



2013. XIII. évf. 1. szám

**Tartalom:**

***In memoriam* Prof. Dr. Berencsi György (1941-2013)**

Takács Mária

**Dr. Gacs Mária, a Mikrobiológiai Körlevél távozó szerkesztőjének  
elköszönő levele**

**Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati  
rendszerére való áttéréshez – Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok  
antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához –  
EUCAST v3.1 verzió alapján**

Tóth Ákos, Kristóf Katalin, Nikolova Radka, Konkoly Thege Marianne

**Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati  
rendszerére való áttéréshez – Útmutató az anaerob baktériumok  
antibiotikum érzékenységének meghatározásához**

Urbán Edit

**Antifungális szerek**

**Határértékek (breakpointok) a mért MIC (minimális gátló koncentráció) -  
értékek interpretálásához**

**EUCAST, verzió 5.0; 2013.01.09**

Nikolova Radka

**Bevezető „a várandósság előtti mikrobiológiai vizsgálatok jelentősége”  
sorozathoz**

Métneki Júlia, Vámos Magdolna

**A várandósság előtti mikrobiológiai vizsgálatok jelentősége**

**I. Virologiai vizsgálatok**

Csire Márta, Rigó Zita, Rusvai Erzsébet, Barcsay Erzsébet, Szomor Katalin,  
Takács Mária

*In memoriam*  
**Prof. Dr. Berencsi György**  
**(1941-2013)**



Dr. Berencsi György III Budapesten született, 1941-ben, orvosdinasztia tagjaként. Édesapja a közegészségügy területén dolgozott, édesanyja gyermekgyógyász és fogszakorvos volt. Orvos szüleitől „örökölte” a szakma szeretetét.

Berencsi György általános és középiskoláit Püspökladányban végezte, 1959-ben érettségizett. A Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett diplomát 1965-ben. Egyetemi tanulmányai alatt az Orvosi Biokémiai Intézetben volt tudományos diákkörös, ahol témavezetőjével RNS nukleotidsorrend vizsgálatokat végeztek.

A Hajdú-Bihar megyei KÖJÁL vírus laboratóriumában kezdett dolgozni, ahol megtanulta a klasszikus vírusdiagnosztika alapjait. 1968-ban került az Országos Közegészségügyi Intézet Vírus osztályára. Itt az influenza és enterovírus munkákban vett részt.

1973-ban ösztöndíjas tanulmányút keretében a Heidelbergi Német Rákkutató Központ Víruskutató osztályán polyomavírusokkal dolgozott.

Hazatérése után 1974 novemberétől a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézetében kezdett dolgozni, ahol adenovírus DNS modellen kezdte meg a génmanipuláció módszertani alapjainak a bevezetését. Tudományos együttműködést folytatott magyar és külföldi állatorvosokkal is.

1988-ban elnyerte az Országos Közegészségügyi Intézet Vírusosztályának vezetői posztját. Itt a vezetői munka mellett főleg az Enterovírus laboratóriumában tevékenykedett, az Enterovírus Nemzeti Referencia Laboratórium vezetője volt. 2006-ban ment nyugdíjba, de utána sokáig bejárt még az intézetbe.

Három nyelven beszélt folyékonyan, angolul, oroszul és németül. Több egyetemen is tartott kurzusokat, az oktatás a lételeme volt. Mindig igyekezett hallgatóságát lekötni, érdekes előadásokat tartani. Oktatói munkásságára jellemző, hogy az ELTE-n habilitált, a Semmelweis Egyetemen egyetemi magántanári, a Szent István Egyetemen címzetes egyetemi tanári címet érdemelt ki. De az egész ország ismeri, mert nem csak a szűk szakmát, a mikrobiológusokat tanította, hanem a képernyőn és az újságokon keresztül a nem szakemberek számára is érthetően magyarázta el a virológia rejtelmét. Több könyvet is írt és szerkesztett, illetve lektorált.

Aktív szerepet játszott a Magyar Mikrobiológiai Társaság életében, 1988-93-ig a társaság főtitkára, majd ezután 10 évig a Virologiai szekció elnöke volt. Az MMT Manninger emlékérmét 1994-ben kapta meg. Munkásságát még sok kitüntetéssel ismerték el: a Pro Sanitate emlékérem 2001, a Fodor József Emlékelem, 2003, Népegészségügyért Emlékplakett 2003, 2005-ben pedig megkapta a Magyar Köztársaság Arany Érdemkeresztjét. Társadalmi elismertségét jelzi, hogy a XIII. kerület díszpolgárának választotta.

Akár mennyire elfoglalt is volt, minden szakmai és magánjellegű problémát felvállalt és megpróbált megoldani. Közeli munkatársai jól ismerik egyik kedvenc köszönését: Jó gyereknevelést! Átérezte a gyereknevelés problémáit, hisz neki is négy gyermeke és hét unokája született.

Dr. Berencsi György csaknem 50 évet töltött az orvosi mikrobiológiai pályán. Sokféle vírussal kapcsolatban számtalan eredményt ért el, és azt rangos folyóiratokban publikálta. Munkáira több száz hivatkozás érkezett a világ minden tájáról. Nemzetközi elismerést kapott Magyarország poliovírus-mentesítésében vállalt szerepéért. Ő volt a motorja a Phare projektnek, amelynek keretében felépült az ország régen várt IV-es szintű biztonsági laboratóriuma.

Egyértelmű, hogy Dr. Berencsi György szakmai tevékenysége meghatározó szerepet játszott a magyarországi virológia alakulásában. Szinte haláláig dolgozott, utolsó cikkének kefélynyomatát már munkatársai javították.

Emlékét tisztelettel és szeretettel megőrizzük, munkáját tanítványai és munkatársai továbbviszik.

Dr. Takács Mária  
OEK, Virologiai Főosztály  
főosztályvezető

A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2013. április 25-én tartott közgyűlésén elhangzott megemlékezés.

## Dr. Gacs Mária, a Mikrobiológiai Körlevél távozó szerkesztőjének elköszönő levele

Dr. Lányi Béla szellemében és az ő Módszertani levelei példájára 2001. év elején Dr. Füzi Miklóssal összeállítottuk a Mikrobiológiai körlevél első számát azzal a céllal, hogy folyamatosan, aktuálisan mindig a legfontosabb szakmai kérdésekről tájékoztassuk a kollegákat, olvasóinkat.

Az elmúlt 12 év alatt a Mikrobiológiai Körlevél (továbbiakban MK) számos változáson ment át, de a cél nem változott. A közölt cikkek a legújabb szakmai ismeretek mellett a gyakorlat számára elérhetővé kívánták tenni, az OEK Bakteriológia osztályain és a Fág és molekuláris tipizálási osztályán kipróbált és bevezetett legújabb fenotípusos és molekuláris eljárásokat, így emelve a hazai bakteriológiai tevékenység szakmai színvonalát.

A legelső írás „*A Neisseria meningitidis* diagnosztika aktuális kérdései” című cikk volt, mivel a C szerocsoportú *Neisseria meningitidis* infekciók számának hirtelen emelkedése 1999-ben aktuálissá tette a laboratóriumokban a *N. meningitidis* diagnosztika felfrissítését.

Kezdetben a közölt írások elsősorban a bakteriológiai surveillance adatok értékelésével, s az ebből lesűrhető tanulságok elemzésével foglalkoztak. A körvizsgálatok értékelése során, és a 2001. év márciusától induló bakteriológiai surveillance adataiból nyilvánvalóvá vált, hogy legjelentősebb problémát az antibiotikum érzékenység vizsgálatokor elkövetett hibák okozzák, így tudatosult, hogy elsősorban az antibiotikum érzékenység vizsgálatokat kell korrektebbé és egységesebbé tenni, s ezzel kapcsolatban kell az elméleti ismereteket is elmélyíteni. Az MK 2001. évi 3. számában „**A javasolt antibiotikum sorok kórokozónként**” című cikkünkben minden kórokozó csoport esetében kitértünk, s mellékletben közöltük a legfontosabb antibiotikumok esetében az NCCLS ajánlását, amelynek alkalmazása még közel sem vált általánossá. A 2001. év során a beérkező bakteriológiai surveillance adatokból az is kiderült – ami már a korábbi évek szokásos éves jelentéseiben is megfigyelhető volt –, hogy a *S. pneumoniae* penicillin rezisztenciájára vonatkozó adatok irrealiálisak (30% körül). Nyilvánvaló volt, hogy metodikai problémák okozzák a rezisztens törzsek magas %-os arányát. A penicillin Etest használata még nagyon esetleges volt, így rezisztens és mérsékelt érzékeny törzsek elkülönítése nem történhetett meg. Már az MK 2001/3 számban a „**Fontosabb aerob kórokozó baktériumok antibiotikum érzékenységének vizsgálata**” című összeállításban részletesen ismertetésre került a *S. pneumoniae* penicillin érzékenységének helyes meghatározása, egyértelmű metodikai ajánlásokkal.

MK 2002/1 számban „**Megjegyzések az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok végzéséhez**” című írás újra kiemeli a vizsgálat helyes kivitelezésének fontosságát.

Az idézett kezdeti írások témái illusztrálják, milyen fontosnak látta a szerkesztőség a nemzetközileg is elfogadott helyes gyakorlat, az egységes metodika általánossá tételét, a surveillance adatok megbízhatósága, s nem mellékesen a bakteriológiai eredmény korrektsége az antibiotikum terápia eredményességének növelése érdekében.

A klinikai és enterális bakteriológia és molekuláris tipizáló eljárások mellett, hamarosan helyt kaptak a körlevelekben mikológiai, és parazitológiai témájú írások is. A továbbiakban, a 2005. évi 3. számban teljes egészében virológiai témájú cikkek kerültek közlésre. Ettől kezdve a Mikrobiológiai körlevél valóban átfogta az orvosi mikrobiológia egész területét.

Az Intézet vezetőségének támogatásával Zala Judit közreműködésével 2003. év végétől negyedévenként új formában, nyomdai kivitelben jelentek meg az MK számai. Kezdetben egy külső nyomda közreműködésével, majd anyagi kiadások csökkentése érdekében 2005-től az OTH házi nyomdájában kerültek kivitelezésre.

Az MK 2006. évi 4. számától a nyomdai költségeket a mikrobiológiai laboratóriumokkal kapcsolatban lévő Kft-k hirdetések megjelentetése fejében támogatták. A körlevél a legtöbb támogatást a Frank Diagnosztika Kft-től és BioMérieux Hungaria Kft-től kapta.

Szerkesztőség hivatalosan 2008. év 2. felében alakult meg, Dr. Visontai Ildikó vezetésével, és az alábbi kollegák együttműködésével.

Alapító szerkesztők: Dr. Füzi Miklós (Ph.D.), Dr. Gacs Mária

Szerkesztő: Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő: Dr. Visontai Ildikó

Operatív szerkesztő: Tirczka Tamás, Tóth Ákos

2009-től a körlevél az OEK honlapjára is felkerült, s így Tóth Ákos kollegánk közreműködésével a korábbi évek számai, tartalmi is könnyen, korszerű módon is hozzáférhetőek lettek.

A Mikrobiológiai Körlevél X. évfolyama 1. számában Szerkesztőségi levélben foglalmaztuk meg további céljainkat és terveinket.

