥26	-	<26	
<b>Vizelet minta esetében</b>					
Novobiocin	5	Diagnosztikus			17. pont
Nitrofurantoin ( <i>S. saprophyticus</i> )	100	≥13	-	<13	18. pont
Ampicillin ( <i>S. saprophyticus</i> )	2	≥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
	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 " **EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1**" 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 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 ( $\mu\text{g}$ )	Gátlási zóna (mm)	
		$\geq 25$	$< 25$
Cefoxitin	30	Érzékeny	Rezisztens

*S. pseudintermedius* esetében a cefoxitin nem elég érzékeny a *mecA* közvetítette  $\beta$ -laktám rezisztencia kimutatására, és ezért az oxacillin (1  $\mu\text{g}$ ) használata ajánlott:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma ( $\mu\text{g}$ )	Gátlási zóna (mm)	
		$\geq 20$	$< 20$
Oxacillin	1	Érzékeny	Rezisztens

*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. 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 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 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 légyszövet fertőzések rövid ideig tartó kezelésére, mivel a rezisztencia kialakulásával ilyenkor nem kell számolni.”

7. Ha az izolátum clindamycin rezisztens, akkor a quinupristin/dalfopristin érzékeny eredményhez megjegyzést kell fűzni: „A quinupristin/dalfopristin csökkent baktericid hatással rendelkezik.”

8. Ha az izolátum tobramycin rezisztens, akkor kanamycinnel és amikacinnal szemben is rezisztens.

9. Ha az izolátum gentamicin rezisztens, akkor minden aminoglikoziddal szemben rezisztens.

10. 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.

11. 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!**

12. Ha az izolátum ofloxacin/ciprofloxacin rezisztens, de levofloxacin/moxifloxacin érzékeny, akkor meg kell jegyezni, hogy a kinolon terápia során rezisztencia alakulhat ki.

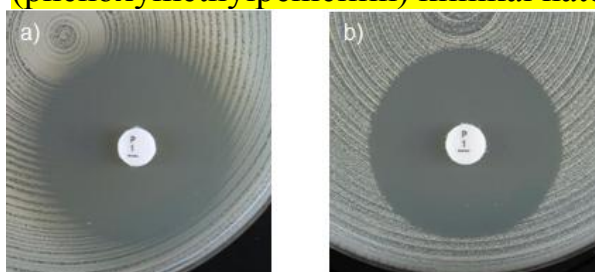
13. Ha az izolátum levofloxacin/moxifloxacin rezisztens, akkor minden fluorokinolonra rezisztens.

14. A ciprofloxacin határértékek magas dózisú terápiára (orális terápiában napi 2x750 mg, intravénás terápiában napi 3x400 mg) vonatkoznak [1].

15. Mupirocin: Az eredmény az ornyálkahártya dekolonizációjának sikerességére utal. Mérsékleten érzékeny izolátumoknál a mupirocin kezelés kezdetben sikeres lehet, de gyakori a rekolonizáció. Az érzékenységi határértékek a topikális antibiotikumokat tartalmazó táblázatban található (korongdiffúziós határértékek a táblázat lábjegyzetében) [1].

16. Quinupristin/dalfopristin: amennyiben az izolátum korong diffúzióval nem-érzékenynek bizonyul, az eredményt MIC meghatározással kell megerősíteni.

17. *Staphylococcus saprophyticus* törzsek természetes rezisztenciával rendelkeznek novobiocinnal szemben. (A korong körül nincs gátlási zóna.)
18. Nitrofurantoin határértékek csak *Staphylococcus saprophyticus*-ra vonatkoznak.
19. 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.
20. *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. **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 ( $\mu\text{g}$ )	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ampicillin	2	$\geq 10$	9-8	$< 8$	2., 3. pont
Imipenem	10	$\geq 21$	20-18	$< 18$	3. pont
Gentamicin	30			$< 8$	4. pont
Vancomycin	5	$\geq 12$	-	$< 12$	5. pont
Tigecyclin	15	$\geq 18$	17-15	$< 15$	
Linezolid	10	$\geq 19$	-	$< 19$	

