



2020. XX. évfolyam 1. szám

Tartalom:

Változások és újdonságok az EUCAST antibiotikum érzékenységi vizsgálati ajánlásaiban 2020. január 1-től

Tóth Ákos¹, Tirczka Tamás¹, Kristóf Katalin², Kardos Gábor³

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

2020



Kiadja: Nemzeti Népegészségügyi Központ

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

Felelős kiadó: Dr. Szabó Enikő

Alapító szerkesztő:

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő:

Pásztai Judit

Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály

Szerkesztő:

Áy Éva

Dr. Csire Márta (Ph.D.)

Erdősi Tímea

Dr. Tirczka Tamás

Dr. Tóth Ákos (Ph.D.)

Technikai szerkesztő:

Várkonyi Andrea

Olvasó szerkesztő:

Dr. Dencs Ágnes (Ph.D.)

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Készült a Nemzeti Népegészségügyi Központ nyomdájában
70 példányban

Nyomdavezető: Novák Anikó

ISSN 2063-9805 (Nyomtatott)

ISSN 2063-9813 (Online)

Változások és újdonságok az EUCAST antibiotikum érzékenységi vizsgálati ajánlásaiban 2020. január 1-től

Tóth Ákos¹, Tirczka Tamás¹, Kristóf Katalin², Kardos Gábor³

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

2020. január 1-től több változás, újítás került az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati ajánlásaiba:

- 1) „HE – High exposure for agent” jelölés helyett „M” kategória bevezetése
- 2) Új definíciók: „Nem-komplikált húgyúti fertőzés” és „Húgyúti eredetű fertőzés”
- 3) **Zárójelben feltüntetett határértékekkel** az epidemiológiai cutoff (ECOFF) értékek bevezetése – aminoglikozid érzékenységi vizsgálatok interpretálásának változásai

Jelen összefoglalóban ez a két téma kerül részletesebb bemutatásra, azonban a tájékoztatások teljes terjedelemben az EUCAST oldalán érhetőek el (www.eucast.org).

1) „HE – High exposure for agent” jelölés helyett „M” kategória bevezetése

2019. január 1-től minden klinikai határérték a mikroorganizmus expozíciójának elérhető szintjéhez kapcsolódik, ami számos faktortól függhet (pl. az infekció helye, alkalmazott dózis, dozírozás, alkalmazás módja (pl. *per os*, *i.v.*)). Ennek alapján az EUCAST minden ajánlott klinikai határértéke az általuk javasolt dozírozásra [1] és alkalmazási módokra vonatkozik. Ettől eltérő alkalmazás esetében a klinikai határértékek nem biztos, hogy megfelelően alkalmazhatóak a hatékony terápia valószínűségének meghatározására.

Az új koncepció azt is jelentette, hogy 2019. január 1-től megváltozott az érzékenységi kategóriák definíciója a következők szerint:

- **S (susceptible, standard dosing regimen – É, érzékeny, standard adagolási protokoll):** egy mikroorganizmus érzékenynek tekintendő, ha a terápiás sikerességnek nagy a valószínűsége az adott szer standard adagolási protokollját alkalmazva [1].
- **I (susceptible, increased exposure – M, maximális dózissal érzékeny):** egy mikroorganizmus érzékenynek tekintendő, ha a terápiás sikerességnek nagy a valószínűsége, amennyiben az adott szer expozícióját megemelik (pl. adagolási protokoll módosítása, antibiotikum fiziológiás koncentrációja a fertőzés helyén) [1].



- **R (Resistant – R, rezisztens):** egy mikroorganizmus rezisztensnek tekintendő, ha a terápiás kudarcnak nagy a valószínűsége még az adott szer megnövelt expozíciója esetében is.

