



2022. XXII. évfolyam 2. szám

Tartalom:

Változások és újdonságok az EUCAST antibiotikum érzékenységi vizsgálati ajánlásainak kapcsán

Tóth Ákos¹, Kristóf Katalin², Pál-Sonnevend Ágnes³, Kardos Gábor⁴

¹Nemzeti Népegészségügyi Központ, ²Semmelweis Egyetem, ³Pécsi Tudományegyetem, ⁴Debreceni Egyetem

Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v12.0 verzió alapján

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

2022. évi frissítésben közreműködtek: Tóth Ákos¹, Kristóf Katalin², Kardos Gábor³

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

EUCAST 12.0 - Előrelépések az anaerob baktériumok antibiotikum-érzékenységének interpretálásában

Dr. Iván Miklós

Semmelweis Egyetem

2022



Kiadja: Nemzeti Népegészségügyi Központ

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

Felelős kiadó: Dr. Müller Cecília

Alapító szerkesztő:

Dr. Füzi Miklós

Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő:

Pászti Judit

Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály

Szerkesztő:

Dr. Áy Éva

Erdősi Tímea

Dr. Tóth Ákos

Technikai szerkesztő:

Adraveczi Lilla

Olvasó szerkesztő:

Dr. Dencs Ágnes

Prof. Dr. Pál Tibor

ISSN 2063-9813 (Online)

A Mikrobiológiai Körlevelek az NNK honlapján

www.nnk.gov.hu elérhetőek

Tartalom

Változások és újdonságok az EUCAST antibiotikum érzékenységi vizsgálati ajánlásainak kapcsán	4
Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v12.0 verzió alapján.....	9
A) Ajánlott antibiotikumok a nem vizeletből és nem enterális fertőzésből származó <i>Enterobacterales</i> izolátumok érzékenységének vizsgálatához.....	11
B) Ajánlott antibiotikumok a vizeletből izolált <i>Enterobacterales</i> izolátumok érzékenységének vizsgálatához.....	14
C) Ajánlott antibiotikumok a <i>Pseudomonas</i> spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához	19
D) Ajánlott antibiotikumok <i>Acinetobacter</i> spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához:	21
E) Ajánlott antibiotikumok <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	22
F) Ajánlott antibiotikumok <i>Staphylococcus</i> spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához	23
G) Ajánlott antibiotikumok <i>Enterococcus</i> spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához	29
H) Ajánlott antibiotikumok A, B, C és G csoportú streptococcus izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	31
I) Ajánlott antibiotikumok <i>Streptococcus pneumoniae</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	33
J) Ajánlott antibiotikumok egyéb <i>Streptococcus</i> spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	36
K) Ajánlott antibiotikumok <i>Haemophilus influenzae</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	38
L) Ajánlott antibiotikumok <i>Moraxella catarrhalis</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához	41
M) Ajánlott antibiotikumok <i>Neisseria meningitidis</i> antibiotikum érzékenységének vizsgálatához.....	42
N) Ajánlott antibiotikumok <i>Listeria monocytogenes</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához	43
O) Ajánlott antibiotikumok <i>Pasteurella multocida</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához	43
P) Ajánlott antibiotikumok <i>Campylobacter coli</i> és <i>C. jejuni</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	44
R) Ajánlott antibiotikumok <i>Corynebacterium</i> spp. (kivéve <i>C. diphtheriae</i>) izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	45
S) Ajánlott antibiotikumok <i>Aeromonas</i> spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához	45



T) Ajánlott antibiotikumok <i>Aerococcus sanguinicola</i> és <i>A. urinae</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	46
U) Ajánlott antibiotikumok <i>Kingella kingae</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához	47
V) Ajánlott antibiotikumok <i>Achromobacter xylosoxidans</i> izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	48
X) Ajánlott antibiotikumok <i>Vibrio</i> spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához	49
Z) Ajánlott antibiotikumok <i>Bacillus</i> spp. izolátumok (kivéve <i>B. anthracis</i>) antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához.....	50
Irodalomjegyzék:.....	51
EUCAST 12.0 - Előrelépések az anaerob baktériumok antibiotikum-érzékenységének interpretálásában	52
Rövidítések jegyzéke:.....	57
Irodalomjegyzék:.....	58

Változások és újdonságok az EUCAST antibiotikum érzékenységi vizsgálati ajánlásainak kapcsán

Tóth Ákos¹, Kristóf Katalin², Pál-Sonnevend Ágnes³, Kardos Gábor⁴

¹Nemzeti Népegészségügyi Központ, ²Semmelweis Egyetem, ³Pécsi Tudományegyetem, ⁴Debreceni Egyetem

Jelen összefoglalóban négy téma kerül bővebb ismertetésre:

- 1) A “M” kategória magyar megnevezésének változása - „**Megnövelt expozícióra érzékeny**”
- 2) Hemokultúrából közvetlenül elvégezhető antibiotikum érzékenységi vizsgálatok – aktualitások
- 3) Természetes (intrinsic) rezisztencia helyett – „**Várhatóan rezisztens**” **fenotípus**
- 4) EUCAST figyelmeztetés: Cefiderocol érzékenységi vizsgálatok

Az EUCAST összes aktualitása megtalálható a www.eucast.org honlapon.

- 1) A “M” kategória magyar megnevezésének változása - „**Megnövelt expozícióra érzékeny**”

Az EUCAST ajánlása alapján 2019. január 1-től megváltozott az érzékenységi határértékek definíciója. Erről részletesen a Mikrobiológiai Körlevél 2018. XVIII. évfolyam 4. számában számoltunk be.

A legnagyobb változás a „M” kategóriában történt, mivel a korábban mérsékelt érzékeny kategória nemcsak nevében változott meg, hanem tartalmában is:

„I (susceptible, increased exposure – M, érzékeny, megnövelt expozíció): egy mikroorganizmus az adott szerre érzékenynek tekintendő, azaz a terápia nagy valószínűséggel sikeres lesz, ha a baktérium szerrel történő expozíciója a szokványosnál magasabb. Ezt bekövetkezhet akkor, ha a fertőzés helyén a szer koncentrációja magasabb, illetve ha a standard adagolást megváltoztatjuk (pl. elnyújtott infúzió, vagy gyakoribb adagolás, vagy magasabb dózis adásával)

A definíció egyszerűsítésére a következő magyar kifejezést ajánlottuk akkor: „Maximális dózis érzékeny.”

Azonban ez nem adja vissza megfelelően az EUCAST definíciójának tartalmát, ezért javasoljuk az „M” kategória megnevezésének megváltoztatását „**Megnövelt expozícióra érzékeny**”-re, amit mikrobiológiai leleten a következő szöveges magyarázó szöveggel ajánlott a továbbiakban kiadni:

Az „M” (megnövelt expozícióra érzékeny) interpretálás jelentése: A mikroorganizmus okozta fertőzés nagy valószínűséggel sikeresen kezelhető

az adott szerrel, amennyiben a hatóanyag koncentráldik a fertőzés helyén, vagy a szert emelt dózisban alkalmazzák. (Az EUCAST által javasolt adagolás az alábbi linken érhető el:

https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf)

2) Hemokultúrából közvetlenül elvégezhető antibiotikum érzékenységi vizsgálatok – aktualitások

2019. január 1-től elérhető az EUCAST ajánlása a hemokultúra palackból közvetlenül elvégezhető, rövidebb inkubációs idejű antibiotikum érzékenységi vizsgálatokra (rapid antimicrobial susceptibility testing - RAST).

A módszer rövid leírása:

- A pozitív hemokultúrából (validáltak: BD, bioMerieux és ThermoFisher) 100-150 µL tápfolyadékot kell közvetlenül felvinni a megfelelő táptalajra (MH, MH-F).
- Nem kell centrifugálni vagy hígítani előtte – az EUCAST ajánlásának megfelelően kell pázsitot kenni és a korongdiffúziós vizsgálatot elvégezni
- Rövidebb inkubációs idő (4-6-8 óra) – baktérium specíesenként minden időtartamhoz saját, külön határérték táblázat tartozik. Az inkubációs idő 16-20 órára meghosszabbítható, és ekkor is értékelhető a vizsgálat.
- Csak az identifikálás ismeretében lehet az érzékenységi eredményt kiértékelni.
- Jelenleg a következő specíesekre validálták a módszert:
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Enterococcus faecalis* és *E. faecium*
 - *Acinetobacter baumannii*
- A hemokultúra automata pozitív jelzése után a vizsgálatot 18 órán belül lehet elvégezni.
- Nem minden gátlási zóna olvasható le 4 óra inkubáció után. Ilyenkor 6 és 8 óra után is le kell olvasni. Amennyiben szükséges (pl. a laboratórium munkarendje miatt máshogy nem megoldható) 16-20 óra inkubáció után is leolvasható és értékelhető az eredmény (erre külön határértékek vonatkoznak).
- Csak egyértelmű gátlási zónahatárt szabad leolvasni. Ha nem egyértelmű, akkor 6 és 8, vagy 16-20 óra inkubálás után újra le kell olvasni.

- A RAST-hoz tartozó határérték táblázatot csak ehhez a módszerhez szabad alkalmazni
- Az egyszer már megfelelően leolvasott és interpretált zónaátmérőket nem szabad későbbi inkubációs időpontban újra értékelni (pl. a 8 óra inkubáció után értékelt eredményt 16 órás inkubáció után újra).

Inkubációs körülmények RAST vizsgálathoz:

Baktérium	Inkubációs idő	Táptalaj	Inkubáció
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	4, 6, 8 és 16-20 óra	MH	35±1°C, normál légkör
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	4, 6, és 8 óra	MH	35±1°C, normál légkör
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6, 8 és 16-20 óra	MH	35±1°C, normál légkör
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4, 6, 8 és 16-20 óra	MH-F	35±1°C, 4-6% CO ₂

A hemokultúra palackból közvetlenül kivitelezhető RAST módszerhez az EUCAST honlapján részletes leírások találhatóak:

https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/RAST/2022/EUCAST_RAST_methodology_v3.0_final.pdf

https://www.eucast.org/rapid_ast_in_blood_cultures/breakpoints_for_short_incubation

3) Természetes (intrinsic) rezisztencia helyett – **Várhatóan rezisztens fenotípus**

Az EUCAST évek óta nem talált megfelelő definíciót a természetes (intrinsic) rezisztencia fogalmára. Az érzékenységi határértékek „expozíció” függése (dozírozás és az adagolás esetleges változásai, vagy bizonyos esetekben a magasabb toxicitási szint elfogadása, mert nincs alternatív hatóanyag a terápiára) miatt nem tudtak egységes meghatározást alkotni.