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre vizeletből származó izolátumoknál:

G2. lemez

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

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Teicoplanin	30	≥16	-	<16	vancomycin rezisztens törzsnél ajánlott
Streptomycin	300			<14	4. pont
Quinupristin/dalfopristin	15	≥22	21-20	<20	7. pont

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

1. Az *Enterococcus* spp. izolátumok természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1" 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 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 µg) <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 µg) <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  $\geq 12$  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  $\geq 12$  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. 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

### H1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin	1 U	$\geq 18$	-	<18	1., 2. pont
Erythromycin	15	$\geq 21$	20-18	<18	4., 5. pont
Clindamycin	2	$\geq 17$	-	<17	5. pont
Norfloxacin	10	$\geq 12$	-	<12	6. pont
Tetracyclin	30	$\geq 23$	22-20	<20	7. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	$\geq 18$	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	≥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.
2. Az A, B, C és G csoportú *Streptococcus* izolátumok penicillin érzékenység esetén aminopenicillinekkal, cefalosporinokkal 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 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 ≥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.
9. *Streptococcus agalactiae* okozta enyhe alsó húgyúti fertőzés esetén.



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

11. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Oxacillin	1	≥20	-	<20	1. pont
Erythromycin	15	≥22	21-19	<19	3., 4. pont
Clindamycin	2	≥19	-	<19	4. pont
Norfloxacin	10	≥11	-	<11	5. pont
Tetracyclin	30	≥25	24-22	<22	7. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥18	17-15	<15	

Egyes esetekben MIC meghatározásra ajánlott antibiotikumok és azok határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin (meningitis)	≤0,064	-	>0,064	1. 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
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. 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 érzékenyek interpretálhatóak
<20 mm	Benzylopenicillin (meningitis), phenoxymethylpenicillin (minden indikáció)	Rezisztensnek interpretálandó
	Benzylopenicillin (nem meningitis)	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés
	Ampicillin, amoxicillin, ceftriaxon, cefotaxim	<b>Oxacillin gátlási zóna ≥8 mm:</b> Érzékenyek 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	$\geq 16$	-	$< 16$	5. pont
Moxifloxacin	5	$\geq 22$	-	$< 22$	5. pont

6. Az EUCAST táblázatban feltüntetett levofloxacin határértékek emelt dózisé (dózis: napi 1000 mg) terápiára érvényesek [1].
7. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
8. Pneumónia esetében a penicillin MIC határértékek dóziszfüggők (lásd [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](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*)

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 érzékenynek 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 érzékenynek. 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* 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	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.