A lényegi változásokat összefoglalva:

- **Az „É” és „M” kategóriákat is érzékenynek kell tekinteni,** a különbség a fertőzés helyén elérendő, megfelelő klinikai választ kiváltó antibiotikum mennyiségében van.
- A mérsékelten érzékeny „M” kategória definíciója megváltozott. **A mérsékelten érzékeny („M”) kategóriát a továbbiakban érzékenynek ajánlott tekinteni az adott antibiotikum esetében, de az adott szerrel elérhető legmagasabb expozíciót (pl. módosított dózis, dozírozás, alkalmazás módja) ajánlott alkalmazni.**
- Antibiotikum rezisztencia surveillance-ok esetében is változtatni szükséges az értékelésben. **Két lehetőség van:**
 - o csak két kategóriát alkalmazni: „É”+„M” valamint „R”
VAGY
 - o külön feltüntetni a három kategóriát („É”, „M” és „R”)Tehát a korábban esetleg alkalmazott érzékeny/nem-érzékeny kategorizálás a továbbiakban nem használható.

Szintén 2019. január 1-től vezette be az EUCAST a „**HE – High exposure for agent**” jelölést v9.0 táblázatában egyes hatóanyagoknál, mely azt jelentette, hogy a klinikai határértékek csak az antibiotikumok nagy dózisú adagolása esetén érvényesek (lásd EUCAST dozírozási javaslat [1]). A „HE” jelölésnek megfelelő információkat korábban is tartalmazott a táblázat szöveges formában, azonban az EUCAST dozírozási táblázatának publikálása után a határérték táblázatokról ezek a mondatok kikerültek, és a „HE” jelölte, hogy mely hatóanyagokra szükséges megjegyezni a mikrobiológiai leleten, vagy felhívni a klinikus figyelmét, hogy adott antibiotikum-baktérium csoport esetében nagy dózisú kezelés szükséges a terápiás sikeresség eléréséhez.

Azonban ezekben az esetekben a klinikai érzékenységi határérték kettéosztotta a vad-típusú populációt (ide azok a baktériumok tartoznak, melyek semmilyen szerzett rezisztencia mechanizmussal nem rendelkeznek adott hatóanyaggal szemben). Az EUCAST alapos megfontolás után úgy döntött, hogy a továbbiakban a vad-típusú populációt egy kategóriaként kezeli. Mivel a „HE”-vel jelölt hatóanyagoknál a klinikai adatok alapján amúgy is az ajánlott legmagasabb dózist kellene alkalmazni, ezért önkényesen úgy módosították a határértékeket, hogy ezekben az esetekben ne lehessen érzékeny eredmény mérni:



MIC határértékek: $E < 0.001$ mg/L és $R > X$ mg/L

Korongdiffúziós határértékek: $E \geq 50$ mm és $R < Y$ mm

Így minden ilyen esetben csak „M” (maximális dózisa érzékeny) eredményt lehet kiadni a vad típusú populációra vonatkoztatva. Mivel az „M” kategória 2019 óta azt jelenti, hogy **az adott szerrel elérhető legmagasabb expozíciót (pl. módosított dózis, dozírozás, alkalmazás módja) ajánlott alkalmazni, ezért a továbbiakban nem volt szükség a „HE” jelölésre a táblázatokban, és nem szükséges minden egyes ilyen hatóanyag-baktérium kombináció esetén feltüntetni megjegyzést a mikrobiológiai leleten.**

Ehelyett elég egyetlen megjegyzés feltüntetése. A javasolt megjegyzés szövege: **„ Az „M”/ „maximális dózisa érzékeny” kategóriába sorolt hatóanyag iránt az adott baktérium érzékeny, azonban a terápiás sikeresség eléréséhez a legnagyobb terápiás dózis alkalmazása javasolt.”**

Infekció kontroll szempontjából fontos, hogy a mikrobiológiai laboratóriumok is érzékenyként tekintsenek ezekre a baktériumokra az adott hatóanyag tekintetében. Interpretációs problémát elsősorban a *Pseudomonas aeruginosa* jelenthet. A vad-típusú izolátumok (amik antipseudomonális cefalosporinokra, imipenemre és fluorokinolonokra csak „M” kategóriájúak lehetnek) nem minősülnek multirezisztens kórokozónak.

Az EUCAST ezeknek a változásoknak a bevezetését és alkalmazását legkésőbb 2020. év végéig javasolja.