Elsődleges célunk továbbra is a mikrobiológia legújabb eredményeinek, az új szakmai ismereteknek és eljárásoknak széleskörű hazai elterjesztése, s ezzel a mikrobiológiai laboratóriumokban folyó szakmai munka támogatása. A Mikrobiológiai Körlevél fejlesztése, a szakmai hitelesség növelése érdekében a továbbiakban külső neves szakemberek észrevételeinek figyelembevételével kívánjuk a kiadvány színvonalát emelni. Így, mind a klinikai, mind a járványügyi mikrobiológiai tevékenység szempontjából jelentősebbnek vélt összeállítások esetében, felkérünk kiváló hazai szakembereket, hogy prereviewer-ként véleményezzék írásainkat.

Ezt a törekvést célozza egy **Szakmai Tanácsadó Testület** létrehozása. A testület tagjainak széleskörű tudása és szakmánk iránti elkötelezettsége a megjelentetésre szánt cikkek bírálatával, jelentősen növelni fogja kiadványaink színvonalát. Az elsőként felkért Prof. Dr. Ludwig Endre és Dr. Böröcz Karolina véleményezte Damjanova Ivelina és munkatársai „ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae* epidémiás klón IV megjelenése több kórház felnőtt és csecsemő osztályán” című kéziratát.

Nagyon hasznosnak bizonyult a szerzők számára ez a gyakorlat, lényeges lenne folytatni a továbbiakban is. Ugyancsak terveztük a színvonal emelésére a közlemények elején a cikkek összefoglalóját magyar és angol nyelven megjelentetni, ez növelhetné a kiadvány ismertségét, lehetővé tenné idézetségét és formailag is újítást jelentene.

Engedjék meg, hogy néhány sorban most személyesen is elköszönhessek.

Szerencsésnek mondhatom magam, hogy 50 évig, a munkám egyben a hobbim is volt, szívvel lélekkel végeztem mindig, ugyanúgy, ahogy az utóbbi 12 évben a Mikrobiológiai Körlevél Szerkesztését is.

Engedjék meg, hogy most amikor elköszönök, hadd utaljak a Lányi doktor halálának évfordulója alkalmával leírtakra: „hinnünk kell abban, hogy munkája nem volt hiábavaló. Mindig lesznek, mert kell, hogy legyenek Lányi dr-ok, akik tovább viszik szellemiségét, s kell, hogy ma is legyenek olyan fiatalok, akiknek odaadó, önzetlen tevékenysége a hazai orvosi mikrobiológia fejlődését és széleskörű, magas szintű művelését szolgálja.” Úgy hagyom el a pályát, hogy hiszek ebben, s kívánom, hogy minél többen legyenek az ilyen fiatalok.

Szeretném őszinte szívvel megköszönni mindazoknak a segítségét, akik a Mikrobiológiai Körlevél szerkesztésében aktívan közreműködtek, különösen két közvetlen munkatársamnak Dr. Tirczka Tamásnak és Dr. Tóth Ákosnak.

Kívánok a megújuló Szerkesztőségnek további sikeres, eredményes munkát, és sok érdeklődő, tudásra szomjas olvasót.

## Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati rendszerére való áttéréshez – Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v3.1 verzió alapján

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

2013. évi frissített verziót összeállította: Tóth Ákos<sup>1</sup>, Kristóf Katalin<sup>2</sup>, Nikolova Radka<sup>3</sup>, Konkoly Thege Marianne<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Országos Epidemiológiai Központ, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, <sup>3</sup>Egyesített Szent István és Szent László kórház

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>	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* NCTC 8468
- *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619
- *Campylobacter jejuni* ATCC 33560



## 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 leleten közölt 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 baktérium szuszpenzió készítése nem szelektív, antimikróbás szert nem tartalmazó táptalajon kinőtt telepekből történjen (pl. MRSA, ESBL chromagarról nem lehet közvetlenül antibiotikum érzékenységi vizsgálatot végezni). Azonban csak differenciáló táptalajról (pl. Uriselect) készíthető szuszpenzió.
2. Baktérium szuszpenzió készítése: 0,5 McFarland sűrűségű, 0,85%-os fiziológiás sóoldatban (az EUCAST nem ajánlja az előtenyésztést!).
3. „15-15-15 perces szabály” betartása!
4. Az EUCAST 16-20 órás inkubálást ír elő [megfelelő hőmérsékleten (35±1 °C) és atmoszférában].  
(*Campylobacter jejuni* és *C. coli* esetében: 24 órás inkubáció, 41±1 °C, mikroaerofil környezet.)

Az antibiotikum érzékenység 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 2013. február 11-től érvényben lévő aerob baktériumok antibiotikum érzékenységi határértékeit (v3.1)** tartalmazó ajánlása alapján, illetve a **2011. október 29-én érvénybe lépett EUCAST szakértői ajánlás** alapján készültek. **Antibiotikum tartalmú korongok CLSI-től eltérő hatóanyagtartalma:**

Általános változások:

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

Egyes baktériumcsoportokra érvényes változások:

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

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

([http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/))

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	≥17	-	<17	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	≥27	26-24	<24	
Tigecyclin	15	≥18	17-15	<15	5. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥16	15-13	<13	
Cefepim	30	≥24	23-21	<21	7., 9. pont
Polymyxin B	300	diagnosztikus			15. pont

A3. lemez

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

További ajánlott antibiotikumok:

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

**B) Ajánlott antibiotikumok a vizeletből izolált *Enterobacteriaceae* 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	≥17	-	<17	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	
Ciprofloxacin	5	≥22	21-19	<19	13. pont
Norfloxacin	10	≥22	21-19	<19	
Trimethoprim- sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥16	15-13	<13	
Polymyxin B	300	diagnosztikus			15. pont
Gentamicin	10	≥17	16-14	<14	

További ajánlott antibiotikumok:

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

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

1. Az egyes *Enterobacteriaceae* fajok természetes rezisztenciáját a Leclercq R. és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 1. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
2. Ampicillin érzékenységet csak *E. coli* és *Proteus mirabilis* esetén szabad kiadni.
3. 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.
5. A tigecyclin antibiotikum koronggal történt vizsgálat eredménye csak *E. coli* esetében adható ki. Egyéb *Enterobacteriaceae* családba tartozó fajoknál (kivéve: *Morganella*, *Proteus*, *Providencia* fajok, melyeknél vizsgálata nem ajánlott, vagy rezisztensnek interpretálandó) MIC meghatározás végzendő.
6. Nitrofurantoin vizsgálati eredmény csak enyhe, alsó húgyúti infekció és csak *E. coli* esetében adható ki.

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. EUCAST által javasolt kombinációs antibiotikum: kinolonok. 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 érzékenyek megfelelő gátlási zóna látható, akkor ezt az érzékeny eredményt csak alsó húgyúti infekció esetében adjuk ki érzékenynek, egyébként a szereket rezisztensnek vagy piperacillin/tazobactam esetében mérsékelten érzékenynek interpretáljuk.
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 korong használata ajánlott. (Lásd a karbapenemáz- kimutatásával foglalkozó ajánlást a Mikrobiológiai Körlevél XI. évf. 3-4. számában).
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 ciprofloxacinra, akkor a többi fluorokinolonnal szemben is rezisztensnek kell kiadni. ***Salmonella* spp. esetében a fluorokinolon érzékenységet ciprofloxacin MIC érték meghatározással kell vizsgálni.** Ha a *Salmonella* spp. ciprofloxacin MIC értéke  $>0.064$  mg/L, akkor minden fluorokinolonnal szemben rezisztensnek kell interpretálni. [Megjegyzés: jelenleg a székletmintából izolált *Salmonella* spp. izolátumok fluorokinolon érzékenységét is csak MIC érték meghatározással lehet vizsgálni. Az EUCAST a közeljövőben tervezi nalidixsav alapú szűrőmódszer publikálását (információ személyes konzultáció alapján)].

## 14. 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
<b>ESBL és/vagy karbapenemáz termelő izolátumok</b>						
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. (Referenciák: Damjanova I et al. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 978-985.; Kristof K et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1303-1305.; Juhasz E et al. Int J Med Microbiol 2012; 302: 257-260.; Damjanova I. et al. P1683, 22<sup>nd</sup> ECCMID, 2012)

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

**C) Ajánlott antibiotikumok a *Pseudomonas* spp. 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	5. pont
Meropenem	10	≥24	23-18	<18	
Ciprofloxacin	5	≥25	24-22	<22	
Amikacin	30	≥18	17-15	<15	7. pont
Tobramycin	10	≥16	-	<16	7. pont
Gentamicin	10	≥15	-	<15	7. pont

## C2. lemez

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

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

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

**Megjegyzések a Pseudomonas izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:**

1. A pseudomonas izolátumok természetes rezisztenciáját a Leclercq R. és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 2. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
2. Piperacillin/tazobactam határértékek magas dózisu terapiára vonatkoznak (4x4g piperacillin).
3. A piperacillin/tazobactam MIC meghatározáshoz a tazobactam koncentrációnak 4mg/L kell lennie.
4. A cefepim határértékek nagy dózisu terapiára vonatkoznak (3x2g).
5. Az imipenem határértékek nagy dózisu terapiára vonatkoznak (4x1g).
6. Multirezisztens izolátum esetében a colistin MIC meghatározása ajánlott.
7. 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 **Összeállítás 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	
Ciprofloxacín	5	≥21	-	<21	
Amikacin	30	≥18	17-15	<15	4. pont
Tobramycín	10	≥17	-	<17	4. pont
Gentamicin	10	≥17	-	<17	4. pont

D2. lemez

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

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

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

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

1. Az acinetobacterek természetes rezisztenciáját a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 2. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
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. 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>

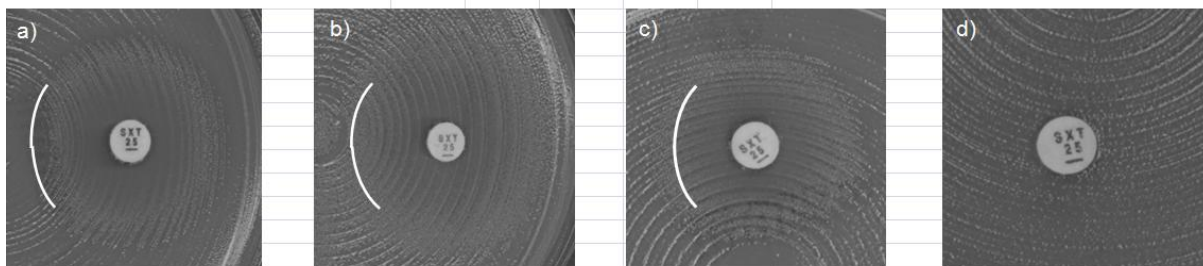
### E) Ajánlott antibiotikumok *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

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.

