

2017. XVII. évfolyam 1. szám

**Tartalom:**

**Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati rendszerére való áttéréshez – Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v7.1 verzió alapján**

Tóth Ákos, Kristóf Katalin, Tirczka Tamás

**EUCAST figyelemfelhívása - Colistin érzékenységi vizsgálat – néhány kereskedelmi forgalomban elérhető vizsgáló módszerrel problémákat észleltek**

**Bakteriális nemi betegségek korszerű laboratóriumi diagnosztikája**

Balla Eszter, Urbán Edit

**Kiadja:** Országos Epidemiológiai Központ

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

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

**Alapító szerkesztő:**

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Dr. Gacs Mária

**Felelős szerkesztő:**

Dr. Visontai Ildikó

**Szerkesztő:**

Dr. Csire Márta (Ph.D.)

Dr. Tirczka Tamás

Dr. Tóth Ákos (Ph.D.)

**Technikai szerkesztő:**

Ertlne Czinege Ildikó

Huszár Csilla

**Olvasó szerkesztő:**

Dr. Gacs Mária

Készült az Országos Tisztifőorvosi Hivatal nyomdájában  
120 példányban

**Nyomdavezető:** Novák Anikó

**ISSN 2063-9805 (Nyomtatott)**

**ISSN 2063-9813 (Online)**

**A Mikrobiológiai Körlevelek az OEK honlapján**

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

## Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati rendszerére való áttéréshez – Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v7.1 verzió alapján

Utolsó frissítés: 2017.03.17. (kiemelések: változások a legutóbbi dokumentumhoz képest)

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

2017. évi frissítésben közreműködtek: Tóth Ákos<sup>1</sup>, Kristóf Katalin<sup>2</sup>, Tirczka Tamás<sup>1</sup>

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

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatokhoz ajánlott táptalajok:

Baktérium	Táptalaj/Inokulum sűrűség
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.	Mueller-Hinton agar (MH)/ 0,5 McFarland
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus</i> A, B, C és G csoport Egyéb streptococcusok <i>Haemophilus</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Campylobacter jejuni</i> és <i>C. coli</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Corynebacterium</i> spp.	Mueller-Hinton agar + 5% defibrinált lóvér + 20 mg/L $\beta$ -NAD (MH-F)/ 0,5 McFarland (* <i>S. pneumoniae</i> esetében, ha csokoládé agarról készül a szuszpenzió: 1,0 McFarland)
Egyéb tápanyagigényes baktériumok	Még nincs meghatározva

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatok minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája:

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

Antibiotikum/inhibitor kombinációk érzékenységi vizsgálatának minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája:

- *Escherichia coli* ATCC 35218
- *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603
- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

Colistin érzékenységi vizsgálatok minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája:

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

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

1. „-„: Az érzékenységi vizsgálat elvégzése nem ajánlott. Mivel a baktérium gyenge célpontja az antibiotikumnak, ezért ha a kiadott antibiotikumok között szerepel ilyen hatóanyag, **akkor vizsgálat nélkül rezisztensnek kell kiadni.**
2. „IE” – Insufficient evidence: nincs elegendő bizonyíték az antibiotikum terápiás hatékonyságáról; a MIC érték kiadható megjegyzéssel, de érzékenységi kategóriák (É, M, R) nélkül
3. „IP” – In Preparation: meghatározása folyamatban
4. „NA” – Not Applicable: nem alkalmazható – pl. korábban (CLSI ajánlásban) érzékenység/rezisztencia szűréséhez használt antibiotikum, melyet most nem ajánlanak (pl. *Salmonella* spp. – nalidixsav)

## Korongdiffúziós vizsgálatok

### Fontos szabály:

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

([http://www.eucast.org/eucast\\_disk\\_diffusion\\_test/disk\\_diffusion\\_methodology/](http://www.eucast.org/eucast_disk_diffusion_test/disk_diffusion_methodology/))

A vizsgálat kivitelezése alapvetően megegyezik a CLSI-ban ajánlottakkal.

Néhány kiemelő tudnivaló:

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

Az antibiotikum érzékenység megfelelő interpretációjához a vizsgált izolátum megfelelő identifikálása szükséges. Az interpretálásnál figyelembe kell venni a természetes rezisztenciát, a ritka, különleges rezisztenciákat, illetve a szerzett rezisztencia mechanizmusok alapján készült interpretációs szabályokat.

Ezeket az információkat az EUCAST szakértői szabályai tartalmazzák, melynek 2011. október 29-től érvényes változata az EUCAST honlapjáról elérhető: [http://www.eucast.org/expert\\_rules/](http://www.eucast.org/expert_rules/)

A táblázatokban található értékek, megjegyzések az **EUCAST 2017. március 10-től érvényben lévő aerob baktériumok antibiotikum érzékenységi határértékeit (v7.1)** [1] tartalmazó ajánlása alapján, illetve a **2016. szeptember 27-én érvénybe lépett** EUCAST szakértői ajánlás alapján készültek [2].

**Adott baktériumcsoport esetében vizsgálható antibiotikumok körét mindig az aktuális EUCAST ajánlás tartalmazza!** [1]

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

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

A legfontosabb újdonságok az EUCAST v7.0 verziószámú érzékenységi határérték táblázataiban:

- Ceftazidim/avibactam, nitroxolin és fosfomicin korongdiffúziós határértékek
- Minden fluorokinolon határértéket felülvizsgáltak, és több esetben módosításokra is sor került
- Colistin érzékenységi vizsgálatok minőségellenőrzéséhez új kontroll törzs és ajánlás
- *Aerococcus sanguinicola*, *A. urinae* és *Kingella kingae* korongdiffúziós és MIC határérték táblázatok
- Lokálisan alkalmazható antibiotikumokra vonatkozó epidemiológiai küszöbértékeket (ECOFF) és határértékeket külön táblázatban foglalták össze baktérium/hatóanyag párosításban. Bizonyos antibiotikumok a korábbiaktól eltérően már csak ott találhatóak meg (pl. *Staphylococcus* sp. táblázatból a mupirocin átkerült a topikális szerek közé)

A legfontosabb újdonságok az EUCAST v7.1 verziószámú érzékenységi határérték táblázataiban:

- Methicillin érzékenység vizsgálata *Staphylococcus epidermidis* és *S. pseudintermedius* esetében

**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	≥19	-	<19	3. pont
Ertapenem	10	≥25	24-22	<22	11. pont
Ceftazidim	<b>10</b>	≥22	21-19	<19	7., 8., 9. pont
Amoxicillin/klavulánsav	20/10	≥19	-	<19	7., 9. pont
Ceftriaxon	30	≥25	24-22	<22	7., 8., 9. pont

A2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Piperacillin/tazobactam	<b>30/6</b>	≥20	19-17	<17	7., 9. pont
Aztreonam	30	≥24	23-21	<21	
Tigecyclin	15	≥18	17-15	<15	5. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥14	13-11	<11	
Cefepim	30	≥27	26-21	<21	7., 9. pont
Polymyxin B	300	diagnosztikus			16. pont

A3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Imipenem	10	≥22	21-16	<16	4. pont
Meropenem	10	≥22	21-16	<16	
Ciprofloxacin	5	≥26	25-24	<24	13., 14. pont
Amikacin	30	≥18	17-15	<15	15. pont
Tobramycin	10	≥17	16-14	<14	15. pont
Gentamicin	10	≥17	16-14	<14	15. pont

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Cefotaxim	5	≥20	19-17	<17	8., 9. pont
Cefoxitin	30	≥19	-	<19	AmpC-termelés szűrésére
Ceftolozan/ tazobactam	30-10	≥23	-	<23	17. pont

**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	≥19	-	<19	3. pont; <i>per os</i> - enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Ertapenem	10	≥25	24-22	<22	11. pont
Ceftazidim	10	≥22	21-19	<19	7., 8., 9. pont
Amoxicillin/ klavulánsav	20/10	≥16	-	<16	7., 9. pont
Ceftriaxon	30	≥23	22-20	<20	7., 8., 9. pont

**B2. lemez**

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Cefixim	5	≥17	-	<17	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Ciprofloxacín	5	≥26	25-24	<24	13. pont
Fosfomicin	200	≥24	-	<24	18. pont
Trimethoprim- sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥14	13-11	<11	
Polymyxin B	300	diagnosztikus			16. pont
Gentamicin	10	≥17	16-14	<14	

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Nitrofurantoin	100	≥11	-	<11	6. pont
Cefoxitin	30	≥19	-	<19	AmpC-termelés szűrésére
Cefalexin	30	≥14	-	<14	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Norfloxacin	10	≥22	21-19	<19	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében

Multirezisztens izolátum gyanújánál ajánlott, az A2. és A3. lemezen található antibiotikumok érzékenységét (továbbá ajánlható még: ceftolozan/tazobactam (17. pont)) 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	19. pont
Tigecyclin	≤1	2	>2	5. pont

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

1. Az egyes *Enterobacteriaceae* fajok természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1" cikk 1. táblázata mutatja [2].
2. Ampicillin érzékenységet csak *E. coli* és *Proteus mirabilis* esetén szabad kiadni.
3. Nem húgyúti fertőzések esetében a cefuroxim érzékenység csak *E. coli*-nál, *Klebsiella* fajoknál és *Proteus mirabilis*-nél adható ki.
4. *Proteus*, *Providencia* és *Morganella* fajok imipenem vizsgálati eredményét nem ajánlott kiadni, helyette a meropenem vizsgálati eredményét kell jelezni.
5. A tigecyclin antibiotikum koronggal történt vizsgálat eredménye csak *E. coli* esetében adható ki. Egyéb *Enterobacteriaceae* családba tartozó fajoknál (kivéve: *Morganella*, *Proteus*, *Providencia* fajok, melyeknél vizsgálata nem ajánlott, vagy rezisztensnek interpretálandó) MIC meghatározás végzendő.