2020. január 1-től érvényes v10.0 klinikai határérték táblázatban történt, a „HE” korongdiffúziós határértékekre vonatkozó változások összefoglalása:

Organizmus	Hatóanyag	Határérték v9.0 – ban (≥/<, mm)	Határérték v10.0-ban (≥/<, mm)	Vad-típusú izolátumok érzékenységi kategóriája v10.0-ban
<i>Enterobacterales</i>	Cefuroxim <i>i.v.</i>	HE 19/19	50/19	M
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin+/- tazobactam	HE 18/18	50/18	M
<i>P. aeruginosa</i>	Ticarcillin+/- clavulansav	HE 18/18	50/18	M
<i>P. aeruginosa</i>	Cefepim	HE 21/21	50/21	M
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidim	HE 17/17	50/17	M
<i>P. aeruginosa</i>	Aztreonam	HE 18/18	50/18	M
<i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	HE 26/26	50/26	M
<i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacin	HE 22/22	50/22	M
<i>P. aeruginosa</i>	Imipenem	HE 20/20	50/20	M
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	HE 16/16	50/16	M
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ciprofloxacin	HE 21/21	50/21	M
<i>S.aureus</i>	Levofloxacin	HE 22/22	50/22	M
<i>S.aureus</i>	Ofloxacin	HE 20/20	50/20	M
Egyéb <i>Staphylococcus spp.</i>	Ciprofloxacin	HE 24/24	50/24	M
Egyéb <i>Staphylococcus spp.</i>	Levofloxacin	HE 24/24	50/24	M
Egyéb <i>Staphylococcus spp.</i>	Ofloxacin	HE 24/24	50/24	M
<i>Enterococcus spp.</i>	Imipenem	21/18	50/21	M
A, B, C, G csoportú streptococcusok	Levofloxacin	HE 17/17	50/17	M
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Levofloxacin	HE 16/16	50/16	M
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicillin (<i>per os</i>)	HE	amennyiben Penicillin (1U) ≥12 mm	M
<i>H. influenzae</i>	Amoxicillin/ clavulansav (<i>per os</i>)	HE 15/15	50/15	M

2) Új definíciók: „Nem-komplikált húgyúti fertőzés” és „Húgyúti eredetű fertőzés”

Az EUCAST a határérték táblázatban használt régebbi és egy új meghatározás magyarát is publikálta.

„Nem-komplikált húgyúti fertőzés”: akut, sporadikus vagy rekuráló alsó húgyúti infekció (nem-komplikált cystitis) a betegnél, akinél nem ismert komorbiditás vagy releváns anatómiai vagy funkcionális abnormalitás a húgyutakban. (A Mikrobiológiai Körlevél mint „enyhe, alsó húgyúti fertőzés”-t említi ezt a fogalmat.)

„Húgyúti eredetű fertőzés”: Húgyutakból kiinduló, de arra nem korlátozódó fertőzések (pl. akut pyelonephritis, véráramfertőzés).

3) Zárójelben feltüntetett határértékekkel az epidemiológiai cutoff (ECOFF) értékek bevezetése – aminoglikozid érzékenységi vizsgálatok interpretálásának változásai

A **v10.0** klinikai határérték táblázatokban az *Enterobacterales*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. és *Staphylococcus* spp. csoportoknál bekerültek zárójelbe tett érzékenységi határértékek (mindegyik aminoglikozidnál). **Ezek a határértékek az epidemiológiai cutoff (ECOFF) értéket jelölik az adott hatóanyag-species kombináció tekintetében, és a v10.0 táblázatokban zárójelbe vannak feltüntetve.** Az ECOFF arra szolgál, hogy a szerzett rezisztencia mechanizmusokkal rendelkező izolátumokat el lehessen különíteni 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 szerekkel, akkor a terápiában való alkalmazásuk mérlegelhető.

2020. január 21-én került publikálásra az a dokumentum, melyben az EUCAST részletesen ismerteti, miért változtatták több helyen a korábbi klinikai határértékeket ECOFF értékekre az aminoglikozidok esetében [2].