**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)			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:

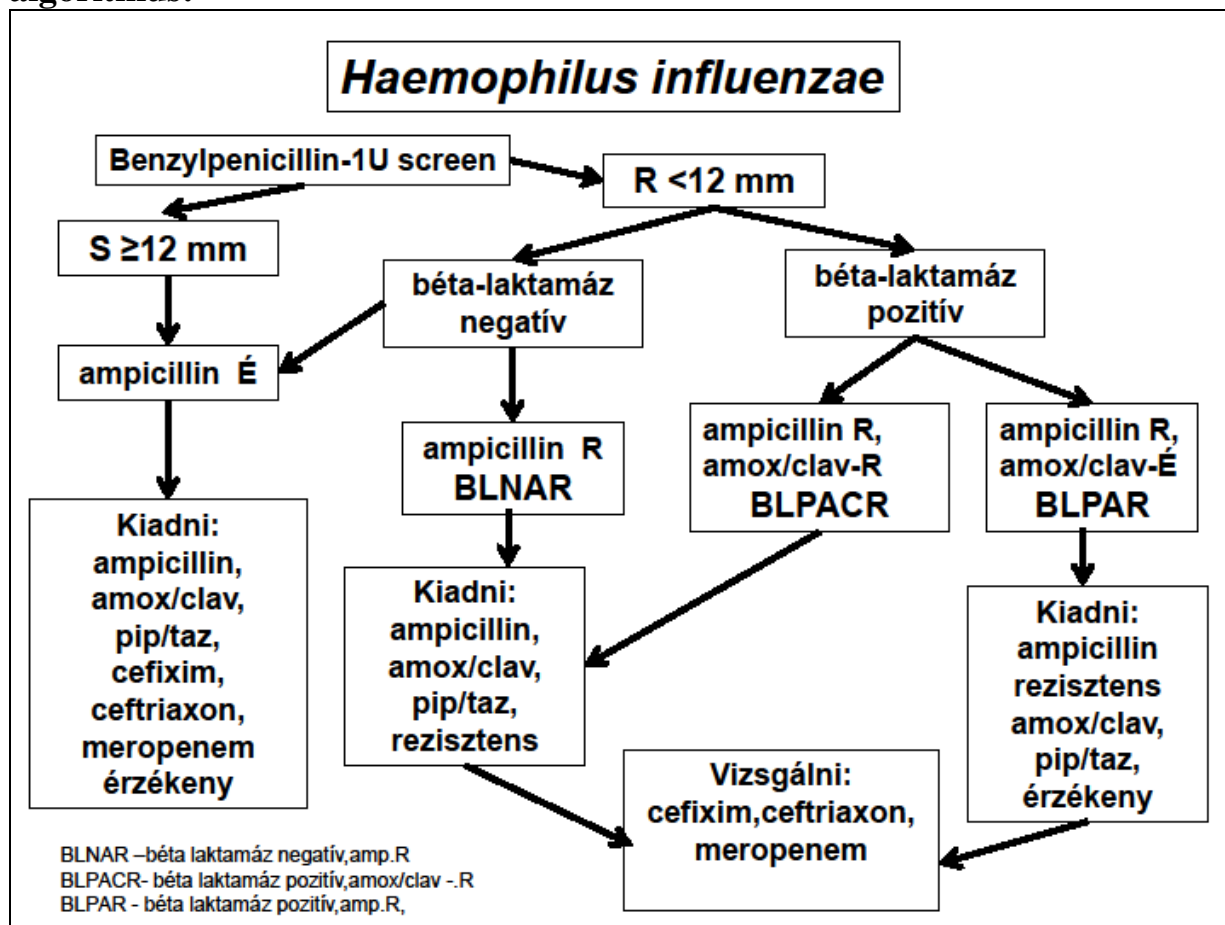
1. A *Haemophilus influenzae* izolátumok természetes rezisztenciáját az " **EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1**" cikk 3. táblázata mutatja [2].
2. A penicillin (1U) korong alkalmazható a β-laktám rezisztencia szűrésére, azonban nem alkalmas a β-laktámot termelő és nem termelő (BLNAR) izolátumok elkülönítésére. Az alábbi táblázat mutatja, mely esetekben kell β-laktámáz-tesztet illetve további vizsgálatokat végezni:

Penicillin (1U) korong zóna átmérő	β-laktámáz 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-laktámáz teszt negatív	Klinikailag választható β-laktámok iránti érzékenység meghatározása
	β-laktámáz teszt pozitív	Az izolátum rezisztens ampicillinnel és amoxicillinnel szemben Klinikailag választható további β-laktámok iránti érzékenység meghatározása

3. Az ampicillin korongdiffúziós határértékek csak β-laktámáz negatív izolátumokra vonatkoznak! Az ampicillinre érzékeny izolátumok érzékenynek tekintendők amoxicillinre, és piperacillinre is, mindhárom szer β-laktámáz 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 érzékenységének 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	≥30	-	<30	5. pont
Moxifloxacin	5	≥28	-	<28	5. pont

6. A tetracycline 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	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 antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós 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, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1" 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	Mérsékelt	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 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
Meropenem (meningitis)	≤0,25	-	>0,25	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 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	Mérsékelt	Rezisztens	
Ampicillin	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	Mérsékelt	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 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.