6. Nitrofurantoin vizsgálati eredménye csak *E. coli* esetében adható ki, és megjegyzésben ajánlott feltüntetni, hogy a nitrofurantoin csak alsó húgyúti infekcióban adható.
7. A kombinált  $\beta$ -laktamáz gátlót is tartalmazó szerek és a 3. generációs cefalosporinok korongjait célszerű egymás mellé helyezni az esetleges ESBL termelés kimutatására.
8. *Enterobacter* és *Serratia* fajok, valamint *Citrobacter freundii* és *Morganella morganii* esetében, ha az izolátumok érzékenyek cefotaximra, ceftriaxonra vagy ceftazidimre az eredmény kiadáskor megjegyzésként írja oda, hogy a szerek használata monoterápiában nem ajánlott, mivel rezisztens mutánsok nagyon könnyen kiszelektálódhatnak. Javasolt kombinációs antibiotikum: aminoglikozid származékok (gentamicin, amikacin). Súlyos klinikai kép esetén infektológiai konzílium javasolt.
9. Ha a vizsgált izolátum bármelyik 3. vagy 4. generációs cefalosporinra rezisztens vagy mérsékelten érzékeny, de az amoxicillin/klavulánsav, ampicillin/sulbactam vagy piperacillin/tazobactam korongok körül érzékenynek megfelelő gátlási zóna látható, akkor ezt az érzékeny eredményt csak alsó húgyúti infekcióban szabad kiadni. Egyéb anatómiai lokalizációjú infekcióban az aminopenicillin kombinációkat rezisztensnek, a piperacillin/tazobactamot mérsékelten érzékenynek kell tekinteni.
10. Amennyiben a vizsgált izolátum ESBL-termelő és van olyan cefalosporin származék, amelyre érzékenységet mutat, az érzékeny eredményt csak MIC meghatározás mellett szabad kiadni, és ajánlott a klinikus figyelmét felhívni, hogy cefalosporinok alkalmazásának terápiás sikere kérdéses, a terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.
11. Karbapenemáz-termelés szűrésére az ertapenem vagy a meropenem korong használata ajánlott [3].
12. Amennyiben a vizsgált izolátum gyanítottnan karbapenemáz enzim-termelő, de korongdiffúziós módszerrel karbapenemekkel szemben *in vitro* érzékenységet vagy mérsékelt érzékenységet mutat, akkor az érzékeny eredményt csak MIC meghatározás mellett szabad kiadni, és ajánlott a klinikus figyelmét felhívni, hogy karbapenem antibiotikumok alkalmazásának terápiás sikere kérdéses. A terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.
13. Ha az izolátum rezisztens ciprofloxacinnra, akkor a többi fluorokinolonnal szemben is rezisztensnek kell kiadni.
14. ***Salmonella* spp.** esetében már az alacsony szintű ciprofloxacinnal rezisztencia (MIC érték >0,06 mg/L) is sikertelen terápiához vezethet szisztémás fertőzések esetében, ezért MIC meghatározás ajánlott. **A salmonellák ciprofloxacinnal érzékenységét pefloxacin (5  $\mu$ g) koronggal is lehet vizsgálni. Ha a pefloxacin korong körüli gátlási zóna  $\geq 24$  mm, akkor az izolátum kiadható ciprofloxacinnal érzékenynek, illetve ha <24 mm, akkor rezisztensnek. Pefloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**

15. Szerzett aminoglikozid rezisztenciákra vonatkozó interpretálási szabályok:

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

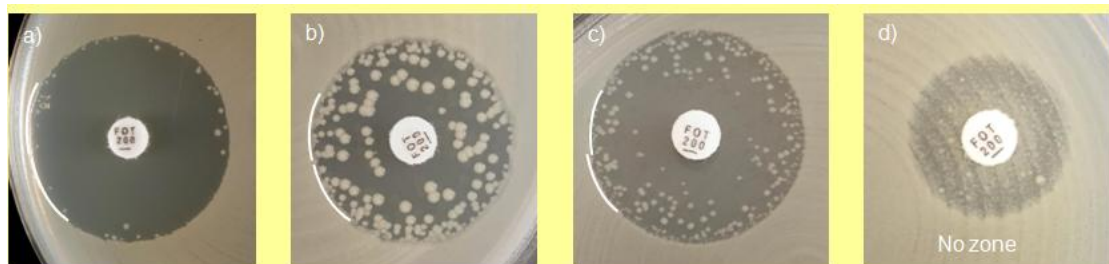
\*D szabály: A hazai ESBL és/vagy karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae* törzsekkel végzett vizsgálatok alapján a tobramycinnel szemben rezisztens izolátumok hordozzák az *aac(6')-Ib/aac(6')-Ib-cr* gént. Ezért az „A” szabályt figyelembe véve a „D” szabállyal kerül kiegészítésre az EUCAST ajánlása.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

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

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

18. Fosfomicin: A eredménylapra ajánlott ráírni: „Fosfomicin: csak enyhe, alsó húgyúti infekció esetében ajánlott alkalmazni.” **Az alkalmazott korongnak a fosfomicin (200  $\mu$ g) mellett 50  $\mu$ g glükóz-6-foszfátot is tartalmaznia kell!**

A fosfomicin korongdiffúziós vizsgálat kiértékelése:



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

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

**A fosfomicin korongdiffúziós vizsgálati eredménye csak *E. coli* esetében adható ki.**

19. Colistin: a 2016. november 28-ai EUCAST álláspont alapján a korongdiffúziós és gradiens MIC tesztek nem alkalmasak a colistin érzékenység pontos meghatározására. A gradiens MIC tesztek elsősorban a 2 mg/L vagy afeletti MIC-t mérik alul (ez nemcsak *Enterobacteriaceae*-nél (*E. coli*, *K. pneumoniae*) de *Acinetobacter* spp. és *Pseudomonas*

*aeruginosa* esetében is igaz), ami súlyos hibát okoz az értékelésnél. Eddig a leveshígítási módszer bizonyult az egyedüli megfelelő módszernek a colistin érzékenység pontos meghatározására. Félautomata rendszerek (Vitek2, Phoenix és MicroScan) szisztematikus értékelését még nem végezték el.

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

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

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Imipenem	10	≥20	19-17	<17	
Meropenem	10	≥24	23-18	<18	
Ciprofloxacin	5	≥26	-	<26	
Amikacin	30	≥18	17-15	<15	7. pont
Tobramycin	10	≥16	-	<16	7. pont
Gentamicin	10	≥15	-	<15	7. pont

C2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Piperacillin/tazobactam	30/6	≥18	-	<18	2.,3. pont
Ceftazidim	10	≥17	-	<17	4. pont
Cefepim	30	≥19	-	<19	5. pont
Levofloxacin	10	≥22	-	<22	
Polymyxin B	300	Diagnosztikus			
Doripenem	40	≥25	24-22	<22	6. pont

## Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Colistin	≤ 2	-	> 2	7. pont
Ceftolozan/ tazobactam	≤ 4	-	> 4	9. pont

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

1. A *Pseudomonas* izolátumok természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1" cikk 2. táblázata mutatja [2].
2. Piperacillin/tazobactam határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak (4x4g piperacillin).
3. A piperacillin/tazobactam MIC meghatározáshoz a tazobactam koncentrációnak 4mg/L kell lennie.
4. A ceftazidim határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak [4].
5. A cefepim határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak [4].
6. A doripenem határértékek magas dózisú terápiára vonatkoznak [4].
7. Multirezisztens izolátum esetében a colistin MIC meghatározása ajánlott. Az EUCAST 2016. november 28-ai álláspontja szerint colistin érzékenység vizsgálatára csak a leveshígítós módszer alkalmazható. A félautomata rendszerek használhatóságának szisztematikus értékelése még nem történt meg. A colistin érzékenységi vizsgálat minőségellenőrzéséhez javasolt mind az érzékeny kontrol törzsek: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), illetve a rezisztens kontrol törzs: *Escherichia coli* NCTC 13846 (*mcr-1* pozitív) együttes alkalmazása. [12]
8. Szerzett aminoglikozid rezisztenciákra vonatkozó interpretálási szabályok:

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

9. Multirezisztens izolátum esetében a ceftolozan/tazobactam MIC meghatározása megfontolandó.

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

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Imipenem	10	≥23	22-17	<17	4. pont
Meropenem	10	≥21	20-15	<15	
Ciprofloxacín	5	≥21	-	<21	
Amikacin	30	≥19	18-17	<17	5. pont
Tobramycin	10	≥17	-	<17	5. pont
Gentamicin	10	≥17	-	<17	5. pont

**D2. lemez**

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥14	13-11	<11	
Levofloxacin	5	≥23	22-20	<20	
Doripenem	40	≥24	23-21	<21	4. pont

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

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

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

1. Az acinetobacterek természetes rezisztenciáját az " **EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1**" cikk 2. táblázata mutatja [2].
2. Az ampicillin/sulbactam és tigecyclin határértékeket nem határoztak meg, ezért ezen a listán nem szerepelnek.
3. A colistin érzékenység meghatározása csak MIC vizsgálat alapján történhet. A vizsgálat elvégzése multirezisztens izolátum esetében ajánlott. Az EUCAST 2016. november 28-ai álláspontja szerint colistin érzékenység vizsgálatára csak a leveshígítós módszer alkalmazható megfelelően. A félautomata

rendszerek használhatóságának szisztematikus értékelése még nem történt meg. A colistin érzékenységi vizsgálat minőségellenőrzéséhez javasolt mind az érzékeny kontrol törzsek: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), illetve a rezisztens kontrol törzs: *Escherichia coli* NCTC 13846 (*mcr-1* pozitív) együttes alkalmazása. [12]

4. Az imipenem határértékek magas dózisu terapiára vonatkoznak [4].

5. Szerzett aminoglikozid rezisztenciakra vonatkozó interpretálási szabályok:

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

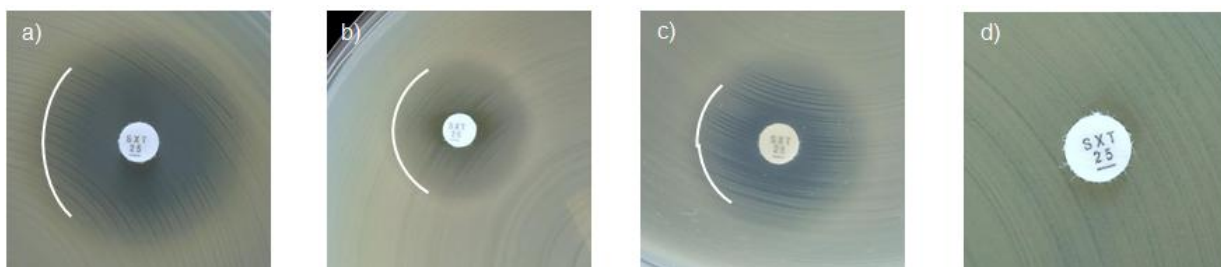
### E) Ajánlott antibiotikumok *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenysége vizsgálatához