### 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.

## 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
		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	
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	21-19	<19	

#### 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	$\geq 17$	16-14	<14	
Mupirocin	200	$\geq 30$	29-18	<18	16. pont
Rifampicin	5	$\geq 26$	25-23	<23	

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

F3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma ( $\mu\text{g}$ )	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Fusidinsav	10	$\geq 24$	-	<24	
Linezolid	<b>10</b>	$\geq 19$	-	<19	
Ciprofloxacin	5	$\geq 20$	-	<20	13., 15. pont
Moxifloxacin	5	$\geq 24$	23-21	<21	14. pont
Quinupristin/dalfopristin	15	$\geq 21$	20-18	<18	8., 17. pont

Vizelet minta esetében javasolható kiegészítő antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma ( $\mu\text{g}$ )	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Novobiocin	5	Diagnosztikus			18. pont
Nitrofurantoin ( <i>S. saprophyticus</i> )	<b>100</b>	$\geq 13$	-	<13	19. pont
Ampicillin ( <i>S. saprophyticus</i> )	<b>2</b>	$\geq 15$	-	<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, Staphylococcus	≤4	-	>4	3. pont
Teicoplanin	<i>S. aureus</i>	≤2	-	>2	3. pont
	coag. neg, Staphylococcus	≤4	-	>4	3. pont

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

1. A *Staphylococcus* sp. izolátumok természetes rezisztenciáját a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 4. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
2. A cefoxitin érzékenység vizsgálata az oxacillin rezisztencia megállapítására szolgál, ezért a cefoxitin rezisztens izolátumokat MRSA-nak (illetve methicillin-rezisztens *Staphylococcus* spp.-nek) kell tekinteni és valamennyi β-laktám származékra rezisztensnek kell kiadni (kivéve az MRSA ellen is használható cefalosporinokkal szemben: pl. ceftarolin). **Ajánlott 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 klinikai 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 (lásd 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 (lásd 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:
    - i. clindamycin-t rezisztensnek kell interpretálni  
VAGY
    - ii. clindamycin érzékeny eredményhez megjegyzést kell hozzáfűzni: „Clindamycin terápia sikertelen lehet. Súlyos fertőzés esetében a clindamycin terápia nem ajánlott”
8. HA 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 érzékenységet meghatározására a kanamycin korong lenne a legalkalmasabb, erre vonatkozóan azonban még nem rendelkezünk EUCAST határértékekkel.
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 dózisu terapiára vonatkoznak.
16. Mupirocin: az eredmény a nasalis dekolonizáció sikerességére utal. Mérsékelt 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.

**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	2	≥10	9-8	<8	2., 3. pont
Imipenem	10	≥21	20-18	<18	3. pont
Gentamicin	30			<8	4. pont
Streptomycin	300			<19	4. pont
Vancomycin	5	≥12	-	<12	5. pont
Nitrofurantoin	100	≥15	-	<15	6. pont

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:

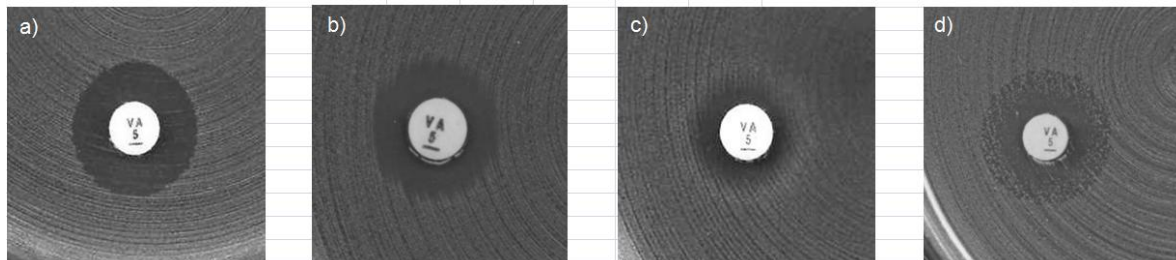
G2. lemez

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

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

1. Az *Enterococcus* spp. izolátumok természetes rezisztenciáját a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 4. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).

2. Az ampicillin érzékenységi vizsgálat alapján 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 – magas szintű 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) <19 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 érzékenységet csak vizeletminta esetében kell vizsgálni. Nitrofurantoin határértékek csak *E. faecalis*-ra vonatkoznak!
  7. Quinupristin/dalfopristin határértékek csak *E. faecium*-ra vonatkoznak!



## H) Ajánlott antibiotikumok A, B, C és G csoportú streptococcus izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenysége 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 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.
  - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.
  - b. HA a D-teszt eredménye pozitív, AKKOR:
    - i. clindamycin-t rezisztensnek kell interpretálni

VAGY

- ii. clindamycin érzékeny eredményhez megjegyzést kell hozzáfűzni: „A clindamycin terápia sikertelen lehet. Súlyos fertőzés esetében a clindamycin terápia nem ajánlott”.
6. Ha a norfloxacin (10 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!**
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.

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

11. 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	$\geq 23$	22-20	$< 20$	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)	$\leq 0,064$	-	$> 0,064$	1. 2. pont
Penicillin	$\leq 0,064$	0,125-2	$> 2$	1. pont
Penicillin (pneumónia, dózis: 4x2 ME*)	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$	1., 8. pont
Penicillin (pneumónia, dózis: 4x4 ME vagy 6x 2 ME)	$\leq 1$	2	$> 2$	1., 8. pont
Penicillin (pneumónia, dózis: 6x4 ME)	$\leq 2$	-	$> 2$	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

\*ME: millió egység

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

1. Az oxacillin (1 µg) **≥20 mm** esetében az izolátum kiadhatók érzékenyek penicillinre, ampicillinre, amoxicillinre, piperacillinre, illetve ezen szerek β-laktamáz gátlóval kombinált változataira, valamint cefotaximra, cefpodoximra, ceftriaxonra, cefuroximra, és a karbapenem származékokra. HA az **oxacillin (1 µg) gátlási zóna <20 mm-nél, akkor penicillin 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	Penicillin	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés
	Ampicillin/amoxicillin, ceftriaxon	<b>Oxacillin gátlási zóna ≥8 mm:</b> Érzékenyek interpretálható. <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.
  - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.

- b. HA a D-teszt eredménye pozitív, AKKOR:
- i. clindamycin-t rezisztensnek kell interpretálni  
VAGY
  - ii. clindamycin érzékeny eredményhez megjegyzést kell hozzáfűzni: „A clindamycin terápia sikertelen lehet. Súlyos fertőzés esetében a clindamycin terápia nem ajánlott.”
5. Ha a norfloxacin (10 µg) gátlási zónája  $\geq 12$  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 dózisú terápiára érvényesek.
7. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
8. Pneumónia esetében a penicillin MIC határértékek dóziszfüggők (lásd [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](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 érzékenynek kell tekinteni.
2. Karbapenemmel szemben rezisztens törzset eddig még nem írtak le. HA a penicillin (1U) korongdiffúziós vizsgálat eredménye érzékeny, AKKOR a karbapenemek kiadhatóak 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.
4. A clindamycin *in vitro* érzékenynek mutatkozó, de D-teszt pozitív izolátumok esetében:
  - i. a clindamycin-t rezisztensnek kell interpretálni  
VAGY
  - ii. a clindamycin érzékeny eredményhez megjegyzést kell hozzáfűzni: „A clindamycin terápia sikertelen lehet. Súlyos fertőzés esetében a clindamycin terápia nem ajánlott.”
5. **Endocarditis esetében a penicillin érzékenységet MIC érték meghatározással kell vizsgálni!** 2006-ban az Egészségügyi Minisztérium infektív endocarditis esetében alkalmazandó szakmai protokollja alapján (eredeti érvényesség ideje 2008. 12. 31., amit 2013. 12. 31-ig hosszabbítottak meg) a következő MIC határértékek ajánlottak az érzékenység vizsgálatához:

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

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

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

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

K1. lemez

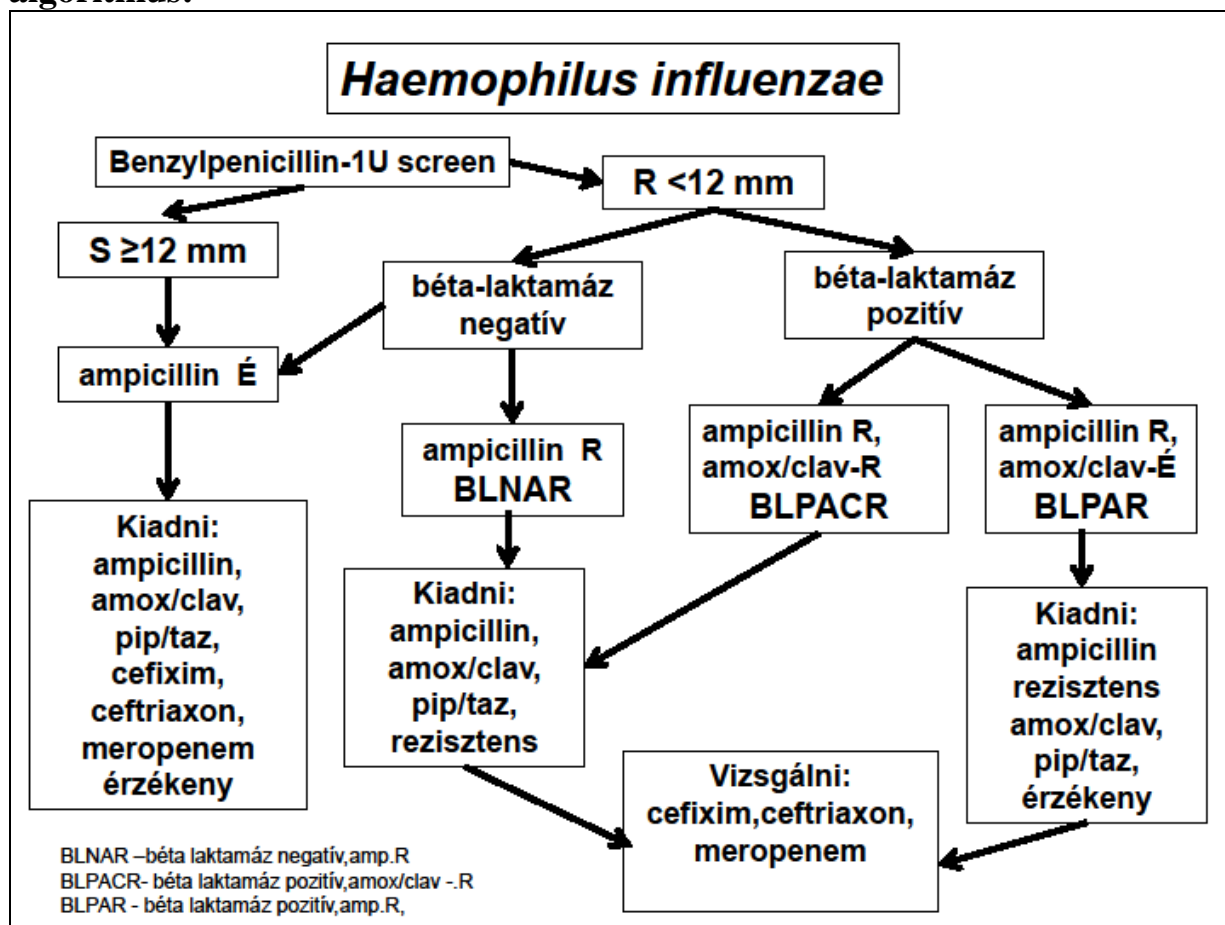
Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin	1U	≥12	-	-	2. pont
Ampicillin	2	≥16	-	<16	3. pont
Amoxicillin/clavulansav	2/1	≥15	-	<15	
Nalidixsav	30	≥23	-	<23	5. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥23	22-20	<20	
Tetracyclin	30	≥25	24-22	<22	6. pont

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

1. A *Haemophilus influenzae* izolátumok természetes rezisztenciáját a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 3. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf> )
2. 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 határértékekkel érzékenyek kiadható
<12 mm	<b>β-laktamáz teszt negatív</b>	klínikailag választható β-laktámok iránti érzékenység meghatározása
	<b>β-laktamáz teszt pozitív</b>	az izolátum rezisztens ampicillinnel és amoxicillinnel szemben klínikailag választható további β-laktámok iránti érzékenység meghatározása

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



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

**HA 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

4. Meningitis kezelésére a karbapenemek közül csak a meropenem alkalmas. Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges (a nem meningitisből származó törzsekre vonatkozó határértékek eltérőek!).