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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
			Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ciprofloxacín	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±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. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához**

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

- 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.
- 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	

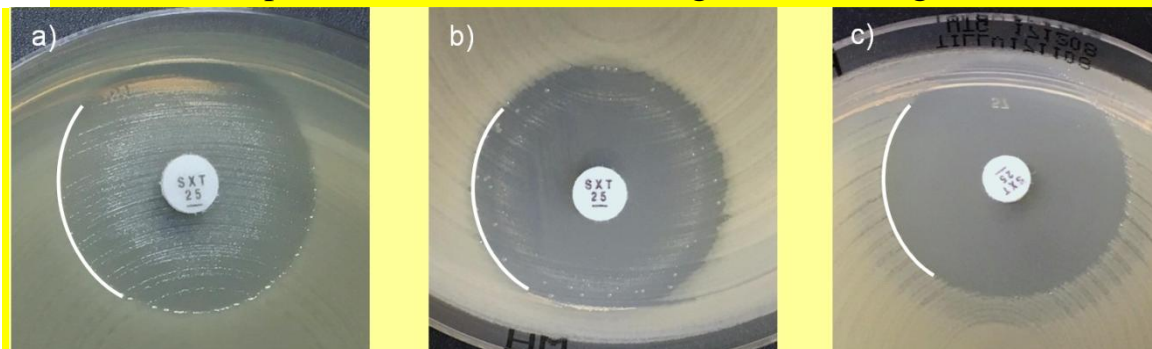
Megjegyzés: Az EUCAST aktuálisan érvényes ajánlásai alapján frissített gyakorlati útmutató a továbbiakban is a [www.oek.hu](http://www.oek.hu) oldalon az EUCAST menüpont alatt lesz érhető.

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ceftazidim	10	≥24	23-21	<21	
Cefepim	30	≥27	26-24	<24	
Ciprofloxacín	5	≥27	26-24	<24	
Levofloxacin	5	≥27	26-24	<24	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥19	18-16	<16	1. pont

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

- A trimethoprim-sulfamethoxazol korongdiffúziós vizsgálat kiértékelése:



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/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
2. EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1. ([http://www.eucast.org/expert\\_rules\\_and\\_intrinsic\\_resistance/](http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/))
3. Az EUCAST ajánlása a klinikai és/vagy epidemiológiai jelentőségű rezisztencia mechanizmusok és rezisztenciák kimutatására. Mikrobiológiai Körlevél. 2014; 1. 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  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005—the new ‘MRSA’s? 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*<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.
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- $\beta$ -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/](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](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.

## 1. melléklet

### Információk a kereskedelmi forgalomban kapható colistin levesthígítási tesztekéről

Az EUCAST 2016 júniusában jelentette meg figyelmeztetését arról, hogy a colistin érzékenységi vizsgálatnál nem ajánlott a gradiens MIC tesztek használata (illetve továbbra sem ajánlja a korongdiffúziós módszert). Azóta több kiegészítést is közreadott, melyekben egy reprezentatív törzskollekción különböző mérési módszerekkel végzett szisztematikus vizsgálat eredményeit mutatták be (erről a Mikrobiológiai Körlevél XVII. évf/1. számában ([www.oek.hu](http://www.oek.hu)) illetve az [www.eucast.org](http://www.eucast.org) oldalon lehet részletesebben olvasni). Az EUCAST legutóbb 2017. június 20-án frissítette a figyelemfelhívását.