Az egyes baktérium faj/antibiotikum pároknál a „várhatóan rezisztens” illetve „várhatóan érzékeny” fenotípus bevezetésének előnye az, hogy az érzékenység vizsgálata szükségtelenné válik, azaz a vizsgálat elvégzése nélkül kiadható az ebbe a kategóriába sorolt species/hatóanyag párok esetében az antibiotikum érzékenységi eredmény.

„**Várhatóan rezisztens fenotípus**”-ba tartozik egy hatóanyag adott species esetében, ha az adott speciesben vizsgált izolátumok $\geq 90\%$ -a rezisztens fenotípust mutat. Egy fajt akkor tekintenek „**Várhatóan érzékeny fenotípus**”-

únak egy hatóanyaggal szemben, ha a vad-típusú izolátumok érzékeny (É vagy M) fenotípust mutatnak, és az izolátumok 99%-ában nincs semmiféle szerzett rezisztencia mechanizmus az adott szerrel szemben.

Mindkét esetben az érzékenységi vizsgálatot legjobb nem elvégezni. Amennyiben az érzékenységi vizsgálatot elvégezték és az eredmény ellentmond az elvártnak, akkor azt gyanakvással kell kezelni (pl. ellenőrizni az identifikálást, a tenyészet tisztaságát, a vizsgált hatóanyag minőségének megfelelőségét).

Az EUCAST honlapján folyamatosan bővülő táblázatokban foglalták össze az „várhatóan rezisztens” és „várhatóan érzékeny” fenotípusokat:

https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes/expected_phenotypes

4) EUCAST figyelmeztetés (2022. augusztus): Cefiderocol érzékenységi vizsgálatok (<https://www.eucast.org/ast-of-bacteria/warnings>)

2022. januárjában a Thermo-Fisher figyelmeztetést adott ki a cefiderocol fagyasztva szárított paneljeivel végzett mikro-leveshígításos MIC érték meghatározásával kapcsolatban, hogy az akkor elérhető MH-leveseikkel vizsgálva nem megfelelő eredményt adnak. A gyártó javasolta, hogy ezeknél a lemezeknél a cefiderocol eredményeket hagyják figyelmen kívül.

Az EUCAST értékelte ezeket a kereskedelmi forgalomban kapható tesztek, és mindegyiknél problémák merültek fel a pontossággal, a reprodukálhatósággal, a torzítással és/vagy egyeseknél a kihagyott „well”-ekkel kapcsolatban. Emiatt nehéz megoldani az ATU (technikai bizonytalansági terület) kategóriába eső izolátumok érzékenységének interpretációját a rutinvizsgálatok során.

A cefiderocol érzékenységi vizsgálatával kapcsolatos problémák tisztázása érdekében további munka folyik. Az EUCAST két kereskedelmi terméket vizsgál jelenleg: az UMIC (Bruker) és a ComASP (Liofilchem). Az EUCAST értékelése ezekre 2022. őszén lesz elérhető.

Figyelembe véve a jelenlegi korlátokat és a multirezisztens baktériumok vizsgálatának szükségességét, az EUCAST a következő ajánlásokat tette mindaddig, amíg a MIC-meghatározás kérdése nem kerül megoldásra.

Korongdiffúziós vizsgálat: A laboratóriumoknak ajánlott a cefiderocol érzékenységi vizsgálatát korongdiffúzióval végezni. A korongdiffúzió, ha helyesen végzik, és az ajánlott minőségellenőrzési irányelveket betartják, helyesen határozza meg az ATU-n kívüli érzékenységet és rezisztenciát.

Az ATU-n belül, és amíg nincs alternatív módszer az interpretációs bizonytalanságok feloldására (pl. MIC-vizsgálat a rutinlaboratóriumban), az EUCAST azt javasolja, hogy a laboratóriumok hagyják figyelmen kívül az ATU-t, és a határérték táblázatokban szereplő zónaátmérő határértékek alapján interpretálják az eredményeket.



Azonban, mint minden érzékenységi vizsgálati módszernél az eredmények a felhasznált anyagok minőségétől és a kivitelezés precizitásától függenek (akkor elfogadható a beállított vizsgálat, ha *Escherichia coli* ATCC 25922 és a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 esetében teljesülnek az EUCAST minőségellenőrzési kritériumai, azaz legalább 5 megismételt teszt átlaga +/-1 mm-en belül van a célértékekhez képest).

Az EUCAST összehasonlított néhány gyakrabban használt korongot és MH agart:

Az értékelt cefiderocol 30 µg-os korongok (Liofilchem, Mast és Oxoid) és Muller-Hinton agarok (BBL, bioMérieux, Bio-Rad, Liofilchem és Oxoid) közül az Oxoid korongjai és a Bio-Rad MH agarja az elfogadhatónál nagyobb zónaátmérőt eredményezett mind a QC törzsek, mind a klinikai izolátumok esetében. Az Oxoid korongok és a Bio-Rad MH agar kombinálása tovább növelte a problémát.

Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v12.0 verzió alapján

Utolsó frissítés: 2022.03.25. (kiemelések: változások a legutóbbi dokumentumhoz képest)

Első változatot összeállította: Tóth Ákos¹, Kristóf Katalin², Füzi Miklós²
 2022. évi frissítésben közreműködtek: Tóth Ákos¹, Kristóf Katalin², Kardos Gábor³
¹Nemzeti Népegészségügyi Központ, ²Semmelweis Egyetem, ³Debreceni Egyetem

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatokhoz ajánlott táptalajok:

Baktérium	Táptalaj/Inokulum sűrűség
<i>Enterobacterales</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Aeromonas</i> spp., <i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Bacillus</i> spp., <i>Burkholderia pseudomallei</i> , <i>Vibrio</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. <i>Aerococcus sanguinicola</i> , <i>A. urinae</i> <i>Kingella kingae</i>	Mueller-Hinton agar + 5% defibrinált lóvér + 20 mg/L β -NAD (MH-F)/ 0,5 McFarland (* <i>S. pneumoniae</i> esetében, ha csokoládé agarról készül a szuszpenzió: 1,0 McFarland)
Egyéb tápanyagigényes baktériumok	Még nincs meghatározva

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatok minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája:

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

Antibiotikum/inhibitor kombinációk érzékenységi vizsgálatainak minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája:

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

Colistin érzékenységi vizsgálatok minőségellenőrzéséhez használandó törzsek listája:

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

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

1. „-”: Az érzékenységi vizsgálat elvégzése nem ajánlott. A baktérium ellen az antibiotikum gyengén hat, ezért ha a kiadott antibiotikumok között szerepel ilyen hatóanyag, **akkor vizsgálat nélkül rezisztensnek kell kiadni.**
2. „IE” – Insufficient Evidence: nincs elegendő bizonyíték az antibiotikum terápiás hatékonyságáról; a MIC érték kiadható megjegyzéssel, de érzékenységi kategóriák (É, M, R) nélkül.
3. „IP” – In Preparation: meghatározása folyamatban.
4. „NA” – Not Applicable: nem alkalmazható – pl. korábban (CLSI ajánlásban) érzékenység/rezisztencia szűréséhez használt antibiotikum, melyet most nem ajánlanak (pl. *Salmonella* spp. – nalidixsav).
5. „ATU” – Area of Technical Uncertainty: Technikai Bizonytalanság Területe (Részletes leírás és magyarázat a www.eucast.org honlapon illetve a Mikrobiológiai Körlevél XVIII. évfolyam 4. számában olvasható)
6. „(x)” – A zárójelben feltüntetett határértékek az adott organizmusok epidemiológiai cutoff (ECOFF) értékein alapulnak. Az ECOFF egy adott faj és hatóanyag kombináció esetében az a legmagyasabb MIC érték (vagy legkisebb gátlási zóna), mely a szerzett rezisztencia mechanizmusokkal rendelkező izolátumokat elkülöníti a vad-típusú izolátumoktól. Az ECOFF érték önmagában nem utal a terápiás sikerességre, azonban bizonyos helyzetekben és/vagy ha a hatóanyagot kombinációban alkalmazzák más hatékony szerekekkel, akkor a terápiában való alkalmazásuk mérlegelhető.
7. Az „M” (magnified exposure sensitive) interpretálás jelentése: A mikroorganizmus okozta fertőzés nagy valószínűséggel sikeresen kezelhető az adott szerrel, amennyiben a hatóanyag koncentrálódik a fertőzés helyén, vagy a szert emelt dózisban alkalmazzák.

Korongdiffúziós vizsgálatok

Fontos szabály:

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

(http://www.eucast.org/eucast_disk_diffusion_test/disk_diffusion_methodology/)

Néhány kiemelendő tudnivaló:

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

Az antibiotikum érzékenység megfelelő interpretációjához a vizsgált izolátum megfelelő identifikálása szükséges. Az interpretálásnál figyelembe kell venni a természetes rezisztenciát, a ritka, különleges rezisztenciákat, illetve a szerzett rezisztencia mechanizmusok alapján készült interpretációs szabályokat [2].

A táblázatok az **EUCAST 2022. január 1-től érvényben lévő aerob baktériumok antibiotikum érzékenységi határértékeit (v12.0)** [1] tartalmazó ajánlása alapján, illetve az EUCAST szakértői ajánlásai alapján készültek [2].

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

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

A) Ajánlott antibiotikumok a nem vizeletből és nem enterális fertőzésből származó *Enterobacterales* izolátumok érzékenységének vizsgálatához.