E1. lemez

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

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

1. A korongdiffúziós vizsgálat kiértékelése:



a-c) Ha látszik valamilyen gátlási zóna és az  $\geq 16$  mm, akkor érzékenynek kell kiadni az izolátumot

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

2. *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok természetes rezisztenciát mutatnak minden  $\beta$ -laktám antibiotikummal és az aminoglikozidokkal szemben. Az *in vitro* antibiotikum érzékenységi vizsgálati eredmények és az *in vivo* hatékonyság között csak trimethoprim-sulfamethoxazol esetében találtak jó összefüggést, ezért az EUCAST csak erre az antibiotikumra határozott meg klinikai határértékeket. [10]

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

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

F1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
			Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Cefoxitin	30	<i>S. aureus</i> , koaguláz-negatív Staphylococcus ( <i>S. epidermidis</i> és <i>S.</i> <i>pseudintermedius</i> kivételeivel)	≥22	-	<22	2. pont
		<i>S. epidermidis</i>	≥25	-	<25	2. pont
Erythromycin	15		≥21	20-18	<18	4., 5., 6. pont
Clindamycin	2		≥22	21-19	<19	5., 6. pont
Gentamicin	10	<i>S. aureus</i>	≥18	-	<18	9. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	-	<22	9. pont
Tobramycin	10	<i>S. aureus</i>	≥18	-	<18	8. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	-	<22	8. pont
Amikacin	30	<i>S. aureus</i>	≥18	17-16	<16	10. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	≥22	21-19	<19	10. pont

F2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Norfloxacin	10	≥17	-	<17	11. pont
Tetracyclin	30	≥22	21-19	<19	19. pont
Tigecyclin	15	≥18	-	<18	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥17	16-14	<14	
Mupirocin	200	≥30	29-18	<18	15. pont
Rifampicin	5	≥26	25-23	<23	

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

F3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
			Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Fusidinsav	10		≥24	-	<24	
Linezolid	10		≥21	-	<21	
Ciprofloxacín	5	<i>S. aureus</i>	≥21	-	<21	12., 14. pont
		koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≥24	-	<24	
Moxifloxacín	5	<i>S. aureus</i>	≥25	-	<25	13. pont
		koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≥28	-	<28	
Quinupristin/dalfopristin	15		≥21	20-18	<18	7., 16. pont

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin ( <i>S. aureus</i> )	1 U	≥26	-	<26	20. pont
Penicillin ( <i>S. lugdunensis</i> )	1 U	≥26	-	<26	
<b>Vizelet minta esetében</b>					
Novobiocin	5	Diagnosztikus			17. pont
Nitrofurantoin ( <i>S. saprophyticus</i> )	100	≥13	-	<13	18. pont
Ampicillin ( <i>S. saprophyticus</i> )	2	≥15	-	<15	2. pont

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

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



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

1. A *Staphylococcus* sp. izolátumok természetes rezisztenciáját az "EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1" cikk 4. táblázata mutatja [2].
2. A cefoxitin érzékenység vizsgálata az oxacillin rezisztencia megállapítására szolgál, ezért a cefoxitin rezisztens izolátumokat MRSA-nak (illetve methicillin-rezisztens *Staphylococcus* spp.-nek) kell tekinteni és valamennyi  $\beta$ -laktám származékra rezisztensnek kell kiadni (kivéve az MRSA ellen is használható cefalosporinokkal szemben: pl. ceftarolin).

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

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma ( $\mu\text{g}$ )	Gátlási zóna (mm)	
		$\geq 25$	$< 25$
Cefoxitin	30	Érzékeny	Rezisztens

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

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

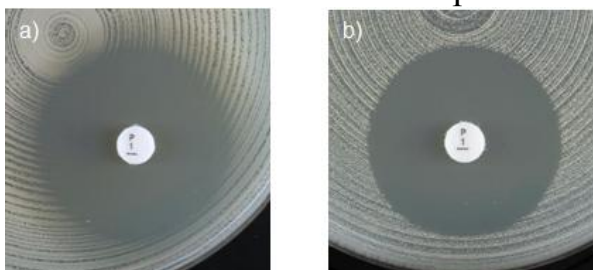
*S. saprophyticus* izolátumok esetében vizsgálható az ampicillin érzékenység, és az ampicillin érzékeny izolátumok oxacillin/methicillinre is érzékenynek interpretálhatók (cefoxitin érzékenységi vizsgálat nem szükséges).

3. Valamennyi methicillin rezisztens staphylococcus esetén vancomycin (és helyi klinikusi igény alapján teicoplanin) érzékenységi vizsgálatot el kell végezni MIC meghatározással. Ha *S. aureus* izolátumok esetében a vancomycin MIC értéke 2 mg/L, a leletet azzal a megjegyzéssel adjuk ki, hogy csökkent klinikai hatás fordulhat elő. A terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.
4. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
5. Az erythromycin korong közelébe helyezett clindamycin korong lehetővé teszi az indukálható clindamycin rezisztencia detektálását. Azonban ha a diszpenzerrel felhelyezett korongok esetében egy erythromycin rezisztens és clindamycin

érzékeny izolátumoknál nem tapasztalható az indukálhatóság, akkor D-teszt elvégzése ajánlott. **D-teszt kivitelezése:** A teszt kivitelezésében és az inokulum beállításában a standard korong diffúziós eljárást kell alkalmazni. A clindamycin (2 µg) és erythromycin (15 µg) korongokat egymástól 12-20 mm távolságra kell elhelyezni. Pozitív eredmény esetén a clindamycin korong körül az erythromycin korong oldali gátlási zóna torzul („D” betű alakú lesz). (lsd. 7. pont)

6. A D-teszt eredményének interpretálása:
  - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.
  - b. Ha a D-teszt eredménye pozitív, AKKOR: az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni, és **szükség esetén** a megjegyzésben hozzáfűzni: „A clindamycin használható enyhe bőr és légyszövet fertőzések rövid ideig tartó kezelésére, mivel a rezisztencia kialakulásával ilyenkor nem kell számolni.”
7. Ha az izolátum clindamycin rezisztens, AKKOR a quinupristin/dalfopristin érzékeny eredményhez megjegyzést kell fűzni: „A quinupristin/dalfopristin csökkent baktericid hatással rendelkezik.”
8. Ha az izolátum tobramycin rezisztens, akkor kanamycinnel és amikacinnal szemben is rezisztens.
9. Ha az izolátum gentamicin rezisztens, akkor minden aminoglikoziddal szemben rezisztens.
10. Az amikacin érzékenység meghatározására a kanamycin érzékenység vizsgálata alkalmasabb (kanamycin MIC>8 mg/L). *Staphylococcus aureus* esetében kanamycin korong (30 µg) is használható az amikacin érzékenység vizsgálatára. Ha a **kanamycin korong** körüli gátlási zóna **<18 mm** *S. aureus* esetében, illetve **<22 mm koaguláz-negatív Staphylococcus** esetében, akkor az **amikacint rezisztensnek** ajánlott kiadni.
11. Norfloxacin (10 µg) érzékenység esetén az izolátum kiadható érzékenynek ciprofloxacinra, levofloxacinra, moxifloxacinra és ofloxacinra. Amennyiben a norfloxacin gátlási zóna <17 mm, akkor ciprofloxacin és moxifloxacin érzékenység meghatározása ajánlott. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**
12. Ha az izolátum ofloxacin/ciprofloxacin rezisztens, de levofloxacin/moxifloxacin érzékeny, akkor meg kell jegyezni, hogy a kinolon terápia során rezisztencia alakulhat ki.
13. Ha az izolátum levofloxacin/moxifloxacin rezisztens, akkor minden fluorokinolonra rezisztens.
14. A ciprofloxacin határértékek magas dózisú terápiára (orális terápiában napi 2x750mg, intravénás terápiában napi 3x400mg) vonatkoznak [4].
15. Mupirocin: Az eredmény az ornyáلكahártya dekolonizációjának sikerességére utal. Mérsékleten érzékeny izolátumoknál a mupirocin kezelés kezdetben sikeres lehet, de gyakori a rekolonizáció. **Az érzékenységi határértékek a topikális antibiotikumokat tartalmazó táblázatban található (korongdiffúziós határértékek a táblázat lábjegyzetében) [4].**

16. Quinupristin/dalfopristin: amennyiben az izolátum korong diffúzióval nem-érzékenynek bizonyul, az eredményt MIC meghatározással kell megerősíteni.
17. *Staphylococcus saprophyticus* törzsek természetes rezisztenciával rendelkeznek novobiocinnal szemben. (A korong körül nincs gátlási zóna.)
18. Nitrofurantoin határértékek csak *Staphylococcus saprophyticus*-ra vonatkoznak.
19. A tetracyclinre érzékeny az izolátumok doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
20. *Staphylococcus aureus* esetében a penicillináz termelők kimutatására a korongdiffúziós érzékenységi vizsgálat a legalkalmasabb. **Amennyiben a gátlási zóna átmérő  $\geq 26$  mm, és a zónahatár elmosódott (lsd. a) ábra), akkor az izolátumot penicillin érzékenynek kell kiadni.** Amennyiben a gátlási zóna átmérő  $< 26$  mm, vagy  $\geq 26$  mm, de a zónahatár éles (lsd. b) ábra), akkor rezisztensnek kell interpretálni.