Szisztémás fertőzésekre vonatkozó aminoglikozid határértékek:

Szisztémás aminoglikozidokat leggyakrabban súlyos infekciók kezelésében alkalmazzák (pl. szepszis). Az aminoglikozidokat ilyen esetekben szinte mindig kombinációban alkalmazzák más hatékony szerekkel. Mivel így nem határozható meg valódi határérték (ami monoterápiára vonatkozna), ezért az



ECOFF értéket vezették be, mely segít elkülöníteni a vad-típusú izolátumokat a szerzett rezisztenciával rendelkezőktől.

A következő megjegyzés alkalmazása javasolt a mikrobiológiai leleteken, amennyiben az ECOFF alapján vad-típusú izolátumról van szó:

„Szeptémás fertőzés esetében az <aminoglikozid(okat)> csak kombinációban javasolt alkalmazni más, hatékony szer mellett.”

Húgyúti eredetű fertőzésekre vonatkozó határértékek:

Az aminoglikozidok koncentrálnak a vizeletben és a veseszövetekben. Éppen ezért alacsonyabb dózisban is adekvát lehet az aminoglikozid terápia enyhe, alsó húgyúti infekciókban [1, 2].

1. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
2. http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/

Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v10.0 verzió alapján

Utolsó frissítés: 2020.02.28. (kiemelések: változások a legutóbbi dokumentumhoz képest)

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

2020. évi frissítésben közreműködtek: Tóth Ákos¹, Tirczka Tamás¹, 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.	Mueller-Hinton agar (MH)/ 0,5 McFarland
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus</i> A, B, C és G csoport Egyéb streptococcusok <i>Haemophilus</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Campylobacter jejuni</i> és <i>C. coli</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Corynebacterium</i> spp.	Mueller-Hinton agar + 5% defibrinált lővér + 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 vizsgálatának 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)

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 kiemelő tudnivaló:

1. A baktériumszuspenzió készítése nem szelektív, antimikróbás szert nem tartalmazó táptalajon kinőtt telepekből történjen (pl. MRSA, ESBL chromagarról nem lehet közvetlenül antibiotikum érzékenységi vizsgálatot végezni).
2. Csak differenciáló táptalajról (pl. Uriselect) készíthető szuspenzió.
3. Baktérium szuspenzió 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 2020. január 1-től érvényben lévő aerob baktériumok antibiotikum érzékenységi határértékeit (v10.0)** [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 legfontosabb újdonságok az EUCAST v10.0 verziószámú érzékenységi határérték táblázataiban:

- Az érzékeny, mérsékleten érzékeny és rezisztens kategóriák definíciója megváltozott. Részletes leírás és magyarázat a Mikrobiológiai Körlevél XVIII. évfolyam 4. számában olvasható.
- „**HE – High exposure for agent**” jelölés kikerült a táblázatokból, és minden ilyen baktérium csoport – hatóanyag kombinációnál a korábbi **É (érzékeny, standard adagolási protokoll) jelölést M (érzékeny, megnövelt expozíció) jelölésre változtatták**. A határértékeket ezekben az esetekben úgy változtatták meg, hogy „É” érzékeny eredményt ne lehessen mérni. (MIC határérték $\leq 0,001$ mg/L, korongdiffúziós határérték ≥ 50 mm)
- A imipenem/relebactam és delafloxacin határértékek bekerültek a táblázatokba.
- Taxonómiai változások: A, B, C és G csoportú streptococcus izolátumokhoz tartozó specíesek
- Számos baktérium – antibiotikum páros esetében felülvizsgálták és módosították a határértékeket.
- **Zárójelben feltüntetett határértékek** az epidemiológiai cutoff (ECOFF) értéket jelölik. Ennek alapján megkülönböztethető a vad-fenotípusú izolátum az adott hatóanyaggal szemben szerzett rezisztenciával rendelkezőtől. Az ECOFF nem ad felvilágosítást a terápiás



hatékonyságról, de kombinált terápia esetében az ilyen hatóanyagok alkalmazását meg lehet fontolni.