Jelen írásban az EUCAST:Warnings! ([http://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/warnings](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings)) oldalon olvasható újdonságokat, illetve az OKI Multirezisztens aerob Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok Nemzeti Referencia Laboratóriumának (továbbiakban referencia laboratórium) és Dr. Kristóf Katalinnak (Semmelweis Egyetem, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Laboratórium) a colistin MIC mikroleves hígítási módszer rutin diagnosztikában való alkalmazásához kapcsolódó néhány meglátását foglaltuk össze.

Az EUCAST 75 izolátummal (*Escherichia coli* (n=14), *Klebsiella pneumoniae* (n=18), *Pseudomonas aeruginosa* (n=21), *Acinetobacter baumannii* (n=22)) végezte el a kereskedelmi forgalomban kapható colistin levesthígítási tesztek értékelését. Az izolátumok között voltak vad típusú és különböző colistin rezisztencia mechanizmussal rendelkező izolátumok is (pl. több mcr-1-pozitív *Enterobacteriaceae*). A „gold standard” mikroleves hígítási módszerrel a MIC érték megoszlása 0,25-128 mg/L volt.

#### **A mikroleves hígítási tesztekkel érintő eredmények összefoglalása és következtetések:**

- A minőségellenőrzési vizsgálatokat valamelyik érzékeny kontroll törzsszel (*E. coli* ATCC 25922 vagy *P. aeruginosa* ATCC 27853) és a colistin rezisztens *E. coli* NCTC 13846 (mcr-1 pozitív) törzsszel is el kell végezni. Az *E. coli* NCTC 13846 esetében a colistin MIC célérték 4 mg/L (2-8 mg/L MIC érték nagyon ritkán előfordulhat).
- Az összes bevizsgált kereskedelmi mikroleves hígítási teszt korrekt eredményt adott az érzékeny és nem-érzékeny izolátumok elkülönítésére, bár az EUCAST javasolna további fejlesztéseket egyes tesztekénél.

#### **Az EUCAST mikroleves hígítási tesztekkel kapott eredményei:**

**Esszenciális megegyezés (A kapott MIC érték maximum  $\pm 1$  hígításra van a referencia MIC értéktől):**

- Sensititre (Thermo Fisher Scientific): 96%
- MICRONAUT-S (Merlin Diagnostika): 96%
- MICRONAUT MIC-Strip (Merlin Diagnostika): 99%
- SensiTest (Liofilchem): 88%
- UMIC (Biocentric): 82%

**Major Error (érzékeny helyett rezisztens eredmény) – izolátumok száma a 75 vizsgáltból:**

- Sensititre (Thermo Fisher Scientific): 4
- MICRONAUT-S (Merlin Diagnostika): 6
- MICRONAUT MIC-Strip (Merlin Diagnostika): 5
- SensiTest (Liofilchem): 7
- UMIC (Biocentric): 3

**Very Major Error (rezisztens helyett érzékeny eredmény!) – izolátumok száma a 75 vizsgáltból:**

- Sensititre (Thermo Fisher Scientific): 0
- MICRONAUT-S (Merlin Diagnostika): 2
- MICRONAUT MIC-Strip (Merlin Diagnostika): 2
- SensiTest (Liofilchem): 1
- UMIC (Biocentric): 3

**Colistin mikrolevess hígítási módszer rutin diagnosztikai alkalmazásának lehetőségei**

2017 szeptemberében az OKI referencia laboratóriuma egy online kérdőíves felmérésben tájékozódott a hazai rutin diagnosztikában alkalmazott colistin érzékenységi vizsgálati módszerekről. A kérdőív célja volt a jelenlegi gyakorlat felmérése, illetve a mikrolevess hígítási módszer bevezetését és alkalmazását esetlegesen akadályozó tényezők felderítése.