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

A1. lemez (az antibiotikumok felsorolása a felhelyezés ajánlott sorrendjében történik)

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Ampicillin <i>i.v.</i>	10	≥14	-	<14		
Cefuroxim <i>i.v.</i>	30	≥50	49-19	<19		2. pont
Ertapenem	10	≥25	-	<25		10. pont
Ceftazidim	10	≥22	21-19	<19		6., 7., 8. pont
Amoxicillin/ klavulánsav <i>i.v.</i>	20/10	≥19	-	<19	19-20	6., 8. pont
Ceftriaxon	30	≥25	24-22	<22		Egyéb fertőzés 6., 7., 8. pont
		≥25		<25		Csak meningitisnél

A2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Cefoxitin	30	≥19	-	<19		AmpC-termelés szűrésére
Tigecyclin	15	≥18	-	<18		4. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥14	13-11	<11		
Cefepim	30	≥27	26-24	<24		6., 8. pont
Polymyxin B	300	diagnosztikus				15. pont
Gentamicin	10	(≥17)	-	(<17)		Szisztémás fertőzés
		≥17	-	<17		Húgyúti eredetű fertőzés

A3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Imipenem	10	≥22	21-19	<19		3. pont
Meropenem	10	≥22	21-16	<16		Egyéb fertőzés
		≥22	-	<22		Meningitis
Ciprofloxacin	5	≥25	24-22	<22	22-24	12., 13. pont
Piperacillin/tazobactam	30/6	≥20		<20	19	6., 8. pont
Amikacin	30	(≥18)	-	(<18)		Szisztémás fertőzés
		≥18	-	<18		Húgyúti eredetű fertőzés
Tobramycin	10	(≥16)	-	(<16)		Szisztémás fertőzés
		≥16	-	<16		Húgyúti eredetű fertőzés

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Cefotaxim	5	≥20	19-17	<17		Egyéb fertőzés 7., 8. pont
		≥20	-	<20		Csak meningitisnél
Ceftolozan/tazobactam	30-10	≥22	-	<22	19-21	15. pont
Ceftazidim/avibactam	10-4	≥13	-	<13		15. pont
Cefiderocol	30	≥22	-	<22	18-22	15. pont

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

B1. lemez – Megegyezik az A1. lemezzel!

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

B2. *Escherichia coli* lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Cefixim	5	≥17	-	<17		enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Ciprofloxacín	5	≥25	24-22	<22	22-24	12.,13. pont
Fosfomicin	200	≥24	-	<24		16. pont
Trimetoprim- sulfametoxazol	1,25-23,75	≥14	13-11	<11		
Gentamicin	10	≥17	-	<17		
Nitrofurantoin	100	≥11	-	<11		5. pont

B2. lemez (nem *Escherichia coli*)

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Cefixim	5	≥17	-	<17		Enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Ciprofloxacín	5	≥25	24-22	<22	22-24	12.,13. pont
Norfloxacin	10	≥22	-	<22		Enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥14	13-11	<11		
Gentamicin	10	≥17	-	<17		
Tobramycin	10	≥16	-	<16		

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Cefoxitin	30	≥19	-	<19		AmpC-termelés szűrésére
Cefalexin	30	≥14	-	<14		Enyhe, alsó húgyúti infekció esetében
Norfloxacin	10	≥22	-	<22		Enyhe, alsó húgyúti infekció esetében

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

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

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

Megjegyzések az *Enterobacterales* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Az egyes *Enterobacterales* fajok elvárt rezisztencia fenotípusát az "**Expected resistant phenotypes v 1.1**" cikk 1. táblázata mutatja [2].
2. A cefuroxim érzékenység csak *E. coli*, *Klebsiella* spp. (kivéve *K. aerogenes*), *Raoultella* spp., és *Proteus mirabilis* fajoknál adható ki.
3. *Proteus* spp., *Providencia* spp. és *Morganella morganii* esetében az imipenem hatékonysága alacsonyabb, ezért az imipenem magas expozíciója szükséges (magnövelt expozícióra érzékenyként interpretálandó).

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

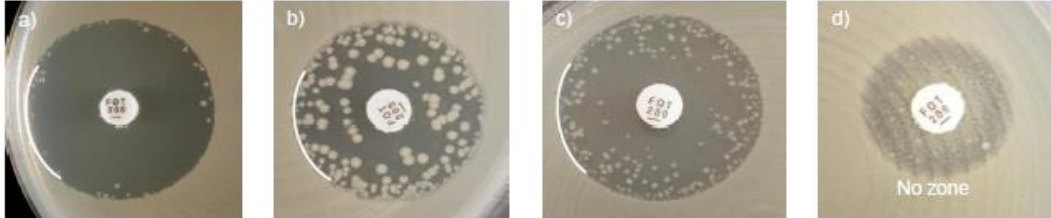
4. Tigecyclin korongdiffúziós határértékeket csak *E. coli* esetében validálták. A MIC határértékeket csak *E. coli* és *Citrobacter koseri* esetében validálták, és a MIC érték meghatározását mikroleves hígítós módszerrel ajánlják. *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp. és *Providencia* spp. izolátumok rezisztensnek interpretálandóak. A tigecyclin PK-PD adatok alapján 1 mg/L MIC értéknél még terápiás sikert lehet elérni magas dózissnál, azonban az *Enterobacterales* rendbe tartozó egyéb specioseknél (pl. *K. pneumoniae*) ez az érték a vad-típusú populációba esik, ezért az *in vitro* vizsgálat megbízhatósága kérdéses a terápiás sikerességre vonatkozóan.
5. Nitrofurantoin vizsgálati eredménye csak *E. coli* esetében adható ki, és megjegyzésben ajánlott feltüntetni, hogy a nitrofurantoin csak alsó húgyúti infekcióban adható.
6. A kombinált β-laktamáz gátlót is tartalmazó szerek és a 3. generációs cefalosporinok korongjait célszerű egymás mellé helyezni az esetleges ESBL termelés kimutatására.
7. *Enterobacter* és *Serratia* fajok, *K. aerogenes*, valamint *Citrobacter freundii* komplex, *Hafnia alvei*, *Providencia* spp. és *Morganella morganii* esetében, ha az izolátumok érzékenyek cefotaximra, ceftriaxonra vagy ceftazidimre, az eredmény kiadáskor megjegyzésként írja oda, hogy a szerek használata monoterápiában nem ajánlott, mivel rezisztens mutánsok nagyon könnyen kiszelektálódhatnak. Javasolt kombinációs antibiotikum: aminoglikozid származékok (gentamicin, amikacin). Súlyos klinikai kép esetén infektológiai konzílium javasolt.
8. *E. coli*, *Klebsiella* spp. (kivéve *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. esetében, ha a vizsgált izolátum bármelyik 3. vagy 4. generációs cefalosporinra rezisztens vagy magnövelt expozícióra 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 megnövelt expozícióra érzékenynek kell tekinteni.

9. *E. coli*, *Klebsiella* spp. (kivéve *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. esetében, ha a vizsgált izolátum bármely 3. vagy 4. generációs cefalosporinra rezisztens, vagy cefalosporináz aktivitású β -laktamáz termel (pl. ESBL, plazmidon kódolt AmpC, egyes karbapenemázok), de van olyan cefalosporin származék, amelyre érzékenységet mutat, az érzékeny eredményt csak MIC meghatározás mellett szabad kiadni, és ajánlott a klinikus figyelmét felhívni, hogy cefalosporinok alkalmazásának terápiás sikere kérdéses, a terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.
10. Karbapenemáz-termelés szűrésére az ertapenem vagy a meropenem korong használata ajánlott [3].
11. Amennyiben a vizsgált izolátum gyanítottnan karbapenemáz-termelő, de korongdiffúziós módszerrel karbapenemekkel szemben *in vitro* érzékenységet vagy megnövelt expozícióra érzékeny fenotípust mutat, akkor az érzékeny eredményt csak MIC meghatározás mellett szabad kiadni – lehetőség szerint mikrolevessé hígításos módszerrel vizsgálva, és ajánlott a klinikus figyelmét felhívni, hogy a karbapenem antibiotikumok alkalmazásának terápiás sikere kérdéses. A terápia megválasztásához infektológiai konzílium javasolt.
12. Ha az izolátum (kivéve *Salmonella* spp.) rezisztens ciprofloxacinnal szemben is rezisztensnek kell kiadni. Ha az izolátum érzékeny ciprofloxacinnal szemben, akkor minden más fluorokinolont a saját magára vonatkozó határértékek szerint kell interpretálni.
13. ***Salmonella* spp.** esetében már az alacsony szintű ciprofloxacinnal szembeni rezisztencia (MIC érték $>0,06$ mg/L) is sikertelen terápiához vezethet szisztémás fertőzésekben, ezért MIC meghatározás ajánlott. **A salmonellák ciprofloxacinnal szembeni érzékenységét pefloxacin (5 μ g) koronggal is lehet vizsgálni. Ha a pefloxacin korong körüli a gátlási zóna ≥ 24 mm, akkor az izolátum kiadható ciprofloxacinnal szemben érzékenynek, illetve ha < 24 mm, akkor rezisztensnek. Pefloxacin érzékenységét nem kell kiadni!**
14. Polymyxin B (diagnosztikus korong): *Proteus* spp., *Morganella*, *Providencia* spp. izolátumoknál a legtöbb esetben nincs gátlási zóna, míg a *Serratia* spp. izolátumok rezisztenciáját általában a gátlási zónán belül megjelenő telepek mutatják.
15. Széles hidrolitikus aktivitású β -laktamázokat (pl. ESBL-ek, szerzett AmpC-k, karbapenemázok) termelő izolátumoknál megfontolandó a vizsgálatuk.
16. Fosfomicin: A fosfomicin antibiotikum koronggal történt vizsgálat eredménye csak *E. coli* esetében adható ki. Más fajnál MIC meghatározást szükséges végezni. A eredménylapra ajánlott ráírni: „Fosfomicin: csak enyhe, alsó

húgyúti infekció esetében ajánlott alkalmazni.” **Az alkalmazott korongnak a fosfomicin (200 µg) mellett 50 µg 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.

17. Colistin: a 2016. november 28-ai EUCAST álláspont alapján a korongdiffúziós és gradiens MIC tesztek nem alkalmasak a colistin érzékenység pontos meghatározására. A gradiens MIC tesztek elsősorban a 2 mg/L vagy afeletti MIC-t mérik alul, ami nagyon jelentős hibát (VME: very major error) okoz az értékelésnél. Ez nemcsak *Enterobacteriaceae*-nél (*E. coli*, *K. pneumoniae*), de *Acinetobacter* spp. és *Pseudomonas aeruginosa* esetében is igaz. Eddig a leveshígítós módszer bizonyult az egyedüli megfelelő módszernek a colistin érzékenység pontos meghatározására. Félautomata rendszerek (Vitek2, Phoenix és MicroScan) szisztematikus értékelését még nem végezték el.