**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

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!**

6.

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

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. A makrolid típusú szerek klinikai hatása nem bizonyított, ezért vizsgálatuk nem ajánlott.



## 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	1.2523.75	≥18	17-15	<15	
Nalidixsav	30	≥23	-	<23	4. pont
Tetracyclin	30	≥28	27-25	<25	5. pont
Erythromycin	15	≥23	22-20	<20	

### További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:

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 a Leclercq R és mtsai (2011) **EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing (Clin Microbiol Infect)** cikk 3. táblázata mutatja (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x/pdf>).
2. A törzsek túlnyomó többsége β-laktamáz termelő, ezért az enzim termelés vizsgálata nem szükséges. *M. chatarrhalis* 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	≥23	-	<23	5. pont
Moxifloxacin	5	≥23	-	<23	5. pont

4. 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
Ciprofloxacin	≤0,032	0,064	>0,064	2. pont
Rifampicin	≤0,25	-	>0,25	2. pont

### Megjegyzések a *Neisseria meningitidis* izolátumok antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

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

### N) 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	1.2523.75	≥29	-	<29	

### O) 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	1.2523.75	≥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!**

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ciprofloxacín	5	≥27	-	<27	1. pont
Levofloxacín	5	≥27	-	<27	1. pont

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.

**P) 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	
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).

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 elérhető.

## **Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati rendszerére való áttéréshez – Útmutató az anaerob baktériumok antibiotikum érzékenységének meghatározásához**

Összeállította: Urbán Edit

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet

Egészen az elmúlt évtizedekig az anaerob baktériumok terápiája nem jelentett gondot, azonban egyre több közlemény számol be az anaerob baktériumok fokozódó rezisztenciájáról a különböző anti-anaerob szerekkel szemben, változás észlelnek a béta-laktám antibiotikumokkal, a tetracyclinekkel, a kinolonokkal és a clindamycinnel szembeni rezisztencia adatokban. A különböző országok anaerob referencia laboratóriumai beszámolnak a megjelenő új rezisztencia génekről, pld. a carbapenem-rezisztenciáért felelős *cfiA* gént hordozó klinikai izolátumok egyre növekvő számáról, illetve metronidazol rezisztens törzsekről. Olyan, egyes eleve antibiotikumokkal szemben rezisztens anaerob baktériumokról, mint a *Bilophila wadsworthia* vagy *Bacteroides gracilis*, bizonyították, hogy igen fontos patogenitási szerepük lehet egyes vegyes fertőzésekben. A különböző helyi és multicentrikus rezisztencia felmérések adatai azt mutatják, hogy földrajzi területenként, országonként, de még egyes országokon belül is változnak az anaerob baktériumok rezisztencia viszonyai, melyet elsősorban az egyes antibiotikumok alkalmazási gyakoriságával magyaráznak.

Az anaerob baktériumok antibiotikum érzékenységének meghatározása sok esetben nehézkes, a hosszas inkubálási idő, a megfelelő inokulum készítés nehézsége, az anaerobiózis nem megfelelő volta, stb. miatt. Vannak olyan kevésbé súlyos (nem akut életveszélyes), klinikai helyzetek (polimikrobiális, kevert fertőzések: diabeteses láb szindróma, Bakteriális Vaginosis, orális infekciók), amikor elegendő terápiás javaslatot adni a klinikus felé: az adott infekcióban jelenlévő anaerob kórokozók ellen az irodalmi adatok alapján egy lehetséges terápiás választást nyújtunk a kezelőorvosnak. Súlyos, életet veszélyeztető infekciókban kötelező az antibiotikum érzékenység vizsgálat elvégzése:

Az anaerob izolátum MIC érték meghatározása szükséges:

- Haemokultúrából származó izolátum
- Steril testtájról származó izolátum
- Súlyos, életet veszélyeztető infekciók esetén
- „High risk” betegek

- Ha a betegnél alkalmazott antibiotikum terápia nem hatásos
- Amikor hosszas antibiotikum terápiára van szükség:
  - nem drainálható tályogok
  - krónikus osteomyelitis
  - tüdő infekciók
  - anaerob baktériumok által okozott krónikus infekciók esetén.

Az antibiotikum érzékenység megfelelő interpretációjához természetesen a vizsgált izolátum megfelelő identifikálása szükséges. Az interpretálásnál, hasonlóan az aerob izolátumokhoz, itt is figyelembe kell venni a természetes rezisztenciákat, a ritka, különleges rezisztenciákat, illetve a szerzett rezisztencia mechanizmusok alapján készült interpretációs szabályokat. A megelőző évig Magyarországon a rutin klinikai mikrobiológiai laboratóriumok az amerikai CLSI alapján végezték az antibiotikum érzékenységi vizsgálatokat. Célunk az egységes európai értékelés az EUCAST bevezetése, követése az anaerob baktériumok érzékenységi vizsgálatait során is. A jelenlegi, legfrissebb verzió (EUCAST v 3.1., 2013. február 11.) sem igazán tartalmaz még részletes útmutatót az anaerob baktériumok érzékenységi vizsgálatairól, még folyik a különböző munkacsoportok által az alkalmazandó módszerek, táptalajok, inkubációs körülmények tesztelése, kipróbálása. A legfrissebb EUCAST verzióban is csak MIC breakpoint értékek vannak még megadva. Jelenleg kísérletek folynak a korongdiffúziós módszer alkalmazására, validálására, kizárólag a „gyorsan növvő” anaerob speciestek (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*) esetében. A legfontosabb különbség a CLSI és az EUCAST között az, hogy a CLSI-ben különböző breakpointok vannak a különböző módszerekre (agardilúció-agarhígítás) függetlenül az adott baktérium speciestől „one fits all”, míg az EUCAST-ban a Gram pozitív anaerob baktériumokra, a Gram negatív anaerob baktériumokra és a *Clostridium difficile*-re vannak kidolgozva breakpoint ajánlások, módszertől függetlenül.

**Az adott baktériumcsoport esetében vizsgálható antibiotikumok körét mindig az aktuális EUCAST ajánlás tartalmazza!**

1. táblázat: Fontosabb különbségek a CLSI és az EUCAST között az anaerob baktériumoknál:

	<b>EUCAST Version 3.1. 2013.02.11.</b>	<b>CLSI M11-A7 2007</b>
<b>Módszer</b>	Kidolgozás folyamatban... A korongdiffúziós módszer kidolgozása folyamatban. Egy MIC-módszer alkalmazható.	agar dilúció (leves hígítás)
<b>Táptalaj</b>	Új táptalaj Kipróbálása folyamatban. Ha kereskedelmi forgalomban lévő MIC meghatározást használunk, a gyártó előírásait kell figyelembe venni.	Brucella alapú-lizált véres agar [hemin (5 µg/ml), vitamin K <sub>1</sub> (1 mg/ml), 5% lizált birkavér] Wilkins-Chalgren
<b>Inokulum készítés</b>	Ha kereskedelmi forgalomban lévő MIC meghatározást használunk, a gyártó előírásait kell figyelembe venni.	48-órás szintenyészet: steril Brucella broth, 0,5 McFarland
<b>Inokulum sűrűség</b>	Ha kereskedelmi forgalomban lévő MIC meghatározást használunk, a gyártó előírásait kell figyelembe venni.	10 <sup>5</sup> CFU/spot
<b>Inkubálás</b>	Ha kereskedelmi forgalomban lévő MIC meghatározást használunk, a gyártó előírásait kell figyelembe venni.	37° C, anaerob körülmények
<b>Leolvasás</b>	Ha kereskedelmi forgalomban lévő MIC meghatározást használunk, a gyártó előírásait kell figyelembe venni.	48 óra múlva
		“MICs were defined as the lowest concentration of antimicrobial resulting in a marked change in the appearance of growth as compared with the control plate”

	<b>EUCAST Version 3.1. 2013.02.11.</b>	<b>CLSI M11-A7 2007</b>
<b>Kontroll törzsek</b>	Kidolgozás folyamatban...	<i>B. fragilis</i> ATCC 25285
		<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741
		<i>C. difficile</i> ATCC 700057
		<i>E. lenta</i> ATCC 43055
<b>MIC breakpointok</b>	Gram + anaerobok (kivéve <i>C. difficile</i> ) Gram - anaerobok <i>C. difficile</i>	Agardilúció Mikro leves hígítás

2. táblázat: A breakpointok összehasonlítása: CLSI M11-A7 és EUCAST v. 3.1 anaerob baktériumok esetén

<b>Antibiotikumok</b>	<b>MIC breakpointok µg/ml</b>		
	<b>EUCAST v. 3.1. 2013.02.11.</b>		<b>CLSI M11-A7</b>
	<b>Gram-pozitívok (kivéve: <i>C. difficile</i>)</b>	<b>Gram-negatívok</b>	
Benzylpenicillin	≤0,25/>0,5	≤0,25/>0,5	≤0,5/≥2
Ampicillin	≤4/>8	<0,5/>2	≤0,5/≥2
Ampi/sulbactam	≤4/>8	≤4/>8	≤8/≥32
Amoxicillin	≤4/>8	<0,5/>2	-
Amoxi/clav	≤4/>8	≤4/>8	≤4/≥16
Piperacillin	≤8/>16	≤16/>16	≤32/≥128
Pip/tazobactam	≤8/>16	≤8/>16	≤32/≥128
Ticarcillin	≤8/>16	≤16/>16	≤32/≥128
Ticarcillin/clav	≤8/>16	≤8/>16	≤32/≥128
Cefoxitin	-	NA*	≤16/≥64
Doripenem	≤1/>1	≤1/>1	-
Imipenem	≤2/>8	≤2/>8	≤4/≥16
Ertapenem	≤1/>1	≤1/>1	≤4/≥16
Meropenem	≤2/>8	≤2/>8	≤4/≥16
Vancomycin	≤2/>2	-	-
Erythromycin	IE*	-	-
Clindamycin	≤4/>4	≤4/>4	≤2/≥8



Antibiotikumok	MIC breakpoitok µg/ml		
	EUCAST v. 3.1. 2013.02.11.		CLSI M11-A7
	Gram-pozitívok (kivéve: <i>C. difficile</i> )	Gram - negatívok	
Metronidazol	≤4/>4	≤4/>4	≤8/≥32
Moxifloxacin	IE*	IE*	≤2/≥8
Chloramphenicol	≤4/>4	≤8/>8	≤8/≥32
Tetracyclin	Kifejezett klinikai hatása van kevert intraabdominális anaerob infekciókban, de nincs egyezés a MIC értékek, Pk/Pd adatok és a klinikai végkifejlet között. Jelenleg még nincsenek breakpointok.	≤4/≥16	
Tigecyclin		≤4/≥16	

### 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

## Antifungális szerek

### Határértékek (breakpointok) a mért MIC (minimális gátló koncentráció) - értékek interpretálásához

#### EUCAST, verzió 5.0; 2013.01.09

Összeállította: Nikolova Radka

Egyesített Szent István és Szent László kórház

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 határértékeket (breakpoints), amelyek segítik a gombák MIC vizsgálatának az interpretálását. Ezek a határértékek nagyszámú farmakokinetikai adat, epidemiológiai cut-off érték és klinikai tapasztalatokról szóló adatok feldolgozásának az eredményei.