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

**Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:**

G1. lemez

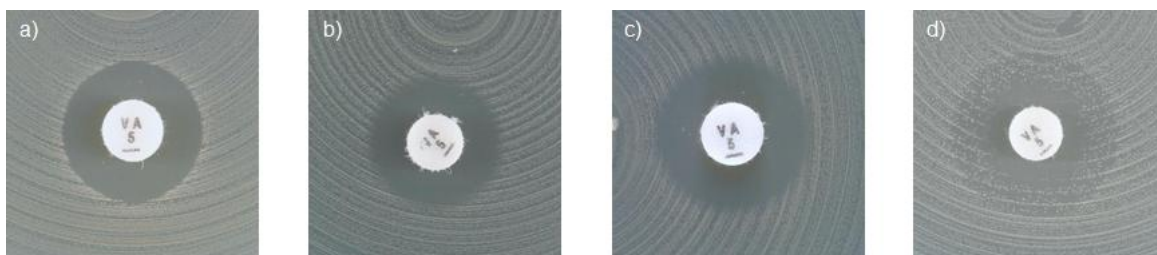
Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma ( $\mu\text{g}$ )	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Ampicillin	<b>2</b>	$\geq 10$	9-8	$< 8$	2., 3. pont
Imipenem	10	$\geq 21$	20-18	$< 18$	3. pont
Gentamicin	30			$< 8$	4. pont
Streptomycin	300			<b><math>&lt; 14</math></b>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

**További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:**
**G2. lemez**

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Teicoplanin	30	≥16	-	<16	
Linezolid	<b>10</b>	≥19	-	<19	
Tigecyclin	15	≥18	17-15	<15	
Quinupristin/dalfopristin	15	≥22	21-20	<20	7. pont
Ciprofloxacin	5	≥15	-	<15	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében

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

1. Az *Enterococcus* spp. izolátumok természetes rezisztenciáját az " **EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1**" cikk 4. táblázata mutatja [2].
2. Az ampicillin érzékenységi vizsgálat alapján az izolátum amoxicillin, piperacillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/klavulánsav és piperacillin/tazobactam érzékenysége is kiadható.
3. Amennyiben az *E. faecium* izolátum ampicillin rezisztens, valamennyi β-laktám szerrel szemben rezisztensnek kell tekinteni.
4. Az aminoglikozid típusú szerek monoterápiában nem hatásosak enterococcus fertőzésben. β-laktám/ glikopeptid antibiotikumokkal kombinálva hatásosak lehetnek, de csak abban az esetben, ha a kórokozó nem rendelkezik szerzett aminoglikozid rezisztencia mechanizmussal (HLAR – magasszintű aminoglikozid rezisztencia).
  - a. Ha gentamicin (30 µg) <8 mm, az izolátum aminoglikozidokkal szemben magasszintű rezisztenciával rendelkezik, kivéve streptomycint, ami még hatékony lehet. Ezért külön kell tesztelni az érzékenységét.
  - b. Ha streptomycin (300 µg) **<14 mm**, az izolátum streptomycinnel szemben magasszintű rezisztenciával rendelkezik.
5. A glikopeptid érzékeny enterococcus törzsek vancomycin gátlási zónájának határa éles. Ha a gátlási zóna határa elmosódott vagy benövések láthatóak, akkor az izolátum glikopeptid rezisztenciával rendelkezhet, és meg kell határozni a vancomycin és teicoplanin MIC értékeit. A vancomycin korong körüli gátlási zóna kiértékelését segítő ábrák:



a) A gátlási zóna átmérője  $\geq 12$  mm és éles a határa: az izolátum érzékeny vancomycinnel szemben.

b-d) Elmosódott zóna, illetve benövés a gátlási zónába. Rezisztensnek kell interpretálni akkor is, ha a gátlási zóna  $\geq 12$  mm.

A glikopeptid érzékenységet szigorúan 24 órás inkubáció után kell kiértékelni.

6. A nitrofurantoin érzékenység esetén ajánlott megjegyezni, hogy a várható hatékonyság csak alsó húgyúti infekcióra vonatkozik. Nitrofurantoin határértékek csak *E. faecalis*-ra vonatkoznak!

7. Quinupristin/dalfopristin határértékek csak *E. faecium*-ra vonatkoznak!

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

H1. lemez

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

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok (ha szükséges):

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma ( $\mu\text{g}$ )	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Tigecyclin	15	$\geq 19$	18-16	$< 16$	8. pont
Levofloxacin	5	$\geq 17$	-	$< 17$	6. pont
Moxifloxacin	5	$\geq 19$	-	$< 19$	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  $\beta$ -laktamázt, a  $\beta$ -laktamáz gátlót tartalmazó kombinált szerek érzékenységi vizsgálata nem javasolt.
4. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
5. Ha az izolátum erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny, AKKOR indukálható clindamycin rezisztencia vizsgálat (D-teszt) elvégzése javasolt (ebben az esetben 12-16 mm a távolság a korongok között).
  - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.
  - b. Ha a D-teszt eredménye pozitív, AKKOR:  
 az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni, és **szükség esetén** a megjegyzésben hozzáfűzni: „A clindamycin használható enyhe bőr és légyszövet fertőzések rövid ideig tartó kezelésére, mivel a rezisztencia kialakulásával ilyenkor nem kell számolni.”
6. Ha a norfloxacin (10  $\mu$ g) gátlási zónája  $\geq 12$  mm, akkor a levofloxacin és moxifloxacin kiadható érzékenyek. Amennyiben a norfloxacin gátlási zónája  $< 12$  mm, akkor levofloxacin és moxifloxacin iránti érzékenység meghatározása ajánlott. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**
7. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
8. Tigecyclinnel szemben rezisztens törzset még nem írtak le.

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

11. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma ( $\mu$ g)	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	$\geq 11$	-	$< 11$	5. pont
Tetracyclin	30	$\geq 25$	24-22	$< 22$	7. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	$\geq 18$	17-15	$< 15$	

**Egyes esetekben MIC meghatározásra ajánlott antibiotikumok és azok határértékei:**

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Penicillin (meningitis)	≤0,064	-	>0,064	1. 2. pont
Penicillin	≤0,064	0,125-2	>2	1. 8. pont
Ampicillin	≤0,5	1-2	>2	1. pont
Ceftriaxon	≤0,5	1-2	>2	1. 2. pont
Meropenem (meningitis)	≤0,25	0,5-1	>1	2. pont
Meropenem (nem-meningitis)	≤2	-	>2	

**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 határértékkal	A klinikai indikációtól függetlenül érzékenyek interpretálhatóak
<20 mm	Benzylopenicillin (meningitis), phenoxymethylpenicillin (minden indikáció)	Rezisztensnek interpretálandó
	Benzylopenicillin (nem meningitis)	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés
	Ampicillin, amoxicillin, ceftriaxon, cefotaxim	<b>Oxacillin gátlási zóna ≥8 mm:</b> Érzékenyek interpretálható. Meningitis esetében az alkalmazandó antibiotikum MIC értékének meghatározása szükséges.
	Egyéb β-laktámok	<b>Oxacillin gátlási zóna &lt;8 mm:</b> MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés
	Egyéb β-laktámok	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés

### Oxacillin érzékenységi eredményt nem kell kiadni!

2. Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges a következő antibiotikumokra: penicillin, ceftriaxon, meropenem (meningitis kezelésére a karbapenemek közül csak a meropenem alkalmas).
3. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
4. Ha az izolátum erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny, AKKOR indukálható clindamycin rezisztencia vizsgálat (D-teszt) elvégzése javasolt (ebben az esetben 12-16 mm a távolság a korongok között).
  - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.
  - b. Ha a D-teszt eredménye pozitív, AKKOR:  
az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni.
5. Ha a norfloxacin (10 µg) gátlási zónája  $\geq 12$  mm, akkor a levofloxacin és moxifloxacin kiadható érzékenynek. Amennyiben a norfloxacin gátlási zónája  $< 12$  mm, akkor levofloxacin és moxifloxacin iránti érzékenység meghatározása ajánlott. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Levofloxacin	5	$\geq 16$	-	$< 16$	5. pont
Moxifloxacin	5	$\geq 22$	-	$< 22$	5. pont

6. Az EUCAST táblázatban feltüntetett levofloxacin határértékek emelt dózisú (dózis: napi 1000 mg) terápiára érvényesek [4].
7. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
8. Pneumónia esetében a penicillin MIC határértékek dóziszfüggőek (lásd [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)).



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

(Megjegyzés: Ebbe a csoportba tartozó fajok:

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

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

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

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

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

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

J1. lemez

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

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

1. Ha az izolátum ampicillinre érzékeny, akkor amoxicillinre, piperacillinre, illetve ezen szerek β-laktamáz gátlóval kombinált változataira is érzékenynek kell tekinteni.
2. A penicillin (1U) korongdiffúziós vizsgálatával szűrhető a β-laktám rezisztencia is. Ha a gátlási zóna átmérő  $\geq 18$  mm akkor az izolátum kiadható a többi vizsgálható β-laktám antibiotikum (pl. ampicillin, cefuroxim iv, ceftriaxon, karbapenemek) iránt is érzékenynek. Ha az izolátum penicillinnel (1U) szemben nem érzékeny, akkor, ha szükséges MIC értéket ajánlott meghatározni.
3. Az erythromycin alkalmazhatóságára nincs elég bizonyíték. Használatára az indukálható clindamycin rezisztencia kimutatása miatt van szükség (ebben az esetben 12-16 mm az ajánlott távolság a korongok között).
4. A clindamycin *in vitro* érzékenynek mutatkozó, de D-teszt pozitív izolátumok esetében: az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni.