A 24 válaszadó hazai klinikai mikrobiológiai laboratórium összesen 90255 *Enterobacteriaceae*, 18584 *Pseudomonas* spp. és 5322 *Acinetobacter* spp. izolátum antibiotikum érzékenységét vizsgálta 2016-ban. Ezen belül összesítve az *Enterobacteriaceae* izolátumok 8,6%-ának, *Pseudomonas* izolátumok 22%-ának és az *Acinetobacter* izolátumok 66%-ának vizsgálták a colistin érzékenységét. A leggyakoribb ok, amiért a colistin érzékenységet vizsgálták: az izolátum multirezisztens (91,7%) vagy karbapenem rezisztens (41,7%) volt, a klinikus vagy infektológus kérte (62,5%), illetve colistin terápia volt jelölve a kérdőlapon (41,7%). Habár minden laboratórium ismerte az EUCAST ajánlását a colistin érzékenységi vizsgálat tekintetében, csak 3 laboratórium jelezte, hogy az esetek többségében (>75%) házi készítésű vagy kereskedelmi levesthígítási tesztet használ. A módszer bevezetését akadályozó okok között a módszer időigényességét nevezték meg legtöbbször (nincs kapacitás 50%, időigényes 41,7%), valamint azt, hogy nem áll rendelkezésre minden hozzávaló (pl.

kontrolltörzs, MH-leves, colistin) (29%). A módszer költségességét, mint akadályt 3 laboratórium említette. Mindezek mellett a válaszadó laboratóriumok 83%-a pozitívan nyilatkozott arról, hogy bevezetné (vagy már jelenleg is alkalmazza) a mikrolevés hígítási módszert a colistin érzékenységi vizsgálatokra – amennyiben az általuk jelzett problémákra lehet megoldást találni.

A következőkben néhány felvetett problémát igyekszünk körbejárni, és lehetséges megoldást ajánlani:

**1. Minőség-ellenőrzés:** az online kérdőív alapján 3 laboratórium rendelkezik *E. coli* NCTC 13846 kontroll törzssel, ami ajánlott a colistin érzékenységi vizsgálatok minőségellenőrzéséhez (az érzékeny kontroll törzsek valamelyike mellett). Ez arra utal, hogy valószínűleg a törzs beszerzése nemzetközi törzsgyűjteményből igen drága.

Erre megoldást jelenthet, hogy az *E. coli* NCTC 13846 törzs beszerezhető az OKI Orvosi Baktériumok Magyar Nemzeti Gyűjteményéből (HNCMB) **HNCMB 33014** számon.

**2. Milyen mikrolevés hígítási módszereket lehet alkalmazni, és mi ezek előnye és hátránya a rutin diagnosztikában?**

- **Házi készítésű tesztek:**
  - Hozzávalók:
    - Colistinből **colistin-szulfát** használata javasolt, mert az injekció változatban lévő colistimetát nem alkalmas in vitro érzékenységi vizsgálatokhoz. (Ajánlott törzsoldat használata, amiből minden alkalommal munkaidőt kell hígítani. A törzsoldatot -70°C-on ajánlott tartani, de megengedhető -20°C-on való tartása is, míg a minőség-ellenőrzés során megfelelő eredményt kapunk.)
    - Az alkalmazott **mikrotiter lemez** egyszerű polisztirolból legyen, és lapos aljú változat használata ajánlott.
    - A vizsgálathoz **Mueller-Hinton II leves** használata ajánlott.
    - Amennyiben a laboratórium szükségesnek tartja, a referencia laboratóriumtól kérhető módszertani leírás a teszt kivitelezéséhez.
  - Előny és hátrány:
    - A módszer előnye, hogy jóval olcsóbb a kereskedelmi tesztekénél.
    - A módszer hátrányai:
      - Minden hígítási alkalommal ellenőrizni kell a teszt megfelelőségét, és ajánlott a mcr-1 pozitív kontroll törzs (*E. coli* NCTC 13846) illetve valamelyik érzékeny kontroll törzs (*E. coli* ATCC 25922 vagy *P. aeruginosa* ATCC 27853) vizsgálata is. Továbbá minden vizsgált izolátumnál ajánlott két párhuzamos vizsgálatot végezni, valamint sterilitási és növekedési próbát használni.