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

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

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Imipenem	10	≥50	49-20	<20		
Meropenem (<i>P. aeruginosa</i>)	10	≥20	19-14	<14		Egyéb fertőzés
		≥20	-	<20		Meningitis
Meropenem (egyéb <i>Pseudomonas</i> spp.)		≥24	23-18	<18		
Piperacillin/tazobactam	30/6	≥50	49-18	<18	18-19	
Ciprofloxacin	5	≥50	49-26	<26		
Amikacin	30	(≥15)	-	(<15)		Szisztémás fertőzés
		≥15	-	<15		Húgyúti eredetű fertőzés
Tobramycin	10	(≥18)	-	(<18)		Szisztémás fertőzés
		≥18	-	<18		Húgyúti eredetű fertőzés

C2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Ceftolozan/tazobactam	30-10	≥23	-	<23		2. pont
Ceftazidim/avibactam	10-4	≥17	-	<17	16-17	2. pont
Ceftazidim	10	≥50	49-17	<17		
Cefepim	30	≥50	49-21	<21		
Levofloxacin	10	≥50	49-18	<18		

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Cefiderocol	30	≥22	-	<22	14-22	2. pont
Imipenem/relebactam	10-25	≥22	-	<22		2. pont

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

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

Megjegyzések a *Pseudomonas* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A *Pseudomonas aeruginosa* elvárt rezisztencia fenotípusát az "**Expected resistant phenotypes v 1.1**" cikk 2. táblázata mutatja [2].
2. Multirezisztens izolátum esetében a vizsgálata megfontolandó.
3. Multirezisztens izolátum esetében a colistin MIC meghatározása ajánlott. Az EUCAST 2016. november 28-ai álláspontja szerint colistin érzékenység vizsgálatára csak a leveshígítós módszer alkalmazható. A félautomata rendszerek használhatóságának szisztematikus értékelése még nem történt meg. A colistin érzékenységi vizsgálat minőségellenőrzéséhez javasolt az érzékeny kontroll törzsek (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), illetve a rezisztens kontroll törzs (mcr-1 pozitív *Escherichia coli* NCTC 13846) együttes alkalmazása. [11,12]

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

D1. lemez.

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

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

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

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

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

Megjegyzések az *Acinetobacter* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Az acinetobacterek elvárt rezisztencia fenotípusát az "Expected resistant phenotypes v 1.1" cikk 2. táblázata mutatja [2].
2. Az ampicillin/sulbactam és tigecyclin határértékeket nem határoztak meg, ezért ezen a listán nem szerepelnek.
3. A colistin érzékenység meghatározása csak MIC vizsgálat alapján történhet. A vizsgálat elvégzése multirezisztens izolátum esetében ajánlott. Az EUCAST 2016. november 28-ai álláspontja szerint colistin érzékenység vizsgálatára csak a leveshígítós módszer alkalmazható megfelelően. A félautomata rendszerek használhatóságának szisztematikus értékelése még nem történt meg. A colistin érzékenységi vizsgálat minőségellenőrzéséhez javasolt mind az érzékeny kontrol törzsek (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), illetve a rezisztens kontroll törzs (*mcr-1* pozitív *Escherichia coli* NCTC 13846) együttes alkalmazása. [11,12]

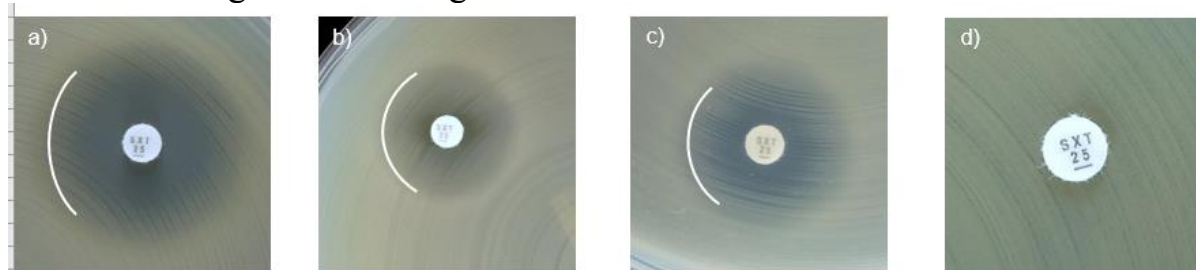
E) Ajánlott antibiotikumok *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

E1. lemez

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

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

1. A korongdiffúziós vizsgálat kiértékelése:



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

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

2. *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok természetes rezisztenciát mutatnak minden β -laktám antibiotikummal és az aminoglikozidokkal



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

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

Megjegyzés:

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

F1. lemez

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

F2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Norfloxacin	10	≥17	-	<17		szűrésre, 8. pont
Tetracyclin	30	≥22	-	<22		szűrésre, 14. pont
		≥22	21-19	<19		
Tigecyclin	15	≥19	-	<19		
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥17	16-14	<14		
Mupirocin	200	≥30	29-18	<18		11. pont
Rifampicin	5	≥26	-	<26		

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

F3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
			Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Fusidinsav	10		≥24	-	<24		
Linezolid	10		≥21	-	<21		
Ciprofloxacin	5	<i>S. aureus</i>	≥50	49-21	<21		9. pont
		koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≥50	49-21	<24		
Moxifloxacin	5	<i>S. aureus</i>	≥25	-	<25		10. pont
		koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≥28	-	<28		
Ceftarolin	5	<i>S. aureus</i>	≥20	-	<20	19-20	pneumonia
			≥20	19-17	<17		egyéb

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin (<i>S. aureus</i>)	1 U	≥26	-	<26	15. pont
Penicillin (<i>S. lugdunensis</i>)	1 U	≥26	-	<26	
Vizelet minta esetében					
Novobiocin	5	Diagnosztikus			12. pont
Nitrofurantoin (<i>S. saprophyticus</i>)	100	≥13	-	<13	13. pont
Ampicillin (<i>S. saprophyticus</i>)	2	≥18	-	<18	2. pont

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

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

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

1. A *Staphylococcus* sp. izolátumok elvárt rezisztencia fenotípusát az "**Expected resistant phenotypes v 1.1**" 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 β-laktám származékra rezisztensnek kell kiadni (kivéve az MRSA ellen is használható cefalosporinokkal szemben: pl. ceftarolin).

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

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

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

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

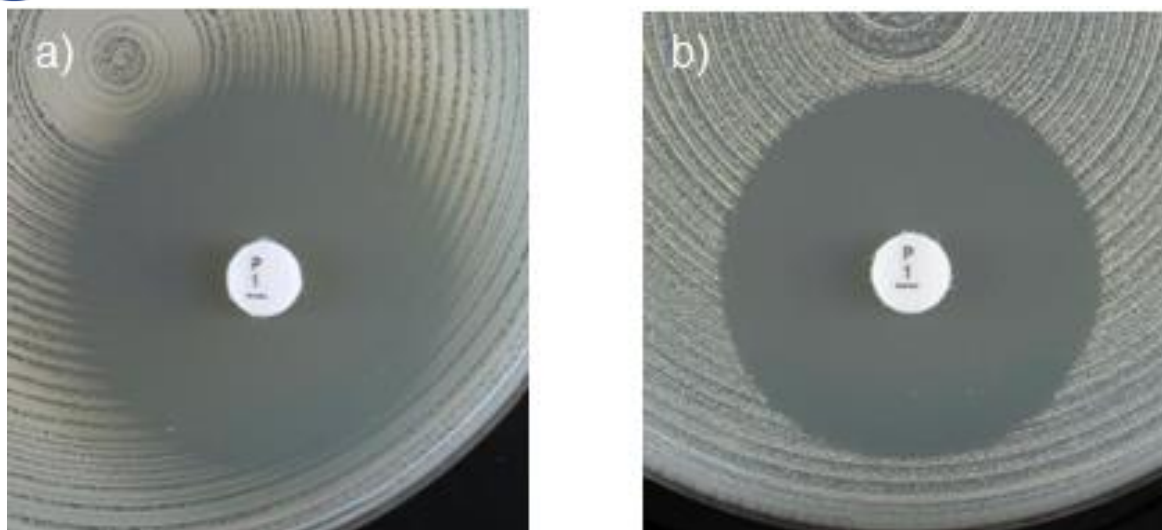
Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna (mm)	
		≥20	<20
Oxacillin	1	Érzékeny	Rezisztens

S. saprophyticus izolátumok esetében vizsgálható az ampicillin érzékenység, és az ampicillin érzékeny izolátumok oxacillin/methicillinre is érzékenynek interpretálhatók (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 korong (15) alkalmazható a makrolid rezisztencia szűrésére. Ha a gátlási zóna átmérő ≥ 21 mm, akkor az izolátum kiadható azithromycin, clarithromycin és roxithromycin iránt érzékenynek. Ha a gátlási zóna < 21 mm, akkor a kérdéses makrolid érzékenységét külön meg kell vizsgálni.
5. Az erythromycin korong közelébe helyezett clindamycin korong lehetővé teszi az indukálható clindamycin rezisztencia detektálását. Azonban, ha a diszpenzerrel felhelyezett korongok esetében egy erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny izolátumoknál nem tapasztalható az indukálhatóság, akkor D-teszt elvégzése ajánlott. **D-teszt kivitelezése:** A teszt kivitelezésében és az inokulum beállításában a standard korongdiffúziós eljárást kell alkalmazni. A clindamycin (2 µg) és erythromycin (15 µg) korongokat egymástól 12-20 mm távolságra kell elhelyezni. Pozitív eredmény esetén a clindamycin korong körül az erythromycin korong oldali gátlási zóna torzul („D” betű alakú lesz) (ld. 7. pont).
6. A D-teszt eredményének interpretálása:
 - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: az izolátum clindamycin érzékeny.