- Az aminoglikozidok érzékenységi vizsgálati eredmények interpretálása változott. Részletesebb leírás és magyarázat a Mikrobiológiai Körlevél XX. évfolyam 1. számában olvasható.
- Dozírozási táblázat felülvizsgálata és módosítása.

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	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens		
Ampicillin	10	≥14	-	<14		csak intravénás adagolás
Cefuroxim	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	20/10	≥19	-	<19	19-20	6., 8. pont
Ceftriaxon	30	≥25	24-22	<22		6., 7., 8. pont

A2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens		
Piperacillin/ tazobactam	30/6	≥20	19-17	<17	17-19	6., 8. pont
Aztreonam	30	≥26	25-21	<21		
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

A3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Imipenem	10	≥22	21-17	<17		3. pont
Meropenem	10	≥22	21-16	<16		
Ciprofloxacin	5	≥25	24-22	<22	22-24	12., 13. pont
Amikacin	30	(≥18)	-	(<18)		Szisztémás fertőzés
		≥18	-	<18		Húgyúti eredetű fertőzés
Tobramycin	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)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Cefotaxim	5	≥20	19-17	<17		7., 8. pont
Cefoxitin	30	≥19	-	<19		AmpC-termelés szűrésére
Ceftolozan/ tazobactam	30-10	≥22	-	<22		15. pont
Ceftazidim/ avibactam	10-4	≥13	-	<13		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	Maximális dózisra 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. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra 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		
Polymyxin B	300	diagnosztikus				14. pont
Gentamicin	10	≥17	-	<17		

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Nitrofurantoin	100	≥11	-	<11		5. pont
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 (17. pont).

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

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dózisra 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 természetes rezisztenciáját az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" 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 morgannii* esetében az imipenem hatékonysága alacsonyabb, ezért az imipenem magas expozíciója szükséges (maximális dózisra érzékenyként interpretálandó).

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)		
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens
Imipenem	10	≥50	49-17	<17

4. Tigecyclin korongdiffúziós határértékeket csak *E. coli* esetében validálták. A MIC határértékeket csak *E. coli* és *Citrobacter koseri* esetében validálták, és a



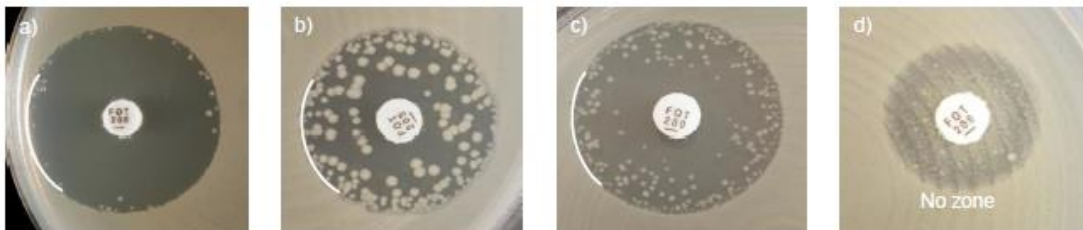
MIC érték meghatározását mikorleves hígítási módszerrel ajánlják. *Serratia* spp., *Morganella morgannii*, *Proteus* spp. és *Providencia* spp. izolátumok rezisztensnek interpretálandóak. A tigeocyclin PK-PD adatok alapján 1 mg/L MIC értéknél még terápiás sikert lehet elérni magas dózissal, azonban az *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 morgannii* 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 maximális dózissal érzékeny, de az amoxicillin/klavulánsav, ampicillin/sulbactam vagy piperacillin/tazobactam korongok körül érzékeny 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 maximális dózissal 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 gyanítottan karbapenemáz-termelő, de korongdiffúziós módszerrel karbapenemekkel szemben *in vitro* érzékenységet vagy maximális dózissal érzékeny fenotípust mutat, akkor az érzékeny