**Endocarditis** esetében a penicillin érzékenységet MIC érték meghatározással kell vizsgálni! 2015-ben megjelent „ESC Guidelines for the management of infective endocarditis” [11] alapján a következő MIC határértékek ajánlottak az érzékenység vizsgálatához:

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

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

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

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

### **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	<b>1U</b>	≥12	-	-	2. pont
Ampicillin	<b>2</b>	≥16	-	<16	3. pont
Amoxicillin/clavulansav	<b>2/1</b>	≥15	-	<15	
Nalidixsav	30	≥23	-	-	5. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥23	22-20	<20	
Tetracyclin	30	≥25	24-22	<22	6. pont

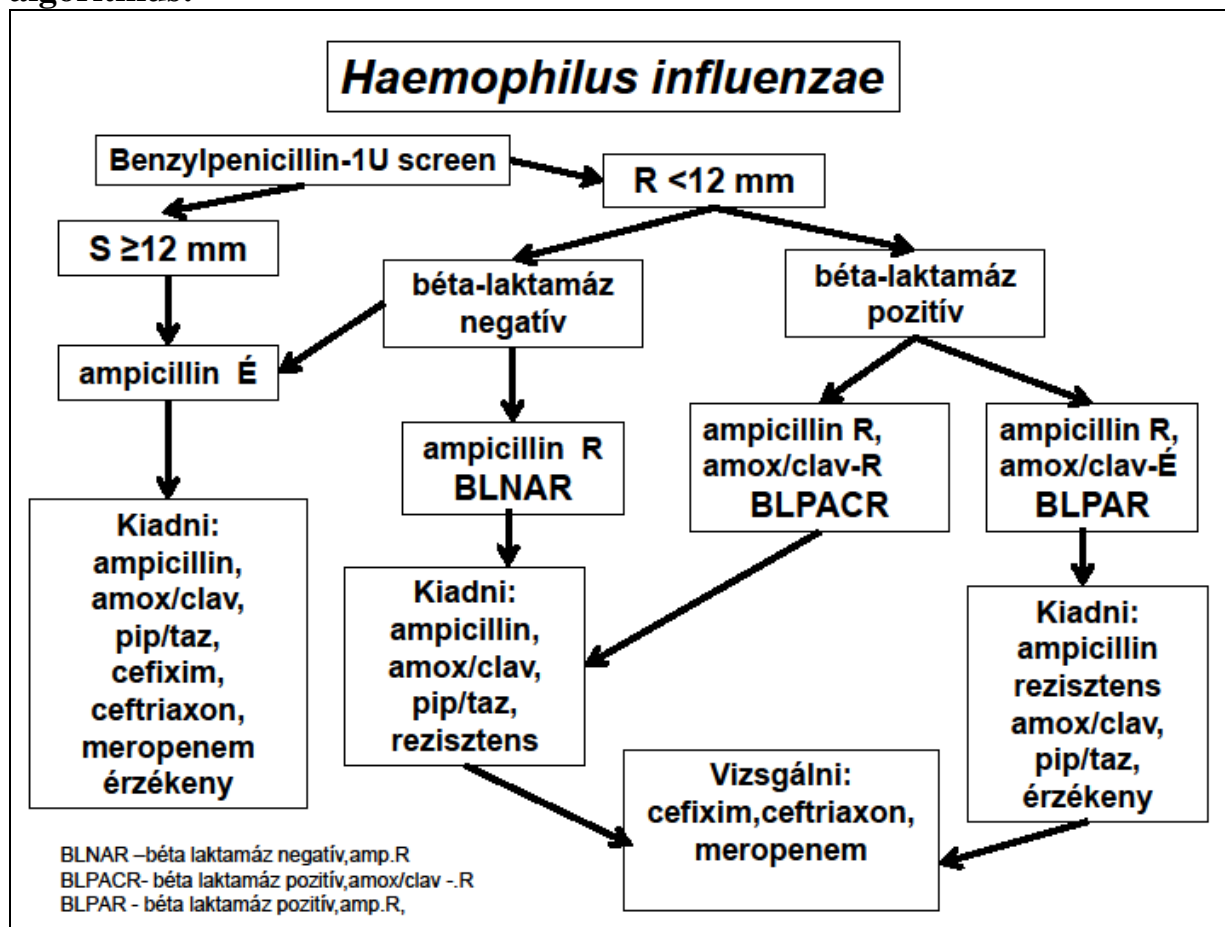
## Megjegyzések a *Haemophilus influenzae* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

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

Penicillin (1U) korong zóna átmérő	$\beta$ -laktamáz teszt	További vizsgálat/ interpretáció
$\geq 12$ mm	Nem szükséges	minden $\beta$ -laktám, mely rendelkezik klinikai határértékkel érzékenynek (orális cefuroxim – ha kiadásra kerül- csak mérsékeltnek) kiadható
<12 mm	<b><math>\beta</math>-laktamáz teszt negatív</b>	klínikailag választható $\beta$ -laktámok iránti érzékenység meghatározása
	<b><math>\beta</math>-laktamáz teszt pozitív</b>	az izolátum rezisztens ampicillinnel és amoxicillinnel szemben klínikailag választható további $\beta$ -laktámok iránti érzékenység meghatározása

3. Az ampicillin korongdiffúziós határértékek csak  $\beta$ -laktamáz negatív izolátumokra vonatkoznak! Az ampicillinre érzékeny izolátumok érzékenynek tekintendők amoxicillinre, és piperacillinre is, mindhárom szer  $\beta$ -laktamáz gátlóval kombinált változatára, valamint más alkalmazható  $\beta$ -laktám antibiotikumokra (pl. cefixim, ceftriaxon, meropenem).
4. Meningitis kezelésére a karbapenemek közül csak a meropenem alkalmas. Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges.

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



5. A nalidixsav a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Amennyiben a nalidixsav korong (30 µg) körüli gátlási zóna ≥23 mm, akkor az izolátumot valamennyi fluorokinolon származékra érzékenynek kell tekinteni (pl. levofloxacin, moxifloxacin kiadása javasolt). Amennyiben a nalidixsav korong körüli gátlási zóna <23 mm, akkor ajánlott az alkalmazni kívánt fluorokinolon, elsősorban levofloxacin és moxifloxacin iránti érzékenységet meghatározni. **Nalidixsav érzékenységet nem kell kiadni!**

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

6. A tetracycline érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad.

Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.

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

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

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

**Meningitis esetében a meropenem érzékenység meghatározását MIC vizsgálattal kell elvégezni:**

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

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

L1. lemez

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

**Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:**

L2. lemez

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

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

1. A *Moraxella catarrhalis* izolátumok természetes rezisztenciáját az " **EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1**" cikk 3. táblázata mutatja [2].
2. A törzsek túlnyomó többsége  $\beta$ -laktamáz termelő, ezért az enzim termelés vizsgálata nem szükséges. *M. catarrhalis* izolátumokat penicillinekkal és aminopenicillinekkal ( $\beta$ -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  $\mu$ g) körüli gátlási zóna  $\geq 23$  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 ( $\mu$ g)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Mérsékelt	Rezisztens	
Levofloxacin	5	$\geq 26$	-	$< 26$	5. pont
Moxifloxacin	5	$\geq 23$	-	$< 23$	5. pont

5. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.

### M) Ajánlott antibiotikumok *Neisseria meningitidis* antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

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

Az invazív fertőzésekben alkalmazott ceftriaxonnal szemben antibiotikum rezisztenciát eddig nem találtak, ezért az invazív mintából származó izolátumok esetében az antibiotikum érzékenységi vizsgálat csak az antibiotikum rezisztencia surveillance miatt ajánlható.

**Surveillance tevékenység céljából vizsgálható antibiotikumok, és azok MIC határértékei:**

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

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

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

### 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	1.25-23.75	≥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	
Penicillin	1 U	≥17	-	<17	1. pont
Amoxicillin/klavulánsav	2/1	≥15	-	<15	
Nalidix sav	30	≥23	-	-	2. pont
Tetracyclin	30	≥24	-	<24	3. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥23		<23	

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

1. A penicillin (1U) korongdiffúziós vizsgálatának megfelelően adható ki az ampicillin érzékenység is (ha penicillin érzékeny az izolátum, akkor ampicillin iránt is, ha rezisztens penicillinnel szemben, akkor ampicillinnel szemben is).
2. A nalidixsav a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Amennyiben a nalidixsav korong (30 µg) körüli gátlási zóna ≥23 mm, akkor az izolátumot valamennyi fluorokinolon származékra érzékenynek kell tekinteni. Amennyiben a nalidixsav korong körüli gátlási zóna <23 mm, akkor az alkalmazni kívánt fluorokinolon érzékenységét kell meghatározni. **Nalidixsav érzékenységet nem kell kiadni!**
3. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.



**P) Ajánlott antibiotikumok *Campylobacter coli* és *C. jejuni* izolátumok 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).

**R) Ajánlott antibiotikumok *Corynebacterium* spp. izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységének vizsgálatához**

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

1. Ha 16-20 órás inkubáció után (5% CO<sub>2</sub>, 35±1 °C, MH-F táptalaj) nem kielégítő a baktériumpázsit növekedésének mértéke, akkor azonnal vissza

kell helyezni a táptalajt termosztátba. Ekkor az érzékenységi vizsgálat eredményét 40-48 órás teljes inkubációs idő után kell leolvasni.

## 2. Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

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

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

## Irodalomjegyzék:

- [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
- EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1. ([http://www.eucast.org/expert\\_rules\\_and\\_intrinsic\\_resistance/](http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/))
- Az EUCAST ajánlása a klinikai és/vagy epidemiológiai jelentőségű rezisztencia mechanizmusok és rezisztenciák kimutatására. Mikrobiológiai Körlevél. 2014; 1. szám.
- <http://www.eucast.org/documents/rd/>
- Damjanova I, Tóth Á, Pászti J, Hajbel-Vékony G, Jakab M, Berta J, Milch H, Füzi M. Expansion and countrywide dissemination of ST11, ST15 and ST147 ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-type β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005—the new ‘MRSA’s’? J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 978-85.
- Kristóf K, Tóth Á, Damjanova I, Jánvári L, Konkoly-Thege M, Kocsis B, Koncan R, Cornaglia G, Szego E, Nagy K, Szabó D. Identification of a *bla*<sub>VIM-4</sub> gene in the internationally successful *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone and in a *Klebsiella oxytoca* strain in Hungary. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 1303-5.
- Juhász E, Jánvári L, Tóth A, Damjanova I, Nobilis A, Kristóf K. Emergence of VIM-4- and SHV-12-producing *Enterobacter cloacae* in a neonatal intensive care unit. Int J Med Microbiol 2012; 302: 257-60.
- Damjanova I, Jánvári L, Kristóf K, Szabó D, Kenesei É, Szikra L, Szemenyei M, Konkoly Thege M, Lázár A, Szabó J, Farkas M, Dobák A, Vámos M, Juhász Á, Pászti J, Tóth Á. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* strains in Hungary. 2012, 22nd ECCMID, P1683
- Melegh S, Kovács K, Gám T, Nyul A, Patkó B, Tóth Á, Damjanova I, Mestyán G. Emergence of VIM-4 metallo-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone in the Clinical Centre University of Pécs, Hungary. Clin Microbiol Infect. 2014; 20: O27-O29.
- [http://www.eucast.org/antimicrobial\\_susceptibility\\_testing/guidance\\_documents/](http://www.eucast.org/antimicrobial_susceptibility_testing/guidance_documents/)
- The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. European Heart Journal. 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- [http://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/warnings/#c13111](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/#c13111)