- b. Ha a D-teszt eredménye pozitív, akkor:
az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni, és **szükség esetén** a megjegyzésben hozzáfűzni: „A clindamycin használható enyhe bőr és légyszövet fertőzések rövid ideig tartó kezelésére, mivel a rezisztencia kialakulásával ilyenkor nem kell számolni.”
7. Az amikacin érzékenység meghatározására a kanamycin érzékenység vizsgálata alkalmasabb (kanamycin MIC > 8 mg/L). *Staphylococcus aureus* esetében kanamycin korong (30 µg) is használható az amikacin érzékenység vizsgálatára. Ha a **kanamycin korong** körüli gátlási zóna **<18 mm S. aureus** esetében, illetve **<22 mm koaguláz-negatív Staphylococcus** esetében, akkor az izolátumot **amikacin rezisztensnek** ajánlott kiadni.
 8. Norfloxacin (10 µg) érzékenység esetén az izolátum kiadható érzékenynek (É) moxifloxacinra és megnövelt expozícióra érzékenynek (M) ciprofloxacinra, levofloxacinra, ofloxacinra. Amennyiben a norfloxacin gátlási zóna <17 mm, akkor ciprofloxacin és moxifloxacin érzékenység egyedi meghatározása ajánlott. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**
 9. Ha az izolátum ofloxacin/ciprofloxacin rezisztens, de moxifloxacin érzékeny, akkor meg kell jegyezni, hogy a kinolon terápia során rezisztencia alakulhat ki.
 10. Ha az izolátum levofloxacin/moxifloxacin rezisztens, akkor minden fluorokinolonra rezisztens.
 11. Mupirocin: az eredmény az orrnyálkahártya dekolonizációjának sikerességére utal. Mérsékleten érzékeny izolátumoknál a mupirocin kezelés kezdetben sikeres lehet, de gyakori a rekolonizáció. Az érzékenységi határértékek a topikális antibiotikumokat tartalmazó táblázatban találhatóak (korongdiffúziós határértékek a táblázat lábjegyzetében) [1].
 12. *Staphylococcus saprophyticus* törzsek természetes rezisztenciával rendelkeznek novobiocinnal szemben. (A korong körül nincs gátlási zóna.)
 13. Nitrofurantoin határértékek csak *Staphylococcus saprophyticus*-ra vonatkoznak.
 14. A tetracyclin korong (30) alkalmazható tetracyclinek rezisztenciájának szűrésére. Ha a gátlási zóna átmérő ≥ 22 mm, akkor az izolátum kiadható minocyclin és doxycyclin iránt érzékenynek. Ha a gátlási zóna <22 mm, akkor a kérdéses tetracyclinek érzékenységét külön meg kell vizsgálni, vagy vizsgálat nélkül rezisztensnek interpretálni.
 15. *Staphylococcus aureus* esetében a penicillináz termelők kimutatására a korongdiffúziós érzékenységi vizsgálat a legalkalmasabb. **Amennyiben a gátlási zóna átmérő ≥ 26 mm, és a zónahatár elmosódott (ld. a) ábra), akkor az izolátumot penicillin érzékenynek kell kiadni.** Amennyiben a gátlási zóna átmérő <26 mm, vagy ≥ 26 mm, de a zónahatár éles (ld. b) ábra), akkor rezisztensnek kell interpretálni.



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

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre nem vizeletből származó izolátumoknál:

G1. lemez

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre vizeletből származó izolátumoknál:

G2. lemez

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

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:

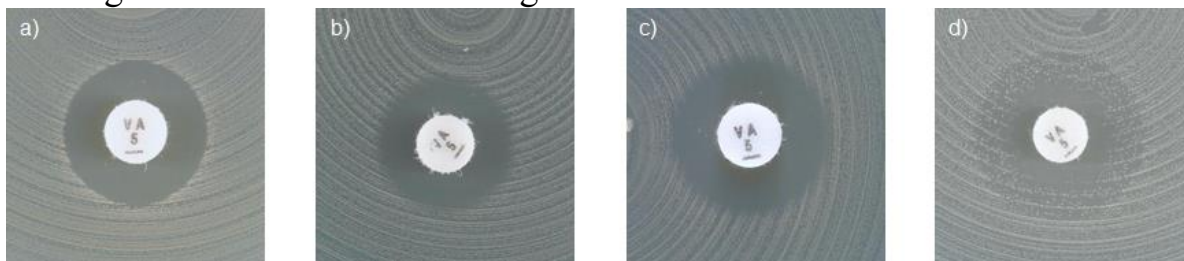
Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Teicoplanin	30	≥16	-	<16	vancomycin rezisztens törzsnél ajánlott
Streptomycin	300			<14	4. pont

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

1. Az *Enterococcus* spp. izolátumok elvárt rezisztencia fenotípusát az "**Expected resistant phenotypes v 1.1**" 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. A β-laktamáz gátlóval kombinált szerek mikrobiológiai leleten való interpretálása csak indokolt esetben javasolt, mert ennél a baktérium csoportnál a β-laktamáz gátlókkal kombinált változatok alkalmazása nem jelent előnyt a terápiában.
3. Az aminopenicillin határértékek intravénás adagolásra vonatkoznak. *Per os* alkalmazás csak húgyúti fertőzés esetében releváns. Az ampicillin rezisztencia ritka *E. faecalis* esetében, de gyakori *E. faecium* izolátumoknál. Amennyiben az *E. faecium* izolátum ampicillin rezisztens, valamennyi β-laktám szerrel szemben rezisztensnek kell tekinteni.
4. Az aminoglikozid típusú szerek monoterápiában nem hatásosak enterococcus fertőzésben. β-laktám/glikopeptid antibiotikumokkal kombinálva hatásosak

lehetnek, de csak abban az esetben, ha a kórokozó nem rendelkezik szerzett aminoglikozid rezisztencia mechanizmussal (HLAR – magasszintű aminoglikozid rezisztencia).

- a. Ha gentamicin (30 µg) <8 mm, az izolátum gentamicinnel szemben magasszintű rezisztenciával rendelkezik, kivéve streptomycint, ami még hatékony lehet. Ezért külön kell tesztelni az érzékenységet.
 - 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 ≥ 12 mm és éles a határa: az izolátum érzékeny vancomycinnel szemben.
- b-d) Elmosódott zóna, illetve benövések a gátlási zónába. Rezisztensnek kell interpretálni akkor is, ha a gátlási zóna ≥ 12 mm.

A glikopeptid érzékenységet szigorúan 24 órás inkubáció után kell kiértékelni.

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

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

(Megjegyzés: Ebbe a csoportba tartozó fajok:

A csoport: *S. pyogenes*

B csoport: *S. agalactiae*

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

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

H1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1 U	≥18	-	<18	1., 2. pont
		≥19	-	<19	Meningitis, csak <i>S. agalactiae</i>
Erythromycin	15	≥21	20-18	<18	4., 5. pont
Clindamycin	2	≥17	-	<17	5. pont
Norfloxacin	10	≥12	-	<12	6. pont
Tetracyclin	30	≥23	-	<23	szűrésre, 7. pont
		≥23	22-20	<20	
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	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Tigecyclin	15	≥19	-	<19	8. pont
Levofloxacin	5	≥50	49-17	<17	6. pont
Moxifloxacin	5	≥19	-	<19	6. pont
Nitrofurantoin	100	≥15	-	<15	9. pont

Megjegyzések az A, B, C és G csoportú streptococcus izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. Penicillin rezisztencia A, B, C és G csoportú *Streptococcus* törzsekkel szemben irodalmi adatok alapján még nem fordult elő, illetve rendkívül ritka (*S. agalactiae*).
2. Az A, B, C és G csoportú *Streptococcus* izolátumok penicillin érzékenység esetén aminopenicillinekkal, cefalosporinokkal (cefixim és ceftazidim kivételével) és karbapenemekkel szemben érzékenynek tekintendők. B csoportú *Streptococcus* izolátumok esetében a penicillin érzékenység alapján ampicillin érzékenységet ajánlott interpretálni.
3. Mivel az A, B, C és G csoportú *Streptococcus* törzsek nem termelnek β-laktamázt, a β-laktamáz gátlót tartalmazó kombinált szerek alkalmazása nem ad klinikailag jobb eredményt.

4. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
5. Ha az izolátum erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny, akkor indukálható clindamycin rezisztencia vizsgálat (D-teszt) elvégzése javasolt (ebben az esetben 12-16 mm a távolság a korongok között).
 - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: Az izolátum clindamycin érzékeny.
 - b. Ha a D-teszt eredménye pozitív, akkor:
az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni, és **szükség esetén** a megjegyzésben hozzáfűzni: „A clindamycin használható enyhe bőr és légyszövet fertőzések rövid ideig tartó kezelésére, mivel a rezisztencia kialakulásával ilyenkor nem kell számolni.”
6. Ha a norfloxacin (10 µg) gátlási zónája ≥ 12 mm, akkor a levofloxacin megnövelt expozícióra érzékenynek (M) és a moxifloxacin érzékenynek (É) kiadható. Amennyiben a norfloxacin gátlási zónája < 12 mm, akkor levofloxacin és moxifloxacin iránti érzékenység meghatározása ajánlott.
Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!
7. A tetracyclin korong (30) alkalmazható tetracyclinek rezisztenciájának szűrésére. Ha a gátlási zóna átmérő ≥ 23 mm, akkor az izolátum kiadható minocyclin és doxycyclin iránt érzékenynek. Ha a gátlási zóna < 23 mm, akkor a kérdéses tetracyclinek érzékenységét külön meg kell vizsgálni, vagy vizsgálat nélkül rezisztensnek interpretálni.
8. Tigecyclinnel szemben rezisztens törzset még nem írtak le.
9. Nitrofurantoin vizsgálata és interpretálása csak *Streptococcus agalactiae* okozta enyhe alsó húgyúti fertőzés esetén javasolt.

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

II. lemez

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

Egyes esetekben MIC meghatározásra ajánlott antibiotikumok és azok határértékei:

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

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

1. Az oxacillin (1 μg) ≥ 20 mm esetében az izolátumok kiadhatók érzékenynek penicillinre, ampicillinre, amoxicillinre, piperacillinre, illetve ezen szerek β -laktamáz gátlóval kombinált változataira, valamint cefotaximra, cefpodoximra, ceftriaxonra, cefuroximra, és a karbapenem származékokra. A β -laktamáz gátlóval kombinált szerek mikrobiológiai leleten való interpretálása csak indokolt esetben javasolt, mert ennél a baktérium csoportnál a β -laktamáz gátlókkal kombinált változatok alkalmazása nem jelent előnyt a terápiában. Ha az oxacillin (1 μg) gátlási zóna < 20 mm-nél, akkor penicillin MIC érték meghatározás szükséges. A többi β -laktám antibiotikum iránti érzékenységet a következők alapján ajánlott vizsgálni és interpretálni:

Oxacillin (1 µg) korong zóna átmérő	Antibiotikum	További vizsgálat/ interpretáció
≥20 mm	Minden β-laktám, mely rendelkezik klinikai határértékkel	A klinikai indikációtól függetlenül érzékenyek interpretálhatók
<20 mm	Benzylpenicillin (meningitis), phenoxymethylpenicillin (minden indikáció)	Rezisztensnek interpretálandó
	Benzylpenicillin (nem meningitis)	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés
	Ampicillin (AMP)/ amoxicillin (AMX)/ piperacillin (PIP) (± β-laktamáz gátlószer), ceftriaxon (CRO), cefotaxim (CTX), ceftarolin (CFR), ceftobiprol (CFB), cefepim (FEP), imiepenem (IMP) és meropenem (MEM)	<p>Ha az oxacillin gátlási zóna ≥9 mm: Érzékenyek interpretálható. Meningitis esetében az alkalmazandó antibiotikum MIC értékének meghatározása szükséges.</p> <p>Ha az oxacillin gátlási zóna <9 mm: MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés</p>
	Egyéb β-laktámok	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés

Oxacillin érzékenységi eredményt nem kell kiadni!

- Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges a következő antibiotikumokra: penicillin, ampicillin, ceftriaxon, meropenem (meningitis kezelésére a karbapenemek közül csak a meropenem alkalmas).
- Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
- Ha az izolátum erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny, akkor indukálható clindamycin rezisztencia vizsgálat (D-teszt) elvégzése javasolt (ebben az esetben 12-16 mm a távolság a korongok között).
 - Ha a D-teszt eredménye negatív: az izolátum clindamycin érzékeny.
 - Ha a D-teszt eredménye pozitív, akkor:
az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni.
- Ha a norfloxacin (10 µg) gátlási zónája ≥12 mm, akkor a levofloxacin megnövelt expozícióra érzékenyek (M) és a moxifloxacin érzékenyek (É) kiadható. Amennyiben a norfloxacin gátlási zónája <12 mm, akkor

levofloxacin és moxifloxacin iránti érzékenység meghatározása ajánlott.
Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!

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

6. A tetracyclin korong (30) alkalmazható tetracyclinek rezisztenciájának szűrésére. Ha a gátlási zóna átmérő ≥ 25 mm, akkor az izolátum kiadható minocyclin és doxycyclin iránt érzékenynek. Ha a gátlási zóna < 25 mm, akkor a kérdéses tetracyclinek érzékenységét külön meg kell vizsgálni, vagy vizsgálat nélkül rezisztensnek interpretálni.

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

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

(Megjegyzés: Ebbe a csoportba tartozó fajok:

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

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

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

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

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

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

Streptococcus suis)

J1. lemez

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

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

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

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

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

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

- a. **Negatív teszt:** gentamicin MIC érték ≤ 128 mg/L. Az izolátum gentamicinnel szemben alacsony szintű természetes rezisztenciával rendelkezik. Penicillinekkal vagy glikopeptidekkel kombinálva szinergista hatás várható, amennyiben azokra is érzékeny az izolátum.

- b. **Pozitív teszt:** gentamicin MIC érték >128 mg/L. Magas szintű aminoglikozid rezisztenciával rendelkező izolátum! Gentamicin kombinációban sem alkalmazható.

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

K1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens		
Penicillin	1U	≥12	-	-		2., 3. pont
Ampicillin	2	≥18	-	<18		3. pont
Amoxicillin/ klavulánsav <i>i.v.</i>	2/1	≥15	-	<15		
Amoxicillin/ klavulánsav <i>per os</i>		≥50	49-15	<15		
Nalidixsav	30	≥23	-	-		5. pont
Trimethoprim- sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥23	22-20	<20		
Tetracyclin	30	≥25	-	<25		szűrésre, 6. pont

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

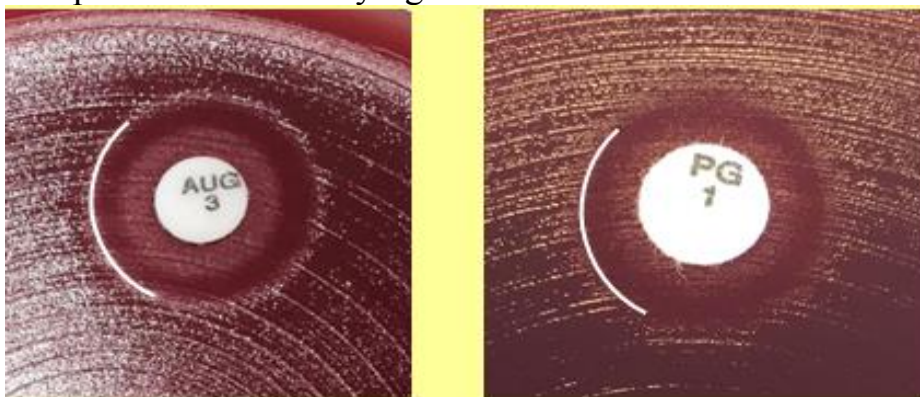
1. A *Haemophilus influenzae* izolátumok fajok elvárt rezisztencia fenotípusát az "Expected resistant phenotypes v 1.1" cikk 3. táblázata mutatja [2].
2. A penicillin (1U) korong alkalmazható a β-laktám rezisztencia szűrésére, azonban nem alkalmas a β-laktamáz termelő és nem termelő (BLNAR, PBP3 mutáns) izolátumok elkülönítésére. Az alábbi táblázat mutatja, mely esetekben kell β-laktamáz-tesztet, illetve további vizsgálatokat végezni:

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

* AMC: amoxicillin/klavulánsav (2/1)

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

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



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

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

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

6. A tetracyclin korong (30) alkalmazható tetracyclinek rezisztenciájának szűrésére. Ha a gátlási zóna átmérő ≥ 25 mm, akkor az izolátum kiadható minocyclin és doxycyclin iránt érzékenynek. Ha a gátlási zóna < 25 mm, akkor a kérdéses tetracyclinek érzékenységét külön meg kell vizsgálni, vagy vizsgálat nélkül rezisztensnek interpretálni.

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

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

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

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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

L1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Amoxicillin/klavulánsav	2/1	≥19	-	<19	
Cefixim	5	≥21	20-18	<18	3. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥18	17-15	<15	
Nalidixsav	30	≥23	-	<23	4. pont
Tetracyclin	30	≥26	-	<26	szűrésre, 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	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Meropenem	10	≥33	-	<33	
Ceftriaxon	30	≥24	23-21	<21	

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

1. A *Moraxella catarrhalis* izolátumok fajok elvárt rezisztencia fenotípusát az "Expected resistant phenotypes v 1.1" cikk 3. táblázata mutatja [2].
2. A törzsek túlnyomó többsége β-laktamáz termelő, ezért az enzim termelés vizsgálata nem szükséges. *M. catarrhalis* izolátumokat penicillinekkal és aminopenicillinekkal (β-laktamáz inhibitor nélkül) szemben rezisztensnek kell tekinteni.
3. Cefixim rezisztens törzset még nem írtak le.
4. A nalidixsav a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Amennyiben a nalidixsav korong (30 µg) körüli gátlási zóna ≥23 mm, akkor az izolátumot valamennyi fluorokinolon származékra érzékenynek kell tekinteni.

Amennyiben a nalidixsav korong körüli gátlási zóna <23 mm, akkor ajánlott az alkalmazni kívánt fluorokinolon, elsősorban levofloxacin és moxifloxacin iránti érzékenységet meghatározni. **Nalidixsav érzékenységet nem kell kiadni!**

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

5. A tetracyclin korong (30) alkalmazható tetracyclinek rezisztenciájának szűrésére. Ha a gátlási zóna átmérő ≥ 26 mm, akkor az izolátum kiadható minocyclin és doxycyclin iránt érzékenynek. Ha a gátlási zóna <26 mm, akkor a kérdéses tetracyclinek érzékenységét külön meg kell vizsgálni, vagy vizsgálat nélkül rezisztensnek interpretálni.

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

Megjegyzések a *Neisseria meningitidis* izolátumok antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

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

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

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

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

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

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

1. A penicillin (1U) korongdiffúziós vizsgálatának megfelelően adható ki az ampicillin érzékenység is (ha penicillin érzékeny az izolátum, akkor ampicillin iránt is, ha rezisztens penicillinnel szemben, akkor ampicillinnel szemben is).

2. A nalidixsav a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Amennyiben a nalidixsav korong (30 µg) körüli gátlási zóna ≥ 23 mm, akkor az izolátumot valamennyi fluorokinolon származékra érzékenynek kell tekinteni. Amennyiben a nalidixsav korong körüli gátlási zóna < 23 mm, akkor az alkalmazni kívánt fluorokinolon érzékenységét kell meghatározni.
Nalidixsav érzékenységet nem kell kiadni!
3. A tetracyclin érzékenység alapján a doxycyclin is kiadható.

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

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

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

1. *Campylobacter jejuni* és *C. coli* esetében: 24 órás inkubáció, $41 \pm 1^\circ\text{C}$, 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 leszáritani az inokulálás előtt $20-25^\circ\text{C}$ -on egy éjszakán át, vagy 35°C -on 15 percig. Utóbbi esetben a Petri-csészéket nyitott tetővel kell száritani.

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1U	≥29	-	<29	
Ciprofloxacin	5	≥50	49-25	<25	
Linezolid	10	≥25	-	<25	
Rifampicin	5	≥30	29-25	<25	
Clindamycin	2	≥20	-	<20	
Tetracyclin	30	≥24	-	<24	

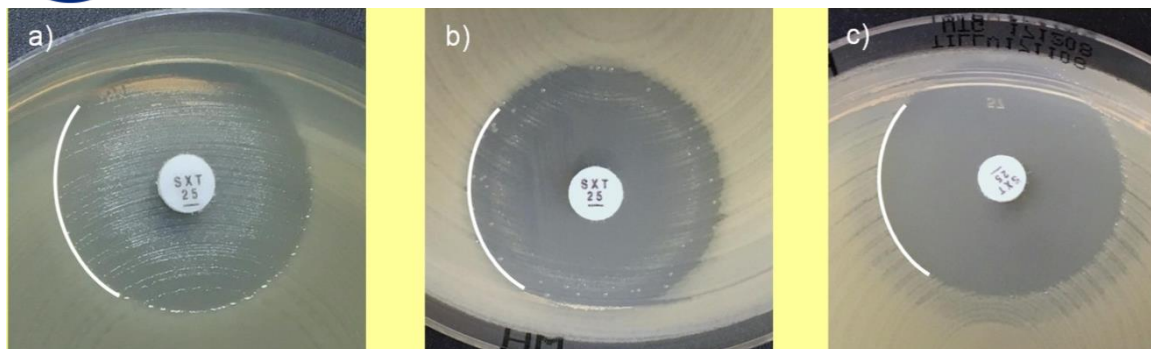
- Ha 16-20 órás inkubáció után (5% CO₂, 35±1°C, MH-F táptalaj) nem kielégítő a baktériumpázsit növekedésének mértéke, akkor azonnal vissza kell helyezni a táptalajt termosztátba. Ekkor az érzékenységi vizsgálat eredményét 40-48 órás teljes inkubációs idő után kell leolvasni.