eredményt csak MIC meghatározás mellett szabad kiadni – lehetőség szerint mikrolevessé teszttel 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 ciprofloxacinra, akkor a többi fluorokinolonnal szemben is rezisztensnek kell kiadni. Ha az izolátum érzékeny ciprofloxacinra, akkor minden más fluorokinolont a saját magára vonatkozó határértékek szerint kell interpretálni.
13. ***Salmonella* spp.** esetében már az alacsony szintű ciprofloxacin rezisztencia (MIC érték >0,06 mg/L) is sikertelen terápiához vezethet szisztémás fertőzésekben, ezért MIC meghatározás ajánlott. **A salmonellák ciprofloxacin érzékenységét pefloxacin (5 µg) koronggal is lehet vizsgálni. Ha a pefloxacin korong körüli a gátlási zóna ≥ 24 mm, akkor az izolátum kiadható ciprofloxacin 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 súlyos hibát 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	Maximális dózusra érzékeny	Rezisztens		
Imipenem	10	≥50	49-20	<20		
Meropenem	10	≥24	23-18	<18		
Ciprofloxacín	5	≥50	49-26	<26		
Amikacin	30	(≥15)	-	(<15)		Szisztémás fertőzés
		≥15	-	<15		Húgyúti eredetű fertőzés
Tobramycín	10	(≥18)	-	(<18)		Szisztémás fertőzés
		≥18	-	<18		Húgyúti eredetű fertőzés
Gentamicin	10	IE				

C2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózusra érzékeny	Rezisztens		
Piperacillin/tazobactam	30/6	≥50	49-18	<18	18-19	
Ceftazidim	10	≥50	49-17	<17		
Cefepim	30	≥50	49-21	<21		
Levofloxacin	10	≥50	49-22	<22		
Polymyxin B	300	Diagnosztikus				

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózusra érzékeny	Rezisztens		
Ceftolozan/tazobactam	30-10	≥24	-	<24		2. pont
Ceftazidim/avibactam	10-4	≥17	-	<17	16-17	2. pont

Korongdiffúziós vizsgálattal nem vizsgálható antibiotikumok és azok határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			ATU (mg/L)	Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens		
Colistin	≤ 2	-	> 2	4	3. pont

Megjegyzések a *Pseudomonas* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

1. A *Pseudomonas* izolátumok természetes rezisztenciáját az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" 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. Összeállítása megegyezik az A3. lemezzel, de az értékelés eltér!

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dóziszra érzékeny	Rezisztens	
Imipenem	10	≥24	23-21	<21	
Meropenem	10	≥21	20-15	<15	
Ciprofloxacín	5	≥50	49-21	<21	
Amikacin	30	(≥19)	-	(<19)	Szisztémás fertőzés
		≥19	-	<19	Húgyúti eredetű fertőzés
Tobramycin	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	Maximális dóziszra 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	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Colistin	≤ 2	-	> 2	3. pont

Megjegyzések az *Acinetobacter* izolátumok korongdiffúziós antibiotikum érzékenységi vizsgálatához:

Az acinetobacterek természetes rezisztenciáját az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" cikk 2. táblázata mutatja [2].

Az ampicillin/sulbactam és tigeicyclin határértékeket nem határoztak meg, ezért ezen a listán nem szerepelnek.

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]

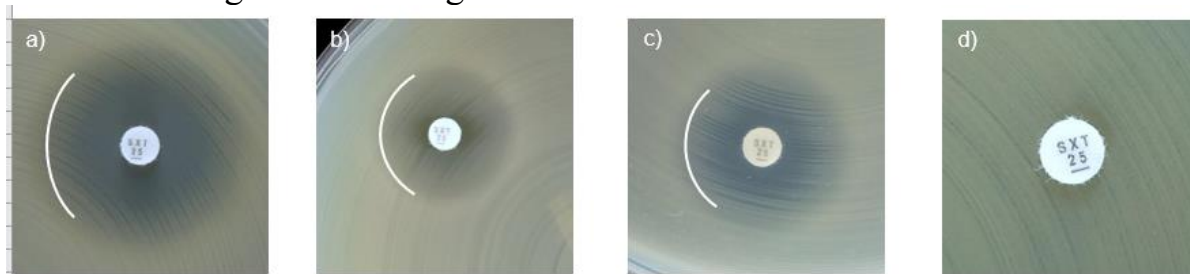
E) Ajánlott antibiotikumok *Stenotrophomonas maltophilia* izolátumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós vizsgálatához