## EUCAST figyelemfelhívása

### Colistin érzékenységi vizsgálat – néhány kereskedelmi forgalomban elérhető vizsgáló módszerrel problémákat észleltek

*A figyelmeztetés 2016 júliusában jelent meg és 2016 augusztusában egészítették ki. A jelenlegi szöveg 2016 november 28-tól olvasható az EUCAST honlapján. Összefoglalja a korábbi figyelmeztetések szövegeit, valamint még több kórokozóról mutat be további mikroleveshígítási eredményeket. A figyelmeztetés addig marad érvényben amíg a probléma megoldásra nem kerül.*

**Előzmények:** A colistin érzékenységi vizsgálatokkal kapcsolatban számos probléma merült fel. Az EUCAST és a CLSI közös albizottságának ajánlása alapján a mikroleves hígítás az egyedüli elfogadott módszer a colistin érzékenységi vizsgálatára, míg a korongdiffúziós módszer egyáltalán nem alkalmas erre, mivel a nagyméretű colistin molekula rosszul diffundál a táptalajban. Ez a jelentés ugyan nem vizsgálta a gradiens tesztek használhatóságát, de megemlíti, hogy a szakirodalomban kétségbe vonják alkalmazhatóságát.

Ezért az EUCAST egy nemzetközi törzskollekciót (n=75) (*Escherichia coli* (n=14), *Klebsiella pneumoniae* (n=18), *Pseudomonas aeruginosa* (n=21) és *Acinetobacter* spp (n=22)) felhasználva, melyben vad típusú és változatos colistin rezisztencia szintű és rezisztencia mechanizmusú törzsek is voltak, szisztematikusan értékelte a különböző módszereket. Az *Enterobacteriaceae* izolátumok közül több *mcr-1* gént hordozott. A négy faj leveshígítással meghatározott colistin MIC értékei 0,25-128 mg/L intervallumban mozogtak.

A **colistin mikroleveshígításhoz** kereskedelmi forgalomban elérhető tesztek hasonlítottak össze: a TREK Diagnostics (Thermo Fisher Scientific) fagyasztott colistint tartalmazó paneljét, valamint standard fagyasztva-száritott paneleket (Sensititre, Thermo Fisher Scientific) és két különböző Micronaut panelt a Merlin-től. Mindegyik colistin mikroleveshígítási teszt jó eredményt adott, és csak kis hibák adódtak.

A **colistin gradiens tesztek** vizsgálatához a bioMérieux-tól és a Liofilchemtől szerezték be a tesztek. Az EUCAST Fejlesztési Laboratóriuma értékelte a gradiens tesztek alkalmazhatóságát. Mindkét gradiens teszt hasonló eredményt adott két különböző gyártótól származó Mueller-Hinton agaron is. Az Etest-et MH-E agaron is értékelték (az MH-E-t gyártó bioMérieux ezt a táptalajt ajánlja Etesthez). Mindkét gradiens teszt alulbecsülte a MIC értékeket egy vagy két kettős-hígítási fokkal, főleg 2 mg/L vagy afeletti határértéknél, ami fals érzékeny eredményhez vezetett (very major error – VME). Az MH-E-n kivitelezett Etest valamivel jobb eredményt adott, de a VME így is jelentős probléma maradt, ami *Pseudomonas* és *Acinetobacter* törzseknél még kifejezettebb volt.

Mindkét gyártót értesítették az eredményről, akik folyamatosan dolgoznak a probléma megoldásán. Egyelőre nem tudni, hogy a probléma megoldható-e a gradiens tesztek újrakalibrálásával, vagy hasonló problémával állunk szemben, mint a korongdiffúzió esetében.

**Mindezek alapján minden laboratóriumnak ajánlott, hogy a jelenleg elérhető colistin gradiens tesztek NE használja érzékenységi vizsgálatra!**

**Belső minőségellenőrzés:** Az itt tárgyalt problémák nem ismerhetők fel az ajánlott, csak érzékeny kontrolltörzsek alkalmazásával (*E. coli* ATCC 25922 és *P. aeruginosa* ATCC 27853). A gradiens tesztek legtöbb hibája a mikroleveshígítással mért 2, 4 és 8 mg/L MIC értéknél adódott, azonban mindkét kontrolltörzs MIC értékei ennél alacsonyabbak. Az alacsony szintű colistin rezisztencia kimutatásának ellenőrzésére az *E. coli* NCTC 13846 kontrolltörzs használata ajánlott.

**Korongdiffúzió:** Az EUCAST Fejlesztési Laboratórium a mikroleveshígítási vizsgálatokkal párhuzamosan vizsgálta a korongdiffúziós módszer alkalmazásának lehetőségét is (10, 25 és 50 µg tartalmú korongokkal). Eredményeik megerősítették, hogy a korongdiffúziós módszert egyik jelenleg elérhető koronggal sem lehet jól alkalmazni a colistin érzékenységi vizsgálatokra.

**Antibiotikum érzékenységet vizsgáló félautomata rendszerek:** Az EUCAST-nak még nem volt lehetősége hogy szisztematikusan megvizsgálja a Vitek2, Phoenix vagy MicroScan rendszereket erre a 75 izolátumra, ezért nem tudnak ajánlást adni sem a használatuk mellett, sem ellene. Azonban azt ajánlják, hogy amíg ezt az elemzést elvégzik és értékelik, a felhasználók mindhárom ajánlott kontroll törzset alkalmazzák a rendszerek működésének minőségi ellenőrzésére. A minőségellenőrzési vizsgálatokat el kell végezni mind az érzékeny kontroll törzsekkel (*E. coli* ATCC 25922 és *P. aeruginosa* ATCC 27853) mind a colistin rezisztens *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* pozitív) törzsszel is. Az *E. coli* NCTC 13846 esetében a colistin MIC célérték 4 mg/L (2-8 mg/L MIC érték nagyon ritkán előfordulhat).

**Összefoglalás és következtetés:** A korongdiffúziós módszert jelenleg nem lehet a colistin érzékenységi vizsgálatokhoz használni. Az elérhető gradiens tesztek alulbecsülik a colistin MIC értékeket és így a rezisztenciát is, ezért alkalmazásukat kerülni kell. A mikroleveshígítási tesztek megfelelő eredményt adtak mind az érzékeny, mind a rezisztens törzsek esetében. Jelenleg az EUCASTnak még nem volt lehetősége a félautomata rendszerek alkalmazhatóságának szisztematikus kiértékelésére, azonban egyéni megfigyelések alapján már észleltek súlyos hibákat (very major errors – VME).



Az EUCAST ajánlása, hogy a colistin érzékenységi vizsgálat minőségellenőrzéséhez mind a colistin érzékeny mind a colistin rezisztens kontrolltörzseket alkalmazni kell.

## Bakteriális nemi betegségek korszerű laboratóriumi diagnosztikája

Balla Eszter<sup>1</sup>, Urbán Edit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Országos Epidemiológiai Központ, II. Bakteriológiai Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged

A közlemény a bakteriális nemibetegségek három leggyakoribb és legismertebb válfaja: az urogenitális **chlamydiás**, a **gonorrhoea** és a **szifilisz** mellett a 2003-as évek óta Nyugat-Európából terjedésnek indult **lymphogranulomavenereum** laboratóriumi diagnosztikai lehetőségeit összegzi. E négy nemibetegség diagnosztikája kizárólag célzott módon, megfelelően vett, tárolt és beküldött mintákból valósítható meg. A tüneteken, anamnézisen, kontaktuskutatáson alapuló klinikai gyanú igazolása e releváns mintákból történhet meg, a rendelkezésre álló laboratóriumi módszerek alkalmazásával. Mivel a nemzetközi járványügyi adatok alapján a bakteriális nemibetegségek előfordulási gyakorisága emelkedő tendenciát mutat, ezek az ismeretek a gyakorlatban is rendkívül fontosak. A szerzők célja, hogy felhívják a figyelmet a fenti kórképek korszerű diagnosztikai lehetőségeire, valamint gyakori buktatóira.

A WHO adatai szerint [1] a nemi betegségek bakteriális kórokozói világméretben évente több mint kétszázmillió friss fertőzésért felelősek. Az aktív megelőzés mellett a korai felismeréssel társult adekvát kezelés és partnerkutatás lenne ideális e kórképek visszaszorítása érdekében, ám a nemi betegségekhez kötődő tévhitek és stigmák éppúgy hátráltatják ezt a törekvést, mint a korszerű szakmai ismeretek hiánya. E kórképek transzmissziójában a genitális átvitelen túl az orális, illetve az anális szexuális érintkezésnek is jelentősége lehet, amit a heteroszexuális betegek kivizsgálásánál is figyelembe kell venni. Mivel a tárgyalásra kerülő fertőzések olykor szisztémás formában, illetve előbbiekből adódóan extragenitális manifesztációban is megnyilvánulhatnak, a bőr-nemigyógyászok mellett szinte minden orvosi szakterület képviselői találkozhatnak a gyakran differenciál-diagnosztikai kihívást tartogató tünetekkel. A neonatalis STI (sexually transmitted infections) infekciók az anya és szexuális partnere(i) fertőzöttségét jelzik, így kivizsgálásukhoz és kezelésükhöz a társszaktárk képviselőinek bevonása is szükséges.