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

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

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

- A trimethoprim-sulfamethoxazol korongdiffúziós vizsgálatnál tapasztalható gátlási zónák:



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

T) Ajánlott antibiotikumok *Aerococcus sanguinicola* és *A. urinae* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1U	≥21	-	<21	
Ampicillin	2	≥26	-	<26	
Norfloxacin	10	≥17	-	<17	szűrésre, 1. pont
Nitrofurantoin	100	≥16	-	<16	enyhe, alsó húgyúti infekció esetében

Megjegyzések a *Aerococcus sanguinicola* és *A. urinae* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A norfloxacin (10 µg) korong érzékenységi vizsgálata a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Norfloxacin alapján a ciprofloxacin és levofloxacin érzékenységet ki lehet adni (enyhe, alsó húgyúti infekciók esetében). **Norfloxacin érzékenységet nem szabad kiadni!**

U) Ajánlott antibiotikumok *Kingella kingae* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

U1 lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1U	≥25	-	<25	1. pont, 2. pont
Cefuroxim i.v.	30	≥29	-	<29	
Levofloxacin	5	≥28	-	<28	
Erythromycin	15	≥20	-	<20	4. pont
Tetracyclin	30	≥28	-	<28	5. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥28	-	<28	

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

U2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Meropenem	10	≥30	-	<30	
Ceftriaxon	30	≥30	-	<30	
Ciprofloxacin	5	≥28	-	<28	

Megjegyzések a *Kingella kingae* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A β-laktamázt termelő izolátumok penicillinnel, ampicillinnel és amoxicillinnel (utóbbiak β-laktamáz inhibitor nélkül) szemben kiadhatóak rezisztensnek. β-laktámokkal szembeni, más típusú rezisztencia mechanizmust még nem írtak le ebben a speciesben.
2. A penicillin érzékenység alapján az ampicillin és amoxicillin érzékenység is kiadható.

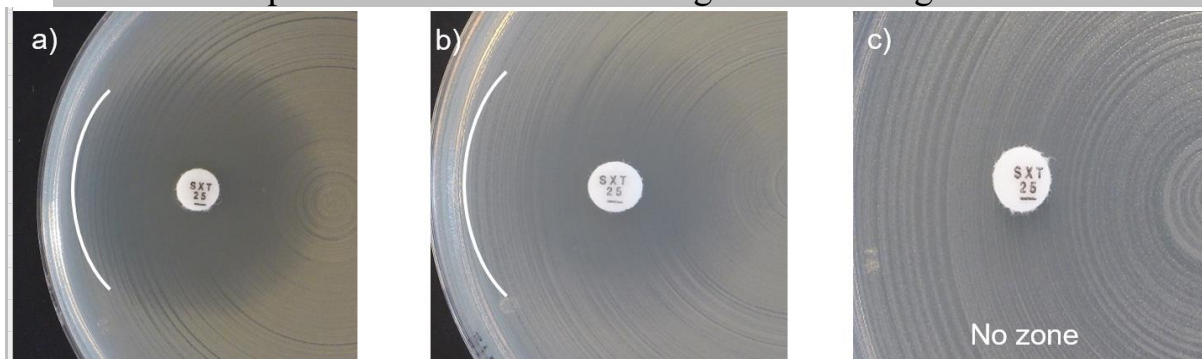
3. Amoxicillin/klavulánsav iránt minden izolátumot érzékenynek ajánlott interpretálni (elvárt érzékenységi fenotípus). Az EUCAST ezért nem határozott meg klinikai határértéket.
4. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin és clarithromycin érzékenység is kiadható.
5. A tetracyclin korong (30 µg) alkalmazható egyéb tetracyclinek rezisztenciájának szűrésére is. Ha a gátlási zóna átmérő ≥ 28 mm, akkor az izolátum kiadható doxycyclin iránt érzékenynek. Ha a gátlási zóna < 28 mm, akkor a doxycyclin érzékenységét külön meg kell vizsgálni, vagy vizsgálat nélkül rezisztensnek interpretálni.

V) Ajánlott antibiotikumok *Achromobacter xylosoxidans* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Meropenem	10	≥ 26	25-20	< 20	
Piperacillin/tazobactam	30/6	≥ 26	-	< 26	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥ 26	-	< 26	1. pont

Megjegyzések az *Achromobacter xylosoxidans* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A trimethoprim-sulfamethoxazol korongdiffúziós vizsgálat kiértékelése:



- a-b) Ha látszik valamilyen gátlási zóna határ, és a gátlási zóna átmérője ≥ 26 mm, akkor érzékenynek kell kiadni az izolátumot. Ha a gátlási zóna < 26 mm, akkor rezisztensnek kell kiadni az izolátumot.
- c) Ha teljes a benövés a korongig, és nincs semmilyen gátlási zóna, akkor rezisztensnek kell interpretálni.

X) Ajánlott antibiotikumok *Vibrio* spp. izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Piperacillin/ tazobactam	30/6	≥26	-	<26	
Ceftazidim	10	≥22	-	<22	
Pefloxacin	5	≥20	-	<20	szűrésre, 1. pont
Erythromycin	15	≥12	-	<12	szűrésre, 2. pont
Tetracyclin	30	≥20	-	<20	szűrésre, 3. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥18	-	<18	

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

1. A pefloxacin (5 µg) korong érzékenységi vizsgálata a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Pefloxacin alapján a ciprofloxacinnal és levofloxacin érzékenységet ki lehet adni. **Pefloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**
2. Az erythromycin (15 µg) korong érzékenységi vizsgálata az azithromycin érzékenység szűrésére szolgál. Erythromycin alapján az azithromycin érzékenységet ki lehet adni. **Erythromycin érzékenységet nem kell kiadni!**
3. A tetracyclin (30 µg) korong érzékenységi vizsgálata a doxycyclin érzékenység szűrésére szolgál. Tetracyclin alapján a doxycyclin érzékenységet ki lehet adni. **Tetracyclin érzékenységet nem kell kiadni!**

Z) Ajánlott antibiotikumok *Bacillus* spp. izolátumok (kivéve *B. anthracis*) antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Imipenem	10	≥30	-	<30	
Meropenem	10	≥25	-	<25	
Norfloxacin	10	≥21	-	<21	szűrésre, 1. pont
Erythromycin	15	≥24	-	<24	
Clindamycin	2	≥17	-	<17	
Linezolid	10	≥22	-	<22	

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikum:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Megnövelt expozícióra érzékeny	Rezisztens	
Vancomycin	5	≥10	-	<10	

Megjegyzés a *Bacillus* spp. izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A norfloxacin (10 µg) korong érzékenységi vizsgálata a fluorokinolon érzékenység szűrésére szolgál. Ha a norfloxacin gátlási zóna ≥21 mm, akkor a ciprofloxacint és levofloxacint megnövelt expozícióra érzékenynek (M) lehet kiadni. Ha a norfloxacin gátlási zóna <21 mm, akkor a ciprofloxacint és levofloxacint rezisztensnek lehet kiadni. **Norfloxacin érzékenységet nem kell kiadni!**

Irodalomjegyzék:

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

EUCAST 12.0 - Előrelépések az anaerob baktériumok antibiotikum-érzékenységének interpretálásában

2022

Dr. Iván Miklós

Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Mikrobiológiai Laboratórium

A 2022-es EUCAST antibiotikum-érzékenységi vizsgálati útmutató jelentős változásokat hozott a korábbi évekhez képest az anaerob baktériumok terén. A legfontosabb ezek közül, hogy itt is bevezetésre került a korongdiffúziós módszer. Ugyanakkor a vizsgálható és kiadható hatóanyagok repertoárja beszűkült, valamint az egyes genusok és speciestek saját fejezeteket kaptak a korábbi Gram-pozitív anaerobok, *Clostridioides difficile* ill. Gram-negatív anaerobok felosztás helyett. [1]

2021 (11.0)	2022 (12.0)
13 béta-laktám és további 4 antibiotikum (köztük CMN és MTZ)	összesen 6 antibiotikum, (béta-laktámok közül csak PNG, PTZ és MEM)
Gram-pozitív (pl. <i>Actinomyces</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridioides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Cutibacterium</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Propionibacterium</i>) Gram-negatív (pl. <i>Bacteroides</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i>) valamint <i>Clostridioides difficile</i> felosztás	2 genus (<i>Bacteroides</i> spp.* ill. <i>Prevotella</i> spp.) 4 species (<i>Fusobacterium necrophorum</i> , <i>Cutibacterium acnes</i> , <i>Clostridium perfringens</i> és <i>Clostridioides difficile</i>)
agarhígításos módszer MIC értékekkel	agarhígítás MIC értékekkel és korongdiffúzió gátlási zóna átmérőkkel

1. táblázat. Rövid áttekintő a 12.0 EUCAST változásairól anaerobok vonatkozásában. * kivéve *B. thetaiotaomicron* [1]

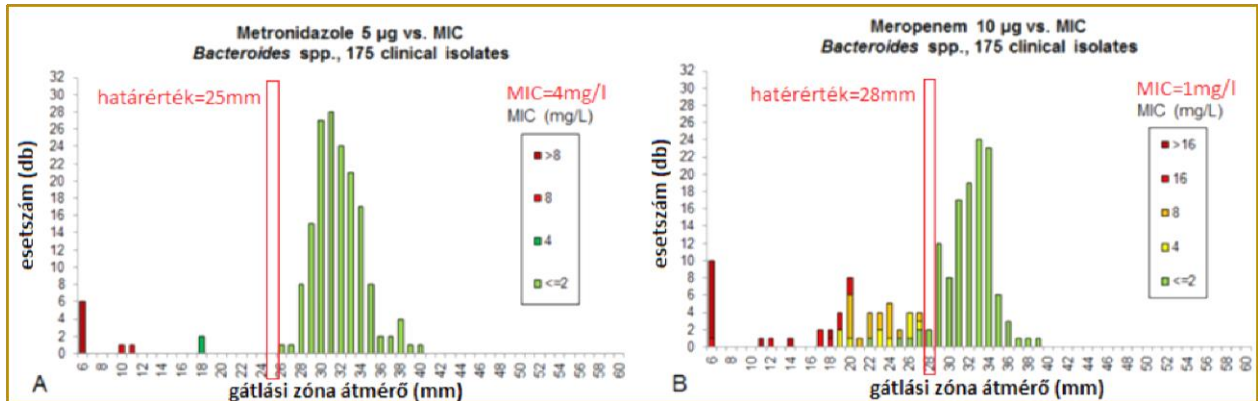
Az olcsó és egyszerűen kivitelezhető korongdiffúziós módszer anaerob kórokozókra ill. körülményekre történő adaptációját az tette szükségessé, hogy az utóbbi évek megnövekedett mikrobiológiai diagnosztikai terhelése mellett tovább fokozódott az igény az anaerob rezisztenciavizsgálatok iránt; nem kis

részben a *Bacteroides* törzsek között tapasztalt változatos béta-laktám rezisztencia gének terjedésének köszönhetően. [2]

Az egyes anaerob agartípusokon (fastidious anaerobe agar, Brucella agar, stb.) tapasztalt gátlási zónák vizsgálata már évekkel ezelőtt elkezdődött [3,4], azonban a legfontosabb tanulmányok némelyike csak a közelmúltban fejeződött be és jelent meg [5]. A metodika kialakításának folyamatáról néhány szemléltető ábra következik ezekből a publikációkból.