### CANDIDA spp.

<b>EUCAST standardizált mikrodilúciós módszer (referens módszer E.Def 7.2 2012)</b>	
<b>alkalmazható</b>	<b>sarjadzó gombák</b>
<b>inoculum</b>	<b>0.5-2.5x10<sup>5</sup> CFU/ml</b>
<b>táptalaj</b>	<b>RPMI 1640 -2%glukoz,MOPS puffer</b>
<b>inkubálás</b>	<b>18-24 óra, 35°C</b>
<b>leolvasás</b>	<b>spektrofotométerrel, AmphotericinB – teljes gátlás; más szerek esetében – 50% gátlás</b>
<b>minőségi kontroll törzsek</b>	<b><i>C.parapsilosis</i> ATCC 22019 <i>C.krusei</i> ATCC 6258 <i>C.albicans</i> F 8555 <i>C.krusei</i> CL3403</b>

Kontroll törzsek MIC mg/L értékei

**EUCAST definitive document EDef7.1:Method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for yeasts CMI 2008;14:398-405**

	<i>C.krusei</i> ATCC6258	<i>C.parapsilosis</i> ATCC 22019	<i>C.albicans</i> F 8555	<i>C.krusei</i> CL3403
AmphotericinB	0,12- 1,0	0,12- 1,0	0,06-0,5	0,25-1,0
flucytosin	1,0-4,0	0,12-0,5	0,06-0,25	2,0-8,0
fluconazol	16,0-64,0	0,5-2,0	32,0-128,0	16,0-64,0
itraconazol	0,03-0,12	0,03-0,12	0,25-1,0	0,12-0,5
voriconazol	0,03-0,25	0,015-0,06	0,5-2,0	0,12-0,5
posaconazol	0,015-0,06	0,015-0,06	0,12-0,5	0,06-0,25
anidulafungin	NA	NA	NA	NA
caspofungin	NA	NA	NA	NA
micafungin	NA	NA	NA	NA

Az EUCAST referencia módszer egyezése a kereskedelmi forgalomban található kitekkel (Etest, Sensititre -Yeast One, Vitek) nagyobb, mint 95%.

(J. L. Rodriguez-Tudella; 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; JCM may2010 p.1782-1786)

**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	EEST/ EUCAST	EEST/ CLSI24H	EEST/ 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%
<b>TOTAL</b>	<b>97.9%</b>	<b>97.8%</b>	<b>97.3%</b>	<b>96.8%</b>	<b>96.1%</b>	<b>95.5%</b>	<b>96.6%</b>	<b>96.1%</b>	<b>95.5%</b>

### **Amphotericin B**

*C.albicans, C.glabrata, C.krusei, C.parapsilosis, C.tropicalis*  $\text{É} \leq 1; \text{R} > 1$   
*C.guilliermondii* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É,R) nélkül.  
 Species független breakpoint – nincs

### **Anidulafungin**

*C.albicans*  $\text{É} \leq 0,03; \text{R} > 0,03$   
*C.glabrata, C.krusei, C.tropicalis*  $\text{É} \leq 0,06; \text{R} > 0,06$   
*C.parapsilosis* – nem vizsgálható, természetes rezisztencia  
*C.guilliermondii* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É,R) nélkül.  
 Species független breakpoint – nincs

### **Caspofungin**

*C.albicans, C.glabrata, C.krusei, C.tropicalis* - az európai laboratóriumokban mért MIC értékek szignifikánsan különböznek egymástól. A rezisztencia vizsgálat elégtelen reprodukálhatósága miatt egyelőre nincsenek elfogadott breakpointok.  
*C.parapsilosis* – nem vizsgálható, természetes rezisztencia  
*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.  
 Species független breakpoint – nincs

### **Micafungin**

*C.albicans, C.glabrata, C.krusei, C.tropicalis* - breakpointok előkészítés alatt  
*C.parapsilosis* – nem vizsgálható, természetes rezisztencia  
*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.  
 Species független breakpoint – előkészítés alatt

### Fluconazol

*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*  $\text{É} \leq 2$ ;  $\text{M } 2-4$ ;  $\text{R} > 4$

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

*C.krusei* - nem vizsgálható, természetes rezisztencia

*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.

Species független breakpoint -  $\text{É} \leq 2$ ;  $\text{M } 2-4$ ;  $\text{R} > 4$

### Itraconazol

Breakpointok előkészítés alatt.

### Posaconazol

*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*  $\text{É} \leq 0,06$ ;  $\text{R} > 0,06$

*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 specieknél az ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékek magasabbak, mint a *C.albicans*-nál mért ECOFF értékek.

Species független breakpoint –nincs

### Voriconazol

*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*  $\text{É} \leq 0,12$ ;  $\text{R} > 0,12$

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.

*C.glabrata*, *C.krusei* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É,R) nélkül.

*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.

Species független breakpoint –nincs

## ASPERGILLUS SPP.

EUCAST standardizált mikrodilúciós módszer (referens módszer E.Def 9.1)	
alkalmazható	<i>Aspergillus</i> spp.
inoculum	$1 \times 10^5 - 2,5 \times 10^5$ CFU/ml
táptalaj	RPMI 1640 -2%glukoz,MOPS puffer
inkubálás	48 óra, 35°C
leolvasás	vizuális
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

### Amphotericin B

*A.fumigatus*, *A.niger*

É ≤1; R>2

*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.

*A.nidulans* – egyelőre nincs elegendő adat az ECOFF értékek megállapításához.

*A.terreus* – nem vizsgálható, természetes rezisztencia.

Species független breakpoint –nincs

### Echinocandin csoport tagjai (caspofungin, micafungin, anidulafungin)

*A.fumigatus*, *A.niger*, *A.flavus*, *A.nidulans*, *A.terreus* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É,R) nélkül.

### Fluconazol

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

### Itraconazol

*A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.nidulans*, *A.terreus*  $\text{É} \leq 1$ ;  $\text{R} > 2$

*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.

Species független breakpoint –nincs

### Posaconazol

*A.fumigatus*, *A.terreus*  $\text{É} \leq 0,12$ ;  $\text{M } 0,12-0,25$ ;  $\text{R} > 0,25$

Posaconazol szintmérés szükséges. A szükséges szérumszint: prophylaxis esetén:  $>0,7\text{mg/L}$ ; terápiás adagolás esetén:  $>1\text{mg/L}$

*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 speciesek ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékei magasabbak, mint az *A.fumigatus*-nál mért ECOFF értékek.

Species független breakpoint –nincs

### Voriconazol

*A.fumigatus*  $\text{É} \leq 1$ ;  $\text{M } 1-2$ ;  $\text{R} > 2$

*A.nidulans* - nincs elegendő bizonyíték az antifungális szer terápiás hatékonyságáról. A mért MIC érték kiadható ezzel a megjegyzéssel, minősítés (É,R) nélkül.

*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 speciesek ECOFF (epidemiológiai cut-off) értékei magasabbak, mint az *A.fumigatus*-nál mért ECOFF értékek.

Species független breakpoint –nincs

Voriconazol szintmérés szükséges kezelés alatt.

## Bevezető „a várandósság előtti mikrobiológiai vizsgálatok jelentősége” sorozathoz

Métneki Júlia, humángenetikus és Vámos Magdolna, epidemiológus

Szinte minden terhesség alatt kimutatható valamilyen betegség, lázas állapot, vírusfertőzés, mégis – szerencsére – a várandósok többsége, 95%-a egészséges gyermeket hoz a világra. Ennek ellenére, óriási a félelem a kismamák között, hogy betegségük káros hatással lesz a magzatra. Ezt az aggodalmat az orvosok tanácsstalansága is fokozhatja. Sok várandós több helyen is megfordul és nagymértékben eltérő orvosi véleményekről számol be, ami megnehezíti a terhesség kimenetelével kapcsolatos döntésüket. Emiatt sokan nem örömként, hanem a pszichés stressz miatt félelemmel telve élik meg az „áldott állapotot”. Ennek kedvezőtlen, esetenként a terhesség vártnál korábbi megszakadásához vezető hatása igazoltnak tekinthető.

Hozzájárul még a fenti problémához a szülészek körében érezhető, néha túlzottan „defenzív” magatartás. Ez részben abból ered, hogy az 1961-ben észlelt Contergan katasztrófa félelmének hatása még ma is kísért. Másrészt egy-egy eset, vagy klinikai kazuistikák jelentőségét eltúlozva minden terhesség alatti hatásnak komoly veszélyt tulajdonítanak. A genetikai tanácsadás tapasztalatai szerint gyakran előfordul, hogy ha a várandós gondozást végző szakemberek nem tudják valamelyik betegségről, hogy ártalmas-e a magzatra vagy sem, akkor inkább a terhesség megszakítását javasolják, mert nem kívánnak felelősséget vállalni a kimenetelt illetően. Emiatt még ma is nagyszámú kívánt terhességet szakítanak meg súlyos magzati ártalom téves feltételezése miatt.

Az indokolatlanul megszakított terhesség az orvosra nézve semmilyen következménnyel nem jár, de ha valamilyen rendellenességgel születik a magzat<sup>1</sup>, akkor kellemetlen helyzetbe kerülhet, annak ellenére, hogy a specifikus veszélyeztetettséget – helyesen – elhanyagolhatóan ítélte.

Ugyanakkor a külső fertőzések kockázatát nem szabad bagatellizálni sem. Napjainkban már több tudományos kutatás is alátámasztotta a valóban bizonyított teratogén tényezőket. A terhesség alatti exogén (mikrobiális, fizikai, kémiai, maternalis) hatások közül a várandósok jelentős hányadában a *vírusfertőzések esetleges teratogenitása*<sup>2</sup> miatt merül fel aggodalom.

<sup>1</sup> 3-5% közüli általános kockázattal mindig számolni kell

<sup>2</sup> magzatkárosító hatása



Bár a vélt vagy valódi teratogének érvényesülésének igazolása sokszor problematikus, ami nehezíti az objektív értékelést, de nem lehetetlen feladat. Éppen ezért minden lehetőséget igénybe kell venni a feltételezett konkrét teratogén hatás érvényesülésének, milyenségének és időpontjának tisztázására. Így például a korszerű ultrahangvizsgálat lehetőséget kínál a strukturális fejlődési rendellenességek felismerésére. Ezért érdemes ennek révén is a teratogén kockázat megerősítésére vagy kizárására törekedni, mivel az utóbbi esetben a magzat élete megmenthető.

**Az OEK Virologiai Főosztályának tájékoztatója átfogó, részletes és szakszerű elméleti és gyakorlati útmutatót nyújt a várandósság előtti mikrobiológiai vizsgálatok jelentőségéről és a szükséges teendőkről, amelyek segítik a társszakmák szakmai felkészültségét és hozzájárulnak a várandósság kimenetelének megítélésével kapcsolatos megalapozott döntéshez.**

A VRONY<sup>3</sup> populációs adatbázisa alapján létrehozott u.n. Kóroki Monitor Eset-Kontrol kérdőíves vizsgálat értékelése, amely 1980-2002. között 29.992 veleszületett fejlődési rendellenességgel született eset és 52.599 illesztett kontrol adatait foglalta magában, az alábbi alapvető megfigyeléseket mutatta a terhesség alatti fertőző betegségek és a congenitalis anomáliák (CA-k)<sup>4</sup> összefüggése között:

1. Néhány terhesség alatti anyai vírusfertőzés nem jelenti a CA-k magas kockázatát.
2. A II. és III. terhességi hónapban előforduló rubeola vírusfertőzés jellegzetes CA-szindrómát idézhet elő, míg a varicella-vírus, a CMV és az első trimeszter után bekövetkezett rubeola vírus-fertőzés jellegzetes magzati betegség-együttest okozhat.
3. A **magas láz** indirekt teratogén hatása a magas lázzal járó vírus-fertőzésekben fordulhat elő.
4. Néhány CA esetén nem várt magas kockázatot találtak a nem specifikus vírus-infekción átesett nők terhességeiben. Ezért nagyon fontos feladat azonosítani ezeket az ágenseket, hogy megértsük, mely vírusok, hogyan idézhetik elő a CA-kat.
5. A teljes hazai populáción alapuló Eset-kontrol Surveillance nagyon hasznos a vírus-fertőzésekkel összefüggő CA-k értékelésére, de nem alkalmas a magzati betegségek hosszú távú következményeinek és a funkcionális zavarok detektálására.