- A gradients MIC tesztekkel összevetve a kivitelezése időigényesebb.
- **Kereskedelmi tesztek:** Az OKI referencia laboratóriuma két kereskedelmi tesztet próbált ki és alkalmazott eddig (**MICRONAUT MIC-Strip (Merlin Diagnostika), SensiTest (Liofilchem)**). Ebben a leírásban nem cél a két teszt szakmai összehasonlítása, mivel ezt az EUCAST már elvégezte. Inkább szeretnénk a rutin diagnosztikában való alkalmazhatóságukról megosztani a meglátásainkat.
  - **Tesztek tartalma:**
    - **MICRONAUT MIC-Strip:** A kit a colistin hígítási gradienst beszárított formában tartalmazó tesztcsíkokat tartalmazza. Egy dobozban 40 teszt található, melyek egyedileg is felhasználhatóak. A teszt szobahőmérsékleten tárolható.
    - **SensiTest (Liofilchem):** A kit a colistin hígítási gradienst beszárított formában tartalmazó tesztet tartalmazza, valamint a teszt kivitelezéséhez szükséges **Mueller-Hinton II levest is**. Egy dobozban 16 vizsgálatra való teszt található 4x4 megosztásban (4 vizsgálatra való teszt van egy tesztlemezen).
  - **Minőség-ellenőrzés:** A kereskedelmi teszteknel is szükséges a minőség-ellenőrzés, azonban itt LOT számonként elegendő egyszer bevizsgálni mindkét (colistin érzékeny és rezisztens) kontroll törzsszel.
  - **A kereskedelmi tesztek ára:** A gradients MIC tesztek árával való összehasonlításhoz a hazai forgalmazóktól (Biomedica Kft, Frank Diagnosztika) kell árajánlatot kérni.
  - **Előnyök és hátrányok a kivitelezésben:**
    - **Előnyök:**
      - Tapasztalatunk alapján **a kereskedelmi mikroleveshígítási tesztek a gradients MIC tesztekhez hasonlóan gyorsan kivitelezhetők.**
      - **MICRONAUT MIC-Strip:** minden teszt egyedileg felhasználható.
      - **SensiTest:** a kitben biztosítva van a szükséges Mueller-Hinton II leves egyedileg kisserelve, 16 mintára elegendő mennyiségben.
    - **Hátrányok:**
      - **MICRONAUT MIC-Strip:** a Mueller-Hinton II levest külön kell beszerezni, és >10 ml felhasználása ajánlott egy-egy izolátum vizsgálatához
      - **SensiTest:** Jelenleg egy tesztlemezen 4 vizsgálatra való teszt található. A dobozban lévő 4 tesztlemez kettesével van csomagolva. Habár a tesztek külön-külön is felhasználhatóak egy tesztlemezen (akár 3 inkubálást is kibír beszárított állapotban egy teszt), a csomagolás felbontása után a tesztet egy héten belül fel kell használni. *Megjegyzés: az OKI*

*referencia laboratóriumában két különböző LOT számú kitnél is vizsgálták az inkubáció ismétlésének hatását az NCTC 13846 törzs esetében – 4 egymás utáni napon lett beoltva és inkubálva egy tesztlemez 1-1 tesztje. Mindegyik teszt megfelelő eredményt adott mindkét alkalommal.)*

**A Liofilchem tájékoztatása szerint a teszt csomagolását a közeljövőben megváltoztatják a következők szerint:**

- 2017 végétől a 4 tesztlemezt külön fogják csomagolni a dobozon belül (eddig 2-2 tesztlemez volt egybecsomagolva, így egy csomag felbontásával a 8 tesztet (4-4 teszt tesztlemezenként) egy héten belül kellett felhasználni).
- A közeljövőben a kit kialakítását úgy fogják változtatni, hogy a tesztek egyedileg is lehessen majd inkubálni.