### ÁLTALÁNOS JÁRVÁNYÜGYI JELLEMZŐK

#### **Chlamydia trachomatis (D-K szerocsoport)**

A bakteriális nemibetegségek között változatlanul a *Chlamydia trachomatis* D-K szerocsoportba tartozó törzsei okozzák a legtöbb megbetegedést, melyet az Európai Járványügyi Központ (ECDC) adatai alapján 2013-ban 26 európai országból 384 ezret is meghaladó számban jelentettek be [2]. Ez az adat minden

bizonytal elmarad a valóságától, az aluldiagnosztizált fertőzések magas száma miatt. Az akut infekció ugyanis igen magas arányban tünetmentesen zajlik, a nők mintegy 70%-ában, a férfiak közel felében [3]. A *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) infekció sajátja, hogy az esetek több mint kétharmada a fiatal, 15-24 éves korosztályt sújtja, akik életkorukból adódóan a legkevesebb információval rendelkeznek a primer prevencióról. A fertőzések közvetítésében közel 90%-ban heteroszexuális kapcsolat szerepel. A nők és a férfiak ugyanolyan gyakorisággal fertőződnek meg, de a szűrővizsgálati lehetőségeket a nők jobban kihasználják, így náluk látszólag gyakoribb ez az infekció. Mindez tovább nehezíti a fertőzöttek diagnosztizálását, a kezeletlen kórkép viszont súlyos krónikus kismencedei szövődményekre hajlamosít.

A *C. trachomatis* fertőzések vertikális átvitelével az újszülötteket is veszélyeztetik, így nem csupán a szexuálisan aktív, felnőtt lakosság körében kell erre a kórokozóra gondolni. A vertikális transzmisszió leggyakrabban a fertőzött szülőcsatornán történő áthaladás közben történik, bár intrauterin fertőzésekről is beszámoltak már a szakirodalomban [4]. A terhesség alatti *C. trachomatis* szűrővizsgálat hazánkban rutinszerűen nem történik meg, holott különösen a 25 év alatti és/vagy a magas kockázatú gravidáknál ez mindenképp ajánlott lenne a koraterhességi szakaszban, és a 3. trimeszterben megismételve [5].

## Gonorrhoea

A bakteriális nemi betegségek között gyakoriság tekintetében a 2. helyen a *Neisseria gonorrhoeae* okozta fertőzések állnak. A 2013. évi ECDC adatok szerint a *C. trachomatis*-tól eltérően a gonorrhoeát háromszor gyakrabban diagnosztizálták férfiaknál, mint nőknél, illetve az összes eset több mint 40%-át az MSM csoportba tartozó férfiak (men who have sex with men, MSM) tették ki [2]. A fiatal korosztályba tartozó, 20-24 éves férfiaknál kiugróan magas volt a fertőzöttek száma, összességében pedig a 15-24 éves korosztályból jelentették nemtől függetlenül az esetek 39%-át.

A nők körében a tünetmentes akut fertőzések magas aránya (>50%) a *C. trachomatis* infekciókhoz hasonlóan megnehezítik a kórkép felismerését [6]. A szexuálisan aktív, felnőtt populációt érintő gonorrhoeás kórképeken kívül a vertikális neonatalis szemfertőzések ma már ritkaságnak számítanak azokban az országokban, ahol elterjedt a szülés utáni profilaxis (Credé-szemcsepp, antibiotikus kenőcs stb.) alkalmazásának gyakorlata [7].

## Szifilisz

A szifilisz nem tekinthetjük a múlt század letűnt betegségének. Az európai járványügyi adatok tanúsága szerint a *Treponema pallidum* okozta fertőzések emelkedő tendenciát mutatnak, melyek háttérében elsősorban az MSM populációban halmozódó megbetegedések állnak. Az ECDC 2013. évi jelentése alapján a szifilisz esetek mintegy 60%-a közülük került ki [2]. Ennek

ismeretében érthető, hogy a férfiaknál ötször gyakoribb a fertőzés, mint a nőknél. A korcsoportos megoszlás tekintetében a szifilisz közel egyenletesen, 30% körüli arányban észlelték a 25-34 éves; a 35-44 éves; valamint 45 év feletti korosztályban, azaz ebben a betegcsoportban nem a legfiatalabbak dominálnak. A vertikálisan terjedő bakteriális STI kórképek közül a szifilisz congenitális formája a legveszélyesebb, ami a kezeletlen korai szifilisz anyák 40%-ában is előfordulhat [8], és a szisztémás szervkárosodások következtében súlyos fejlődési rendellenességeket, vagy akár magzati elhalást is okozhat. A congenitális szifilisz kizárólag a terhesség alatti szűrővizsgálatokkal és a szeropozitív gravidák adekvát kezelésével lehet megelőzni, amit Magyarországon rendelet ír elő (26/2014. (IV. 8.) EMMI rendelet a várandósgondozásról.) A diagnosztizálatlan és/vagy kezeletlen szifilisz anyák betegségük első 4 évében mintegy 70%-os valószínűséggel fertőzik meg magzatukat [8]. Ők részint a gondozatlan terhesek közül; részint a szűrést követő, későbbi gesztációs szakban fertőződő gravidák közül kerülnek ki. A congenitális szifilisz esetek az EPINFO-k (OEK) adatai alapján hazánkban 2002. óta évi 0-10 számban kerülnek bejelentésre.

### **Lymphogranuloma venereum (*C. trachomatis* L1-3)**

A lymphogranuloma venereum (LGV) a *Chlamydia trachomatis* L1-3 szerotípusai által okozott, szexuális úton terjedő megbetegedés. Ez az invazív baktérium az uro/-anogenitális szervek felszínén/nyálkahártyáján behatolva a regionális nyirokutakon át terjed és a lokális elváltozáson túl a lágyéki nyirokcsomók purulens duzzanatát okozza. A behatolási kapu függvényében különféle tünetek kísérhetik a klasszikusan 3 stádiumú megbetegedést. Klasszikus formája Európában ritka, 2003-2004 során azonban egy hollandiai járvány kapcsán fény derült az MSM populációban halmozódó esetekre [9]. Azóta számos európai országban ez a rizikócsoport (elsősorban a HIV-pozitív) tekinthető az LGV által leginkább veszélyeztetett közösségnek. Igen ritkán heteroszexuális férfiaknál és nőknél is azonosították a kórképet. Az ECDC adatai alapján Európában egyre növekvő számban jelentik be az LGV eseteket; az összesített esetszám 2013-ban az ezret is meghaladta [2]. A hazai esetszám 2012. óta szintén növekvő tendenciát mutat (1 eset/2012; 2 eset/2013; 3 eset/2014; 8 eset/2015; 14 eset/2016), de valószínűleg messze elmarad a valós adatoktól.

### **MINTAVÉTEL, BEKÜLDÉS**

A felsorolt bakteriális nemi betegségek klinikuma (részleteiben nem kerül tárgyalásra) nagy általánosságban 3 csoportra osztható:

- **egy szervre lokalizálódó akut infekció**, mely a behatolási kapuban és közvetlen környezetében alakul ki (leggyakrabban az urogenitális szervek, anus, pharynx, conjunctiva nyálkahártyái lehetnek érintettek a primer STI fertőzések kapcsán);



- **a lokális infekció helyéről tovaterjedő, krónikus fertőzés** (pl.: ascendáló *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* okozta kismedencei gyulladás, krónikus LGV stb.);
- invazív kórokozó (*T. pallidum*) esetében **szisztémás megbetegedés, többszervi manifesztáció.**

Fontos hangsúlyozni, hogy a lokalizált, akut fertőzések esetén közvetlenül a fertőzött szervből (uro-anogenitális, conjunctivális elváltozásból, váladékból) javasolt a mintavétel. A szerológiai vizsgálatok a szifilisz és az LGV gyanú kivételével felnőtteknél nem diagnosztikus értékűek, mert a felszínes urogenitális és szemfertőzésekben specifikus immunválasz nem alakul ki. A felnőttek bakteriális nemi betegségeinek klinikai gyanúja esetén az 1. táblázatban foglaltak tekinthetők irányadónak, mely a nemzetközi útmutatások alapján készült [2,5,10,11].

Krónikus/késői/szisztémás fertőzésekben az ellenanyagválasz vizsgálata ajánlott, a közvetlen kórokozó-kimutatás lehetősége már a háttérbe szorul, ill. nem feltétlenül eredményes (pl. syphilis latens tarda). Kezeletlen luesz szövődményeként a sy II. stádiumtól kezdődően bármikor kialakulhat neuroszifilisz, de a diagnosztikát (különösen bizonytalan esetekben) szerológiai vizsgálattal célszerű kezdeni. Szeronegatív betegnél ui. felesleges a lumbálpunkció és a liquorminta ezirányú vizsgálata. Ismert szeropozitív betegnél szérum- és liquorminta párhuzamos vétele és beküldése javasolt.

Neonatalis *C. trachomatis* fertőzés gyanújakor, valamint connatalis luesz laboratóriumi diagnosztikájához a direkt vizsgálómódszerek és a szerológia **kombinálása** célszerű, részint a kórokozó közvetlen kimutatása, részint az újszülött saját, kórokozó-specifikus IgM-jének detektálása céljából (lásd később). Connatalis luesz gyanúja esetén a maternális vs. neonatalis ellenanyagszintek összehasonlítása is informatív lehet, ezért, amennyiben mód van rá, az anyai szérumminta beküldése is javasolt.

### 1. táblázat Mintavételi eljárások és laboratóriumi diagnosztikus módszerek akut bakteriális nemi betegségek gyanújakor felnőtteknél

Kórokozó	AKUT kórkép	Javasolt minta	Ajánlott vizsgálómódszer	Szerológiai vizsgálat szerepe
<i>Chlamydia trachomatis</i> D-K	cervicitis, urethritis, proctitis, conjunctivitis	elsősugár vizelet (csak férfiaknál); ill. hámszejtdús váladék a fertőzött szervből	PCR (vagy egyéb NAAT)	AKUT fertőzésben NEM INFORMATÍV!
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	cervicitis, urethritis, proctitis, pharyngitis	(szállítás esetén: speciális transzportközegbe vett) váladék a fertőzött szervből	tenyésztés és antibiogram * (PCR)**	NEM INFORMATÍV! (rutinszerűen nem terjedt el)
<i>Treponema pallidum</i>	fertőző szifilisz (I, II stádium, ill. sy latens recens)	ingersavó, ill. a nedvedző/hámló vagy fekélyes léziókból vett minta; bubóaspiratum	PCR (vagy egyéb NAAT)	Feltétlenül javasolt! Diagnosztikus értékű
<i>Chlamydia trachomatis</i> L1-3	lympho-granulomavene reum	hámszejtdúsanalís-, urethra-, sipolyváladék, bubóaspiratum	PCR + genotipizálás	Javasolt, (szupportív jelentőségű)

\**N. gonorrhoeae* gyanú esetén a Gram-festett kenetvizsgálat kizárólag férfiak nem-komplikált urethritisében lehet diagnosztikus értékű!