<sup>3</sup> Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

<sup>4</sup> congenitalis anomália, a továbbiakban CA-val jelölt

6. A mikrobiális ágensekre visszavezethető koraszületések aránya emelkedett értéket mutatott.
7. A rubeola vírus által okozott CA-tünetegyüttes, valamint a magzati varicella kialakulása vaccinációval megelőzhető, míg a magas lázzal összefüggő fertőző anyai betegségek indirekt teratogén hatása lázcsillapító gyógyszerekkel csökkenthető.

Elengedhetetlenül fontos, hogy a hazai szakemberek tisztában legyenek a mikrobiális fertőzések valós kockázatával és ennek alapján adjanak konkrét tanácsot. Bizonytalan esetekben feltétlenül érdemes kikérni a teratológiai kérdésekben jártas genetikai tanácsadók véleményét és elengedhetetlen az együttműködés a vírus-diagnosztikával foglalkozó szakemberekkel is. Fontos annak ellenőrzése, hogy a várandós megértette és elfogadta a kapott tanácsot, vagy elengedhetetlen a terhesség kimenetelének ellenőrzése is.

#### Felhasznált irodalom

1. Czeizel E., Métneki J.: A teratogén hatásokkal kapcsolatos tanácsadás értékelése. Magyar Nőorvosok Lapja. 1981. 44. 101-108.
2. Czeizel E., Métneki J.: A terhesek pszichés iatrogén ártalma (A teratogén hatások hibás megítélése). Orvosi hetilap. 1983. 124. 30. szám. 1811-1815.
3. E. Czeizel, J. Métneki: Evaluation of counselling for pregnant women exposed to potentially hazardous environmental factors. Acta Paediatrica Hungarica, 1985. 26 (3) pp. 175-185.
4. Nándor Ács, Ferenc Bánhid, Andrew E. Czeizel: Congenital Abnormalities and Preterm Birth Related to Maternal Illnesses During Pregnancy. Springer Science + Business Media B.V. 2010.
5. Timmermann G, Kondér B, Gidai J, Czeizel E.: Lehetőség a magzati teratogén kockázat konkretizálására: hat terhes isotretinoinkezelésének értékelése. Lege Artis Medicinae, 2010. 20(3): 513-517.

#### Utóirat

A terhesség alatti vírusfertőzések esetleges teratogén hatásainak értékelésére jó lehetőséget nyújt a genetikai tanácsadókhoz ilyen problémával fordulók nyomon követése. A tanácsadást követő 6-9. hónapban ugyanis már lemérhető a tanács helyessége és ennek ismerete fontos a további munka hatékonyságának értékelése szempontjából. Ez volt a célja annak a retrospektív felmérésnek, amelyre a nyolcvanas évek elején került sor az OKI Humángenetikai laboratóriumának részeként működő Genetikai Tanácsadó (vezető: Dr. Czeizel Endre) eseteinek értékelése során. Az eredmények publikálása egyben lehetőséget nyújtott a hazai szakemberek tájékoztatására a korábban kevésbé tanulmányozott kérdést illetően.

A felmérés tapasztalataiból itt csak a *vírusfertőzésekkel kapcsolatos eredményeket* ismertetjük, ezek közül is a megtartásra javasolt terhességekből született gyermekek esetleges veleszületett rendellenességeit emeljük ki. (A javaslatunk ellenére megtartott terhességek közül egy magzat a terhesség 8-10. hetében - rubeola vírus antitest seroconversio, tehát bizonyított anyai fertőzés után - spontán elvetéldött.)

1973-1980 között 238 várandós kereste fel a Dr. Czeizel Endre orvos-genetikus által vezetett genetikai tanácsadást feltételezett mikrobiális teratogén hatás miatt, az esetek több mint fele (65,7%) rubeolavírus fertőzés gyanújával. Csak a terhesség alatt szerológiailag igazolt rubeolafertőzés és manifesztálódott varicella esetében tartottuk indokoltnak a terhesség megszakítás javallatát. Egy-egy szerológiailag igazolt mumpsz és CMV fertőzés esetén inkább más tényezők (maternalis, szociális tényezők) miatt került sor a terhesség befejezésére. Az értékelt 158 élveszületés között 6 rendellenességet észleltek. Ezek közül 4 eset - nevezetesen Down-kór, perinatalis agyi károsodás, multiplex rendellenesség (amely nem felelt meg a congenitalis rubeola szindrómának) és syndactylia - a korábban rubeola-fertőzéssel szemben védett nők gyermekeiben fordult elő. Mindezek alapján az ok-okozati kapcsolat kizárható. Ugyanez mondható el egy olyan esetben, amikor az apának hepatitis vírus expozíciója volt az anya terhessége alatt, és a fiú-gyermekükönél congenitalis inguinalis hernia fordult elő. Hasonló módon nem volt összefüggés az anya herpes genitalis fertőzése és az aorta stenosisal született lánya veleszületett rendellenessége között.

Összegzésül elmondható, hogy a terhesség megtartását javasolt és szüléssel végződő esetekben az észlelt fejlődési rendellenesség gyakorisága nem volt magasabb az elméletileg várható (5-6%) születéskori prevalenciánál. Ezen túl, a feltételezett mikrobiális hatások és az újszülötteknél észlelt veleszületett rendellenességek között nem volt összefüggés.

## A várandósság előtti mikrobiológiai vizsgálatok jelentősége

### I. Virologiai vizsgálatok

Csire Márta, Rigó Zita, Rusvai Erzsébet, Barcsay Erzsébet, Szomor Katalin, Takács Mária

Országos Epidemiológiai Központ, Virologiai Főosztály

A mikroorganizmusok (vírusok, baktériumok és paraziták) okozta magzati károsodások már régóta ismertek. A várandósok gondozása során a Hepatitis B vírus (HBsAg) és a szifilisz szűrővizsgálatot kötelezően elvégzik, és további mikrobiológiai vizsgálatokra is gyakran sor kerül.

A vírusfertőzések okozta tünetek néha figyelemfelkeltően jellegzetesek lehetnek, mint például a veleszületett rubeolára jellemző Gregg szindróma (cataracta, szívfejlődési rendellenesség és sükettség), ugyanakkor gyakori, hogy azonos tünetek különböző mikroorganizmusok – így vírusok, sőt baktériumok, paraziták (*Toxoplasma gondii*) – okozta fertőzések esetén is megtalálhatók. Az 1970-es évek elején a leggyakrabban előforduló magzati és újszülöttkori fertőzések jelölésére alkották meg TORCH betűszót, amely a *Toxoplasma gondii*, *rubeola*-, *cytomegalo*- és *herpes simplex vírus* fertőzéseinek kezdőbetűiből állt össze. Ma már több víruscsalád tagjairól ismert, hogy vertikális fertőzést okozhatnak, sőt egyes vírusok transzplacentáris és perinatalis fertőzést egyaránt előidézhetnek. A magzati fertőzés és annak következtében kialakuló betegség súlyosságát, kimenetelét, tüneteit és kezelését (amennyiben van) nagymértékben befolyásolja, hogy mikor alakult ki a gesztációs idő alatt. A várandós egyes vírusfertőzések iránt fokozottan érzékeny, és az adott fertőzés súlyosabb formában zajlik (pl.: varicella-zoster vírus okozta pneumonia, a hepatitis E vírus fertőzés, H1N1 influenza A). Több vírus esetében az anya primer, azaz életében először bekövetkező fertőzése jelent nagy kockázatot a magzatra (pl.: rubeolavírus, humán parvovírus B19, cytomegalovírus, varicella-zoster vírus, hepatitis E-vírus). Más vírusok a latencia révén a szervezetben élethosszig fennmaradva bármikor reaktiválódhatnak (pl.: herpes simplex vírus 1 és 2, cytomegalovírus, humán herpesvírus 6, 7, 8), vagy a sejtek nukleinsavába integrálódva (pl.: papillomavírus, humán T-sejtes leukémia vírus 1 és 2, humán herpesvírus 6), vagy krónikus fertőzést létrehozva (pl.: hepatitis B és C vírus, valamint humán immundeficiencia vírus 1 és 2) és az érintett családon belül az egymás utáni magzatokat (testvéreket) is veszélyeztethetik.

Az optimális prenatális diagnosztika a várandósság előtt kezdődik. A natív vérmintából ellenőrizni lehet, hogy átesett-e már a leendő kismama cytomegalovírus (CMV), varicella-zoster vírus (VZV), rubeola, humán parvovírus B19 fertőzésen.

Amennyiben ezek a szűrővizsgálatok szeropozitív azaz IgG pozitív eredményt adnak, akkor lehetőség szerint mindent megtett az orvos a zavartalan lefolyású terhességért virológiai szempontból. Amennyiben a rubeola vagy a bárányhimlő (VZV) vizsgálata negatív eredményt ad, javasolni kell az élő gyengített vakcinával (MMR és VZV) történő mielőbbi védőoltást. Ha a CMV IgG vizsgálata negatív, akkor a korszerű szakvélemények a várandós folyamatos ellenőrzését javasolják. Ezen szűrővizsgálatokat elsősorban a családtervezés időszakában ajánljuk.

### **Hepatitis B vírus fertőzés és vizsgálata**

A várandós gondozás során kötelezően elvégezendő a HBsAg vizsgálat. A hepatitisz B vírus (HBV) vér és testnedvek közvetítésével terjedhet: szexuális úton; vér, vérkészítmények adásával; szövet-szervtranszplantációval (Magyarországon a donorokat vizsgálják hepatitisz B vírus hordozás szempontjából), vérrel, testnedvekkel szennyezett eszközök révén; perinatálisan: anyáról újszülöttre/csecsemőre történő terjedéssel, nagyon ritkán transzplacentárisan. A fertőzés védőoltással hatékonyan megelőzhető. Magyarországon a HBV hordozás elfordulási aránya alacsonynak tekinthető, kevesebb, mint 1%.

A fertőzött terhes nők nagy része krónikus HBsAg hordozó, kisebb részük csupán átmenetileg hordozza a HBV-t a várandósság során akvirált akut betegség következményeként. Az újszülött fertőzése az esetek döntő többségben a perinatális időszakban, a bőr, nyálkahártya szülés közbeni apró sérülésein keresztül következik be, valószínűsége 10-85%. A korai életkorban akvirált fertőzés esetében a krónikus megbetegedés és szövődés kialakulási valószínűsége sokszorosa (akár 90%) a későbbi életkorokban bekövetkezett fertőzés esetében észleltnek (mintegy 5-10%).