FAA gyártó (por)	LabM UK	EOlabs UK	BioConnections UK	Acumedia USA
Inkubátor	Ruskinn anaerob munkaállomás UK	Anoxomat rendszer USA	AnaeroGen (tasakos), Oxoid UK	GasPak (tasakos), BD USA
Agar öntési térfogat (mL / 90-mm)	15	25	35	45
Inkubációs hőmérséklet (°C)	35	37		
Inokulum (McFarland)	0.5	1.0	2.0	
Agar raktározási idő, 7°C (hetek)	1	2	3	4
Inkubációs idő (óra)	16–20	24	40–44 clindamycin?	

2. táblázat. A korongdiffúziós módszertan kidolgozása során vizsgált változókat bemutató táblázat (részlet). Az optimálisnak talált értékek és a megfelelő reagensek sötétzöld színnel szerepelnek: FAA agar, 16-20 óra inkubáció, 35-37°C hőmérsékleten, 1 McFarlandos inokulumból készített pásziton. Forrás: Performance of a new EUCAST disk diffusion method using fastidious anaerobe agar (FAA) for clinical *Bacteroides fragilis* group isolates, Herjan Bavelaar et al. P0161 (poster), ECCMID 2018 Madrid [4]



1. ábra. A korongdiffúzióval mért átmérők és a törzsekhez tartozó MIC értékek összefüggését szemléltető eloszlás. Forrás: Development of a EUCAST disk diffusion method for the susceptibility testing of rapidly growing anaerobic bacteria using Fastidious Anaerobe Agar (FAA): a development study using *Bacteroides* species, Herjan Bavelaar et al. Clin Microbiol Infect. 2021 Nov;27(11) [5]

Az agarhígításos referenciamódszerrel mért MIC értékek (az egyes kategóriák színekkel jelölve; zöld: érzékeny, piros: rezisztens) megfeleltetése a korongdiffúzióval mért gátlási zónáknak (x tengelyen jelölve). A piros sáv azt az átmérőt emeli ki, amelytől fölfelé már egyetlen agarhígítással rezisztensnek mért izolátum sem található. Ha a 175 vizsgált törzs alapján ezt az átmérőt tekintjük határértéknek, a maior hibák valószínűsége a továbbiakban alacsony. [4,5]

A módszertani útmutató néhány általános javaslata a korongdiffúziós eredmények értékeléséhez:


- ha többszörös gátlási zóna van elhanyagolhatóan vékony benövésével, a legszembetűnőbb átmérő mérendő (leolvasást segítő ábra található az anaerob fejezet végén) [1]
- a hemolízist a gátlási zóna értékelésekor figyelmen kívül kell hagyni
- leolvasási idő: 16-20 h többnyire elegendő (a lassan növényező speciésekre nincs elérhető ajánlás)
- az agarok pre-redukálása szükségtelen
- kontroll törzsek: *B. fragilis* ATCC 25285 és *C. perfringens* ATCC 13124, részletesen a minőség-ellenőrzés anaerob szekciójában olvashatók a cél átmérők és tartományok [6]

A specifikus figyelmeztetések közül pedig az alábbiak emelendők ki:

- *B. thetaiotaomicron* esetén PTZ csak MIC érték meghatározás alapján adható ki
- CMN körül apró telepek bepötytyögésére figyelni kell; azokat az átmérőbe bele kell számolni
- CMN *Bacteroides* spp. esetén csak kombinációban alkalmazható



- A *C. difficile* VA határérték ECOFF-hoz viszonyítva lett meghatározva, és nem klinikai kimenetel függvényében (alacsony korreláció a terápia sikerességével)

	<i>Bacteroides spp.*</i>	<i>Prevotella spp.</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Clostridioides difficile</i>
 PNG ₁	-	0.5 / 20	0.06 / 25	0.06 / 24	0.5 / 15	-
PTZ ₃₀₋₆	8 / 20	0.5 / 26	0.5 / 32	0.25 / 27	0.5 / 24	-
MEM ₁₀	1 / 28	0.25 / 34	0.03 / 35	0.125 / 28	0.125 / 25	-
CMN _{2*}	(4) / (10)	0.25 / 31	0.25 / 30	0.25 / 26	0.25 / 19	-
MTZ ₅	4 / 25	4 / 22	0.5 / 30	-	4 / 16	2
VA ₅	-	-	-	2 / 22	2 / 12	2

3. táblázat. A 12.0-ás EUCAST anaerob határértékei alapján készült összefoglaló táblázat. Arany színnel az érzékenységet jelentő MIC értékek (mg/l), kékkel pedig a gátlási zóna átmérők (mm) láthatók. Mérsékelt kategória nincs. [1]

Bár a korongdiffúzió bevezetése nagy előrelépés, a folyamat korántsem tekinthető befejezettnek. További kulcsfontosságú hatóanyagok (pl. AMP, AMX, AMC, IPM) kiadhatóságán dolgoznak, és a vizsgált specíesek köre is bővítésre szorul. [7] Addig is, az egyelőre kimaradt anaerobok rezisztenciája az alábbi MIC értékek alapján kiadható, míg érzékenysége legfeljebb megjegyzésként közlendő.



Determine the MIC using agar dilution or following the instructions of the manufacturer of the MIC product/device. If the MIC is above the values presented in the table, **advise against the use of the agent for treatment (alternatively “report as resistant”)**. If the MIC is equal to or below the value, interpret with caution and avoid categorical reporting. Reporting should instead be in the form of comments to guide (see below).

Antimicrobial agent relevant for the treatment of anaerobic bacteria	Resistance (R>) for species lacking specific breakpoints*
Benzylicillin	0.5
Piperacillin-tazobactam	8
Meropenem	2
Vancomycin	2
Clindamycin	0.5
Metronidazole	4

*These breakpoints should not be used for species with specific breakpoints: *Bacteroides spp*, *Prevotella spp*, *Fusobacterium necrophorum*, *Clostridium perfringens*, *Cutibacterium acnes*, *Clostridioides difficile* – see the EUCAST breakpoint table.

EUCAST Guidance document 2022

2. ábra. Az erre vonatkozó dia a 2022-es lisszaboni EUCAST Workshopon került bemutatásra. Forrás: Christian Giske, ECCMID, Lisszabon 2022.04.23. [7]

Végszóként elmondható, hogy a 12.0-ás EUCAST fontos és szükséges lépést tett az anaerob baktériumok terén a korongdiffúziós módszer bevezetésével, mely könnyebbé és olcsóbbá teszi a rezisztencia vizsgálatokat. Sajnos azonban kulcsfontosságú antibiotikumok maradtak pillanatnyilag fajspecifikus határérték nélkül, ezért a kutatások remélhetőleg jó ütemben tudnak majd ilyen irányú adatokkal szolgálni. Gradiensdiffúziós csík vagy automata rendszerek használatakor továbbra is a gyártói leirat tekintendő mérvadónak.

Rövidítések jegyzéke:

AMC: amoxicillin-klavulánsav

AMP: ampicillin

AMX: amoxicillin

ATCC: American Type Culture Collection; standard genotípusú törzsek egyik nemzetközi gyűjteménye

CMN: clindamycin

ECOFF: epidemiological cut-off value; számos, az adott fajba tartozó izolátumon elvégzett MIC vizsgálatból származtatott határérték, mely elkülöníti a vad típusú törzseket a szerzett rezisztenciával rendelkezőktől, terápiás sikerességből levont következtetések és kategorikus besorolás (pl. érzékeny vagy rezisztens) nélkül

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; vagyis az antimikrobiális érzékenység tesztelésével foglalkozó európai bizottság

FAA: fastidious anaerobe agar; alacsony glükóz tartalmú, lóvéres alapú anaerobok számára kiegészített agar K-vitaminnal és piroszőlősavval

IPM: imipenem

MEM: meropenem

MIC: minimális gátló koncentráció

MTZ: metronidazol

PNG: penicillin G, avagy benzylpenicillin

PTZ: piperacillin-tazobaktám

VA: vancomycin

Irodalomjegyzék:

1. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (2022.01.01.)
2. Bacteroides species surveillance survey: Change in antimicrobial resistance over 16 years (2000–2016) Sarah Copsey-Mawer, Harriet Hughes, Selina Scotford, Bethan Anderson, Carol Davis, Michael D. Perry, Trefor E. Morris, Anaerobe, Volume 72, 2021, 102447, ISSN 1075-9964, <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102447>.
3. Development of EUCAST disk diffusion method for susceptibility testing of the Bacteroides fragilis group isolates Elisabeth Nagy, Ulrik Stenz Justesen, Zsuzsa Eitel, Edit Urbán Anaerobe, Volume 31, 2015, ISSN 1075-9964, <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.10.008>.
4. Performance of a new EUCAST disk diffusion method using fastidious anaerobe agar (FAA) for clinical Bacteroides fragilis group isolates Herjan Bavelaar, Erika Matuschek, Trefor Morris, Bethan Anderson, Tore Taksdal Stubhaug, Gunnar Kahlmeter, Ulrik Stenz Justesen P0161 (poster), ECCMID 2018 Madrid https://www.escmid.org/guidelines_publications/escmid_elibrary/material/?mid=62224
5. Development of a EUCAST disk diffusion method for the susceptibility testing of rapidly growing anaerobic bacteria using Fastidious Anaerobe Agar (FAA): a development study using Bacteroides species Herjan Bavelaar, Ulrik Stenz Justesen, Trefor E Morris, Bethan Anderson, Sarah Copsey-Mawer, Tore Taksdal Stubhaug, Gunnar Kahlmeter, Erika Matuschek Clin Microbiol Infect. 2021 Nov;27(11):1695.e1-1695.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.028. Epub 2021 Apr 2.
6. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/quality_control/
7. EUCAST Educational Workshop, Christian Giske, ECCMID, Lisszabon 2022.04.23. Hall A 08:30-11:30