\*\* a *N. gonorrhoeae* PCR vizsgálati eredmény csak empirikus terápiát tesz lehetővé [5]

PCR-polimeráz láncreakció, NAAT-nukleinsav-amplifikációs technikák

### LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKUS MÓDSZEREK

A tárgyalt bakteriális kórokozók rutin aerob tenyésztési módszerekkel nem mutathatók ki, ezért a megfelelően vett klinikai mintából történő közvetlen kimutatásuk, ami a definitív diagnózis alapja, részint speciális tenyésztési feltételek mellett (*N. gonorrhoeae*); részint nukleinsav-detektáló módszerekkel (*T. pallidum*, *C. trachomatis* D-K; L1-3) biztosítható.

*C. trachomatis* fertőzés gyanúja esetén a klinikai kép függvényében a laboratóriumi diagnosztikában a közvetlen detektáló eljárások és szerológiai módszerek közül választhatunk. Felnőttek akut urogenitális/conjunctivális fertőzésében a *C. trachomatis* specifikus antitestek detektálása **nem** diagnosztikus értékű! Ezekben az esetekben gold standard laboratóriumi eljárásnak a nukleinsav-amplifikációs technikák (NAAT) számítanak. Aszcendáló/krónikus kismencedei fertőzésben, reaktív arthritiben, Reiter-szindrómában fordított a helyzet, mert a szervezet immunválaszának kimutatását célzó **szerológiai vizsgálatok** (magas specifitású ELISA, immunoblottal

verifikált eredményei) képezik a laboratóriumi diagnosztika alapját. Neonatalis *C. trachomatis* fertőzés igazolásához közvetlen detektáló eljárásokat (conjunctiva-váladékból, ill. nasopharyngeális mintából) és szerológiai módszereket **együttesen** alkalmazunk a diagnosztikában. Amennyiben lehetőség van anyai minta beküldésére, úgy *C. trachomatis* vertikális átvételének igazolásához az anyai cervixminta vizsgálata javasolt.

A **szifilisz** diagnosztikája során a direkt kimutatási módszerek korlátozott volta (PCR, sötétlátóteres mikroszkópos technika) és szűkkörű klinikai alkalmazhatósága (fertőző stádiumok, congenitális szifilisz) miatt a szerológiai módszerek alkalmazása kerül előtérbe. A szerodiagnosztika hagyományosan igen nagy jelentőségű a betegség szűrésében, verifikálásában, és stádiumának megítélésében. A nemzetközi szakirodalom alapján fontos hangsúlyozni, hogy mind az aspecifikus, mind a specifikus treponema teszteknek megvan a létjogosultsága, mivel nem létezik olyan szerológiai metodika, mely önmagában alkalmazva optimális lenne [11,12]. A jelenleg elterjedt specifikus (TPHA, TPPA, ELISA, western blot) és aspecifikus laboratóriumi diagnosztikus módszerek (RPR, VDRL) kombinált alkalmazása a leginformatívabb. Az aspecifikus szerológiai tesztek kvantitatív (titrált) eredményei alapján, nyomon követhető a terápia hatásossága; megítélhető az esetleges reinfekció ténye; valamint a neuroszifilisz, illetve a congenitális szifilisz klinikai kockázata. A specifikus tesztek a verifikálásban, az infekció tényének igazolásában játszanak szerepet, kvantitatív elvégzésük felesleges, mivel a specifikus ellenanyagszintek nem követik a terápia hatásosságát, és évekig, évtizedekig perzisztálhatnak.

Az akut *Neisseria gonorrhoeae* fertőzések diagnosztikájában a célzott terápia érdekében a klasszikus tenyésztésre kell törekedni, mivel az empirikus kezelési lehetőségek erősen beszűkültek, és a multirezisztens törzsek terjedése miatt megjósolhatatlan a terápiás hatékonyságuk. A nukleinsav-detektáló vizsgálóeljárások érzékenyebbek ugyan a tenyésztésnél, de a célzott kezeléshez nem nyújtanak támpontot [5]. Az izolálás eredményességét speciális transzportközeg (pl. Vagitest, *Liofilchem*) alkalmazásával biztosíthatjuk, melyből akár 72 óra múlva is eredményesen izolálható a kórokozó. A gonorrhoea diagnosztikájában szerológiai módszerek nem terjedtek el, ellenanyagválaszt rutin laboratóriumi körülmények között nem vizsgálunk [13].

A **lymphogranuloma venereum** laboratóriumi diagnosztikája a kórokozó DNS-ének kimutatásán és genotipizálásán alapul [5,14], ami speciális laboratóriumi diagnosztikus háttérrel igényel (OEK, STI referencialaboratórium). Ha a rizikó csoportba tartozó beteg adekvát klinikai tünetei mellett az anogenitális minták vizsgálata *C. trachomatis* pozitivitást jelez, mindenképp indokolt az LGV irányába történő további vizsgálat. Klinikai gyanú esetén a szerológiai módszerek (immunoblot) is alátámaszthatják a diagnózist a specifikus ellenanyagok

detektálása révén, mivel a D-K szerotípusok okozta fertőzésekkel ellentétben az invazív L1-3 szerotípusok detektálható IgA és IgG ellenanyagválaszt generálnak [15]. A reinfekciók gyakoriak, tartós védettség nincs. STI kórképről lévén szó, feltétlenül indokolt a partnerkutató- és vizsgálat.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A bakteriális STI kórképek nemzetközi adatai növekvő számú megbetegedésekre hívják fel a figyelmet, amely több tényezővel is magyarázható. A HIV-fertőzéstől való félelem korábbi visszatartó ereje napjainkban már nem számottevő, és a felsorolt infekciók antibiotikumokkal (jelenleg még) gyógyíthatóak, bár hangsúlyozni kell, hogy a multirezisztens *N. gonorrhoeae* törzsek terjedése miatt ezen a területen is terápiás nehézségekkel kell számolni. A felnövekvő fiatal generáció egészségügyi alapismeretei erősen hiányosak, és a nemi betegségek kapcsán számos téves információ kering. A rizikócsoporthoz tartozók promiszkuus magatartása, az interneten történő ismerkedés és az alkalmi partnerek váltogatása a felelőtlen szexuális magatartással együtt fokozza a fertőződés kockázatát, ami a fekélyképződéssel járó infekciók esetében tovább növeli a társfertőzések kialakulásának esélyét [16]. A definitív diagnózishoz releváns minta, megfelelően végzett és interpretált laboratóriumi vizsgálat, a gyógyuláshoz pedig adekvát, korszerű terápia és kontrollvizsgálat szükséges. Ez a folyamat a gyakorlatban azonban számos ponton megakadhat, így a fertőző forrás tovább terjesztheti az infekciót.

Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy a felsorolt járványügyi adatok tükrében mindig szem előtt kell tartani az STI-kórképek lehetőségét, különösen magas rizikójú beteg jelentkezése esetén és nem kizárólagosan a nemi szervi lokalizációban észlelt elváltozásoknál. Extragenitális kórformáknál ugyanis csak az STI irányába kiterjesztett differenciál-diagnosztikai vizsgálatokkal lehet igazolni pl. a gonorrhoeás pharyngitist vagy a chlamydiás conjunctivitist, és ily módon kerülhető el, hogy tévesen Crohn-betegként kezeljék az LGV-sproctitisben szenvedő MSM férfit.

Az STI koinfekciók gyakorisága, a klinikailag gyakran átfedő vagy aspecifikus tünetek miatt feltétlenül indokolt, hogy a betegek kivizsgálása a teljes bakteriális STI spektrumot ölelje fel, mind a direkt kórokozó-kimutatás, mind a szerológiai szűrések terén. A hatékony megelőzés érdekében pedig elengedhetetlen a klinikai konzultáció, a felvilágosítás, a partnerkezelés, és a rizikócsoporthoz tartozók körében végzett szűrőprogramok.

## Irodalomjegyzék:

1. WHO. Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections. 2016 – 2021, May 26, 2016.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2013. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2013.pdf> (2015, accessed 15 August 2015).
3. Stamm WE. *Chlamydia trachomatis*: progress and problems. J Infect Dis. 1999; 179:S380–3
4. Gencay M, Koskiniemi M, Fellman V et al. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants. APMIS. 2001 Sep;109(9):636-40.
5. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.
6. Bignell C, Unemo M, European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2013 Feb;24(2):85-92. doi: 10.1177/0956462412472837.
7. Zar HJ. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. Pediatric Drugs, 2005. Vol. 7, No. 2, pp. 103-110
8. Walker GJ, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Jun;12(3):198-206. Epub 2007 Feb 28.
9. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar 12 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2004 Oct 1;39(7):996-1003. Epub 2004 Sep 8.
10. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ et al. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS. 2016 Apr;27(5):333-48. doi: 10.1177/0956462415618837. Epub 2015 Nov 24.
11. Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Dec; 28(12):1581-93. doi: 10.1111/jdv.12734. Epub 2014 Oct 27.
12. Dr. Várkonyi Viktória, Dr. Balla Eszter: Szifilisz szerodiagnosztika, hagyományos és új vizsgálómódszereink helye a nemzetközi gyakorlat alapján. STD és Genitális Infektológia 2009. III.(1):3-9.
13. Ng LK, Martin IE. The laboratory diagnosis of Neisseria gonorrhoeae. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 Jan-Feb; 16(1): 15–25.

14. de Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A et al. European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infections. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jan;29(1):1-6.
15. Balla E., Petrovay F., Mag T. et al. Confirmed cases of lymphogranuloma venereum in Hungary, 2012-2014: supportive diagnostic tool of immunoblotting. *Sex Transm Infect.* 2015;91(3):200.
16. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect.* 2005 81(6):448-52.