A nemzetközi tapasztalatok alátámasztják, hogy az újszülöttkori HBV fertőzések több mint 90%-os biztonsággal megelőzhetők. A megelőzés alapja a HBV fertőzött anyák várandósság alatt végzett HBsAg szűrővizsgálattal való felderítése és a pozitív anyák újszülöttjeinek aktív-passzív immunizálása. 1995-óta Magyarországon bevezetésre került a terhes nők hepatitis B szűrővizsgálata, illetve a pozitív anyák újszülöttjeinek védőoltása. Ezzel évente mintegy 500 újszülöttnél előzhető meg a HBV fertőzés. A terhes nő rutinszerű hepatitis B szűrővizsgálatát a terhesgondozást végző szülész-nőgyógyász szakorvos kezdeményezi a várandósság korai szakában (16. terhességi hétig, lehetőleg az egyéb szűrővizsgálatokkal (lues - szerológia, serum alfa-fetoprotein meghatározás) egyidejűleg.

A vizsgálat elvégzéséhez 2 ml natív, alvadásgátló nélkül levett vért, vagy ennek megfelelő szérumot szükséges eljuttatni az országos tisztifőorvos által járványügyi mikrobiológiai szűrővizsgálatok végzésére kijelölt mikrobiológiai laboratóriumokba (lásd a közlemény végén), legkésőbb a mintavételtől számított harmadik napig. A mintát +4 - 8 °C-on kell tárolni és szállítani. A mintához mellékelt kísérőíraton az adatokat (név, születési dátum, TAJ szám, 9 jegyű beküldő kód, beküldő neve, címe, orvos pecsétszáma, vérvétel ideje, naplósám) pontosan és olvashatóan kell kitölteni, orvos pecsétje, aláírása szerepeljen.

### **Humán cytomegalovírus (CMV vagy Humán herpesvírus 5 – HHV-5) fertőzés és vizsgálata**

A CMV fertőzés forrása a fertőzött egyén testfolyadékai, így a nyál, vizelet, széklet, könny, vér, méhnyakváladék, ondófolyadék és az anyatej. A vírus terjedhet transzplantált szervvel, csontvelővel, ritkán vértranszfúzióval, a terhesség alatt anyáról magzatra, szüléskor a fertőzött hüvelyváladékkal vagy később az anyatejjel az újszülötthez.

A CMV fertőzés a leggyakoribb veleszületett vírusinfekció, az élveszülések 0,7-4,0%-át érinti világszerte. A primer fertőzés után a vírus életünk végéig perzisztál vérképző rendszerünk éretlen mononukleáris sejtjeiben. A várandósság alatt lezajló primer CMV fertőzés a várandósság bármely szakában okozhat méhen belüli károsodást a magzatnál, illetve a látszólag egészségesen született gyermeknél is kb. az iskoláskorra alakulhatnak ki tünetek. Az anya primer CMV fertőzése az esetek 30-40%-ában terjed át a magzatra. Rekurrens fertőzés után ez az arány kb. 1%, amely arra utal, hogy az anyai immunitás, ha nem is akadályozza meg, de jelentősen lecsökkenti a vírus átvitelét.

Magyarországi becslést alapján az újszülöttek kb. 1-2%-a születik kongenitális CMV fertőzéssel, az így született gyermekek 10-15%-ánál tüneteket is észlelnek. A várandósság előtt már CMV-szeropozitív anyák 1-2%-ának magzata fertőződik a várandósság során CMV reinfekciótól vagy a reaktiválódó vírustól, de ezek nagyrészt tünetmentes kongenitális fertőzések.

A tünetmentesen fertőzött újszülöttek és a halállal végződő esetek között számos átmenet van. A csecsemők fele intrauterin sorvadt, sok a koraszülött (30%). A beteg újszülött tünetei változatosak. Leggyakrabban icterus, (direkt bilirubinszint-emelkedéssel), emelkedett ALT-értékek, thrombopenia, petechiák, hepatosplenomegalia, hepatitis, micro- és hydrocephalia, intracranialis meszesedés, chorioretinitis, microphthalmia, letargia, tónuseloslási zavar, gyenge szopókészség, görcsök észlelhetők. Májelégtelenség és disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) léphet fel. Microphthalmia, cataracta, fogzománc dysplasia tarkítja a képet. Születés után a súlyos, disszeminált betegségben az újszülöttek 20–30 %-a meghal.

A permanens idegrendszeri károsodás okozza a később kialakuló tüneteket. A gyermekek 90%-ánál alakulnak ki maradandó neurológiai eltérések, ha születéskor tüneteik voltak. A leggyakoribb a sensoneuralis, többnyire kétoldali és súlyos halláscsökkenés. Még a tünetmentesen született gyermekek között is kialakul. A 15%-ban észlelt chorioretinitishez opticus atrophia társulhat. Ezek az elváltozások más szervek károsodása nélkül is előfordulhatnak. Az első életévben nem várt mértékben progrediál a nagyothallás (80%) és a chorioretinitis (25–50%) is. Az intrauterin CMV-fertőzött csecsemő nagy tömegű vírust ürít környezetébe éveken át, tüneteire való tekintet nélkül, ezáltal a fertőzés fő fenntartója a populációban.

A családtervezés vagy a kora-terhesség idején lehetőség van a szerostátusz szűrővizsgálatára. CMV-szeronegatív anyákat tanácsokkal lehet ellátni (higiénés szabályok betartása, kisdetek vizeletével fokozott körültekintéssel kell bánni, várandósság alatti óvszerhasználat javasolt).

A magzatra nézve a primer CMV fertőzés nagyobb veszélyt jelent, mint a reaktiválódás, ráadásul a graviditás esetén gyakran előfordul, hogy az IgM aspecifikus reakciót ad. Ezért a CMV IgM pozitív várandósoknál minden esetben javasolt a minta továbbítása a Humán Herpesvírusok Nemzeti Referencia Laboratóriumába (OEK, Virologiai Főosztály). A CMV IgG aviditás vizsgálat megmutatja, hogy 4 hónapnál régebbi vagy 4 hónapon belüli a fertőzés (primer vagy reaktiválódott fertőzés). Az aviditási vizsgálatnak igazi jelentősége a korai terhességben van, amikor eldönthető, hogy az anya CMV fertőzése primer fertőzés vagy reaktiváció következménye-e. Szükség esetén lehetőség van a magzatvízből a CMV vírus PCR-rel történő kimutatására. Amennyiben a PCR vizsgálat pozitív eredményt ad, javasolt a vírus kópiaszámának meghatározása és a születést követő két héten belül az újszülött vizeletmintájából a CMV PCR vizsgálat elvégzése. Mindezen vizsgálatok elérhetők az OEK Virologiai Főosztály, Humán Herpesvírusok Nemzeti Referencia Laboratóriumában.

## **Herpes simplex vírus 1 és 2 (HSV-1 és HSV-2 vagy Humán herpesvírus 1 és 2) fertőzés és vizsgálata**

A HSV mindkét két szerotípusa (HSV-1 és HSV-2) a primer fertőzés után látenszen megmarad az érző ganglionok neuronjainak magjában. Mindkettő képes reaktiválódni, enyhébb tünetekkel, ekkor rövidebb ideig és kevesebb vírus ürül, mint primer fertőzésekben.

A várandósok primer HSV-fertőződése során a legtöbb fertőzés tünetmentes, nagyobb részét a 2-es típus (80–85%-át), a többit a HSV-1 okozza.

Az utóbbi 20 évben a HSV-2 fertőzések száma megnőtt, a HSV-2 prevalencia a terhesekben kb. 2-3%.

A primer HSV-2 (herpes genitalis) fertőzés a fogékony egyedben tünetekkel járhat (cervicitis, vulvovaginitis), láz, fájdalmas hólyagok/fekélyek, inguinalisan nagyobb nyirokcsomó, dysuria. A folyamat kb. 2 hetes fennállás után lassan gyógyul. A primer HSV-2 és az ezt később követő HSV-1 (nonprimer) fertőzésnél is magas titerben lehet vírus a cervix- és a hüvelyváladékban. A vírusürítés 3–4 hétig eltarthat. Nonprimer fertőzésnél a tünetek enyhébbek, mivel a korábbi fertőzést okozó HSV-1 típussal szemben az anyának már van ellenanyaga. Recurrens fertőzésnél a vírusürítés néhány napig tart, és ezerszer kevesebb a titere. Várandósság alatt a recurrens gyakoriabb. Ritkán a primer HSV-2-fertőzés súlyos, sok szervet érintő formát ölthet a várandósság alatt (hepatitis, májnecrosis, DIC, encephalitis). A magzat túlélési esélye 50%.

A magzat fertőződésének lehetőségei közül a transzplacentáris átvitel igen ritka, de ha megtörténik a fertőzés, az agy és a szem károsodása gyakori. A HSV a sérült magzatburkon is átjuthat, ascendáló fertőzést hozhat létre. A transzplacentárisan fertőzött magzatnak már születésekor tünetei vannak. A veleszületett herpeszes újszülött bőrén gyógyult hegek, néha hólyagok vannak. Keratoconjunctivitis, chorioretinitis, micro- vagy hydrocephalia észlelhető, a placentán elhalások láthatók.

Az újszülöttkori herpes simplex vírusfertőzések 90 %-a születés közben történik. Az anya tünetek nélkül is ürítheti a vírust. Hüvelyi szülésnél a primer, tünetes anyai fertőzések 50 %-ában, a primer, tünetmentes anyai fertőzések kb. 33 %-ában fertőződik az újszülött. A recurrens fertőzésekben 2-5 %-ra becsülik az átvitelt. A neonatalis herpes gyakoriságát 1/3500–5000 szülésre becsülik. A leggyakrabban előforduló formája a bőr-szem-száj betegség (SEM, skin-eye-mouth), ez jár a legjobb prognózissal és közel 100 %-os gyógyulási arány érhető el kezeléssel, a betegek kb. 5 %-ban fordulnak elő enyhe maradványtünetek.

Ha az anyának primer fertőzése van, nincs maternális ellenanyag, ami átjuthatna az újszülöttbe. A teljesen védtelen csecsemők 25 %-ban haematogén szórással terjed a fertőzés, sokszervi betegség jön létre, a babák 60–75 %-ában encephalitis is kialakul.

Az encephalitis önmagában is kialakulhat a csecsemők 30–35 %-ában, de akár mucocután tünetekkel társulva is. A halálozási arány gyógyszeres kezelés nélkül 50% is lehet! Maradványtünetként micro- és hydrocephalia, spastikus bénulások, psychomotoros retardáltság, vakság alakulhat ki.

Perinatalisan fertőződött újszülöttnél a friss bőr/nyálkahártya léziókból, légúti váladékból, vérből, liquorból a specifikus vírusnukleinsav kimutatható. Jelenleg a PCR vizsgálat a leggyorsabb módszer a központi idegrendszer érintettségének kimutatására a liquorból, illetve vérből a disszeminált kórképben, ha nincs mucocután tünet. Az újszülött kongenitális HSV fertőzése esetén a HSV IgM kórjelző.



Az aktív anyai genitális herpesz indokolhatja a császármetszést, de a tünetmentes vírusürítés is igen gyakori és kiszámíthatatlan. A graviditás alatt a herpesz gyanús lézióból PCR vagy vírusizolálás végezhető.

Általánosságban a szerológiai eredményeket a keresztreakció és a reaktiváció miatt nehéz értékelni.

Tünetmentes várandósnál a szerostátusz megállapítására végezhető szűrővizsgálat, szeropozitivitás felmérése (IgG) a partner aktuális HSV-2 fertőzésekor lehet indokolt.

### **Rubeolafertőzés és vizsgálata, kongenitális rubeola szindróma mikrobiológiai diagnosztikája**

A hazai jogszabályi háttér rendelkezéseit a többszörösen módosított 18/1998. (VI.3.) NM rendelet, a 63/1997. (XII. 21.) NM rendelet és a WHO Európai Régiójában folyamatban lévő, a 2015. évet mint az elimináció befejezésének évét megcélzó, rubeola eliminációs program előírásait és elvárásait szem előtt tartva a következő alapelveket és tennivalókat kell megfogalmaznunk a kötelezően bejelentendő és az Országos Epidemiológiai Központ Kiütéses vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriumában vizsgálandó rubeolafertőzés és a kongenitális rubeola szindróma gyanúja felvetődésének eseteire.

**A védettség meglétéről informáló szűrővizsgálatok** elvégzését legcélszerűbb *a családtervezést megelőző életszakaszra* időzíteni, amelynek célja a rubeola fertőzés iránt *fogékony személyek* védettségének kialakítása *védőoltás* segítségével. Különösen a *várandósság időszakában* történő szűrővizsgálatokban az anyánál gyakran fordul elő *specifikus IgM ellenanyag mérés során álpozitív érték* és tévesen akut fertőzés gyanúját kelti. Az eredmény verifikálása, ha nem megfelelő módon történik, maga után vonhatja azt a megengedhetetlen következményt, hogy az álpozitív eredmény miatt művi abortusz indikálódik. Minden rubeola IgM ellenanyag vizsgálat során kapott „reaktív” (pozitív) eredmény esetében a savópár vizsgálatok verifikálását kötelezően az Országos Epidemiológiai Központban szükséges elvégezni. A 2013 februárjában megtartott, a WHO Európai Régiójának rubeola eliminációs tervével foglalkozó szófiai találkozón a kismamák védettségének vizsgálatára vonatkozóan hangsúlyozott kérésként hangzott el, hogy amennyiben a rubeolafertőzés gyanúja nem áll fenn, szűrővizsgálat céljából kizárólag IgG ellenanyag vizsgálat történjen és a laboratóriumok ne végezzék el a Rubeola IgM ellenanyag vizsgálatot. Ezen tendencia mellett szólnak és alátámasztják ezt a hazai járványügyi adatok is, ugyanis az utóbbi években az igazolt rubeolafertőzött személyek száma nem haladta meg a 10/év esetszámot.

Az IgM vizsgálatok elhagyásával az álpozitivitás esetei sem kerülnek felfedezésre, ami által a verifikálás eredményeire váró kismamák 2-3 (szervezetlenségéből, információ hiányából adódóan gyakran még több) hetes aggodalma és a verifikáló vizsgálatok költségvonzata is elkerülhetővé válna. Összefoglalva az eddigieket kijelenthető, hogy **a fogantatást megelőző időszakban a védettség megállapítása során a rubeolavírus IgM ellenanyagok mérése indokolatlan. A fogantatást követően is csak akkor lehet indokolt**, ha a kismamánál rubeola fertőzésre utaló klinikai tünetek jelentkeznek, ha ő maga vagy vele kontakt személy/családtagja külföldön járt, továbbá ha külföldi személlyel találkozott, ha rubeolagyánús beteggel vagy az utóbbival kontakt személlyel találkozott, vagy a graviditás alatt elvégzett egyéb vizsgálatok (pl. UH) eredményei alapján felvetődik rubeolafertőzés lehetősége. Rubeola szűrővizsgálatot (IgG) bármelyik mikrobiológiai vizsgálatokra alkalmas laboratórium végezhet, amely leggyakrabban munkavállalás, családtervezés, lombik baby program, immunszupprimáltak immunstátuszának felmérése miatt történik. Ezek egyike sem indokolja az IgM vizsgálatokat. Amennyiben mégis történik Rubeola IgM vizsgálat, „reaktív” (pozitív) eredmény esetén haladéktalanul kötelező a vérminta továbbküldése verifikálás céljából az **OEK Kiütéses Vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriumába**.

Gyakori mulasztás, hogy a vizsgálatkérő lapokon nem kerül feltüntetésre az aktuális vakcinációt feltüntető oltási anamnézis, amely a „véletlenszerűen” felfedezett IgM reaktivitásnak (pozitivitásnak) magyarázatát adhatná.

**Gesztációs időszakban történő magzati rubeolafertőződés mikrobiológiai diagnosztikájához** elsőként az *anyai vérminta szerológiai* (IgM, IgG ellenanyagok és IgG aviditás) vizsgálata szükséges (2 hét különbséggel /vagy a Nemzeti Referencia Laboratórium kérésének megfelelő egyéni esetre megállapított időközzel levett savópár). Ennek alapján a magzati károsodás szempontjából kritikus időszakban, *az első trimeszterben, lezajlott rubeolafertőzés a megfelelő vizsgálati módszereket megválasztva a fertőződés fennállása alatt és annak lezajlását követően is biztonsággal kizárható/igazolható*. A kismamánál az IgM típusú ellenanyagok a kiütés kezdetétől számított 4. napon válnak jól kimutathatóvá. Álpozitivitás lehetőségével számolni kell, ezért a savópár vizsgálat (szerokonverzió, titeremelkedés, meghatározott esetekben az IgG aviditás mérése) sem maradhat el. Az anyánál aktuálisan észlelhető, klinikailag rubeolagyánús tünetek időszakában az anyától származó garattörlet (vírustranszport mediumban vagy fiziológiás sóoldatban) és vizeletminta beküldése is fontos, lehetőleg a kiütés kezdetétől számított 4 napon belül levéve.

**Igazolt anyai rubeolafertőzést követően kerülhet sor** az embryo-magzat fertőződésének vizsgálatára, amelynek során magzatvízből molekuláris módszerrel rubeolavírus nukleinsav kimutatás történik, ennek pozitív eredménye (magzati vér vizsgálata nélkül, bár ez utóbbira szintén van mikrobiológia vizsgálati lehetőség) a magzati rubeolafertőződés mellett szól. Ismert tény, hogy az anyai IgG ellenanyagok átjutnak a placentán, ezért a magzati vérből kimutatott IgG ellenanyag az anyai ellenanyagszint ismeretében értékelhető csak. Az IgM típusú ellenanyagok esetében azonban az álpozitivitás lehetőségével a magzat esetében is mindenkor számolni kell. *Az anya rubeolafertőződést kizáró eredménye esetén, vagy az anya vizsgálati eredményeinek hiányában* indokolatlan a magzatvíz és a magzati vér vétele rubeola fertőzés irányában történő diagnosztika céljából (gondolván a vizsgálatok magas költségvonzatára, és a beavatkozás szövődményeire).

A következő esetekben **kötelező a vérminta haladék nélküli beküldése a Kiütéses Vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriumába** (OEK Virologiai Főosztály): szűrővizsgálatok pozitív IgM ellenanyag eredményeinek verifikálása céljából minden személytől; akut rubeola fertőzés gyanúja esetén; és amennyiben a születést követően CRS gyanúja felvetődik 2 éves korig. Előforduló hiba, hogy gravidák expozíciója esetén csak a tőlük vett vérminta kerül beküldésre, magától a kiütéses tünetekkel járó személytől már nem. Aktuális rubeolafertőzés vagy CRS gyanúja esetén fontos a vírusnukleinsav kimutatás (továbbá lehetőség szerint vírusizolálás) elvégzése is vírustranszport-mediumba (VTM-be) /vagy fiziológiás sóoldatba helyezett **garattörletből** és **vizeletből**.

**Milyen minták levétele szükséges rubeolafertőzés kóroki szerepének gyanúja esetén:**

- anyától savópár
- anyától garattörlet VTM-ben/vagy fiziológiás sóoldatban tárolva
- anyától vizelet
- magzatvíz, esetleg köldökzsinór vér
- posztnatálisan anya-gyermek savópár, laboratórium kérésére a gyermektől garattörlet VTM-ben/vagy fiziológiás sóoldatban tárolva és vizelet
- idegrendszeri szövődmény esetén a liquor és vérsavó együttes beküldése, amennyiben agybiopszia történik vagy korbonctani mintavétel VTM-be vagy fiziológiás sóoldatba helyezve küldendő a minta

**A minták vételezésének optimális ideje: Aktuális rubeolafertőzés gyanúja** esetén a kiütés megjelenésétől számított lehetőleg 4 napon belül szükséges levenni a garattörletet és a vizeletmintát, a 4. napon levett vérminta pedig primer rubeolafertőzés esetén az IgM ellenanyag vizsgálata során már reaktivitást mutat. A vírus nukleinsav kimutatás legnagyobb sikerrel ezen kezdeti napokban vett mintákból (vérsavó, garattörlet, vizelet) történik. A kiütés megjelenésétől számított 4 nappal korábbi vérminta vétele esetén, az IgM ellenanyag szint gyakran nem éri el még a pozitív mérési tartományt. 2 hét különbséggel levett savópár vizsgálata során a szerokonverziót, az IgG és a rubeola elleni IgM és IgG ellenanyag szintek titeremelkedését igazolhatjuk, illetve amennyiben indokolt, az IgG ellenanyag aviditás értékének mérését is szükséges elvégezni. A savópár vizsgálata lehetővé teszi az IgM ellenanyagmérés korábban kapott mérési érték álpozitivitásának kizárását is.

Kongenitális rubeola szindróma gyanúja esetén a születést követően 2 éves korig garattörlet és vizelet beküldése szükséges. A vérminta mellé mellékelni kell az anyai vérmintát is.

#### **A tárolási és szállítási hőmérséklet.**

Ellenanyagkimutatás céljára küldött vérsavó, liquor szállítható postai úton (környezeti hőmérsékleten), hűtve +2-8 °C-on vagy -20 °C -on biztosítva, hogy ne olvadjon fel. Vírusnukleinsav kimutatásra, genotipizáláshoz akkor a legalkalmasabb a minta, ha a levételtől számított 4 órán belül hűtve +2-8 °C-on biztosítható a beérkezése az Országos Epidemiológiai Központba. Amennyiben nem, a minták tárolásához és szállításához folyamatosan biztosítani kell a -20 °C-os hőmérsékletet. Vírusizolálás céljára a 4 órán belül hűtve +2-8 °C-on beérkező minta lehet alkalmas, fagyasztani azonban kizárólag -70 °C-on szabad, ellenkező esetben a burokkal rendelkező RNS vírus károsodik és izolálásra alkalmatlanná válik.

#### **További információk:**

Az Országos Epidemiológiai Központ diagnosztikus lehetőségeiről a [www.oek.hu](http://www.oek.hu) honlapon található információk. Konzultációval, információval a honlapon található elérhetőségeken a Központ munkatársai az érdeklődők rendelkezésére állnak.

Az országos tisztifőorvos által járványügyi mikrobiológiai szűrővizsgálatok végzésére kijelölt mikrobiológiai laboratóriumok:

- Országos Epidemiológiai Központ, Budapest Gyáli út 2-6.
- Baranya Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szervének Mikrobiológiai Laboratóriumi Osztálya Járványügyi és

Klinikai Mikrobiológiai Laboratóriumok: Regionális Virologiai Laboratórium – Pécs 7623 Pécs, Szabadság u. 7.

- Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szervének Vírusdiagnosztikai Laboratóriuma, Járványügyi és Klinikai Mikrobiológiai Laboratóriumok: Vírusdiagnosztikai Laboratórium 3530 Miskolc, Meggyesalja u. 12.
- Csongrád Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szervének Laboratóriumi Osztálya Klinikai és Járványügyi Mikrobiológiai Laboratórium Vírusdiagnosztikai és Szerológiai részleg 6726 Szeged, Derkovits fasor 7-11.
- Veszprém Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szervének Mikrobiológiai Laboratóriumi Osztálya, Mikrobiológiai Laboratóriumi Osztály 8200 Veszprém, József A. u. 36.