E1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Trimetoprim-sulfametoxazol	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 **maximális dózisra 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 trimetoprim-sulfametoxazol esetében találtak jó összefüggést, ezért az EUCAST csak erre az antibiotikumra határozott meg klinikai határértékeket. Abban az esetben, ha a trimetoprim-sulfametoxazolt 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

Minimálisan vizsgálandó antibiotikumok köre:

F1. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
			Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Cefoxitin	30	<i>S. aureus</i> , koaguláz-negatív Staphylococcus (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. schleiferi</i> és <i>S. pseudintermedius</i> kivételével)	≥22	-	<22		2. pont
		<i>S. epidermidis</i>	≥25	-	<25	25-27	2. pont
Erythromycin	15		≥21	20-18	<18		4., 5., 6. pont
Clindamycin	2		≥22	21-19	<19		5., 6. pont
Gentamicin	10	<i>S. aureus</i>	(≥18)	-	(<18)		8. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	(≥22)	-	(<22)		8. pont
Tobramycin	10	<i>S. aureus</i>	(≥18)	-	(<18)		7. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	(≥22)	-	(<22)		7. pont
Amikacin	30	<i>S. aureus</i>	(≥18)	-	(<18)	16-19	9. pont
		koaguláz-negatív Staphylococcus	(≥22)	-	(<22)		9. pont



F2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Norfloxacin	10	≥17	-	<17		10. pont
Tetracyclin	30	≥22	21-19	<19		16. pont
Tigecyclin	15	≥19	-	<19		
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥17	16-14	<14		
Mupirocin	200	≥30	29-18	<18		13. pont
Rifampicin	5	≥26	25-23	<23		

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

F3. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)		Gátlási zóna határértékek (mm)			ATU (mm)	Megjegyzés
			Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Fusidinsav	10		≥24	-	<24		
Linezolid	10		≥21	-	<21		
Ciprofloxacin	5	<i>S. aureus</i>	≥50	49-21	<21		11. pont
		koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	≥50	49-21	<24		
Moxifloxacin	5	<i>S. aureus</i>	≥25	-	<25		12. 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	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin (<i>S. aureus</i>)	1 U	≥26	-	<26	17. pont
Penicillin (<i>S. lugdunensis</i>)	1 U	≥26	-	<26	
Vizelet minta esetében					
Novobiocin	5	Diagnosztikus			14. pont
Nitrofurantoin (<i>S. saprophyticus</i>)	100	≥13	-	<13	15. 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	Maximális dózisra 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 természetes rezisztenciáját az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" 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 és *S. schleiferi* esetében a cefoxitin nem elég érzékeny a *mecA* közvetítette β-laktám rezisztencia kimutatására, és ezért az oxacillin (1µg) használata ajánlott:

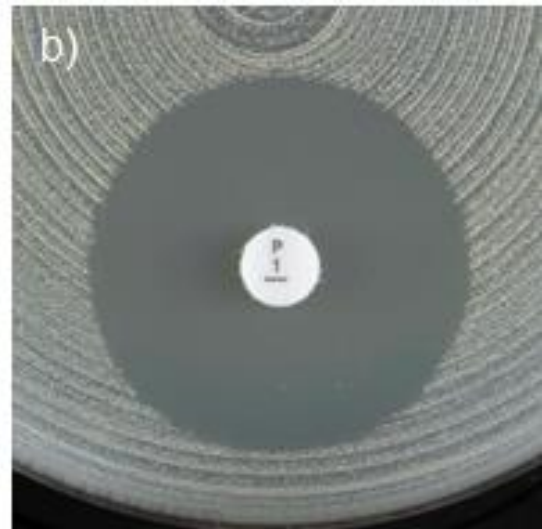
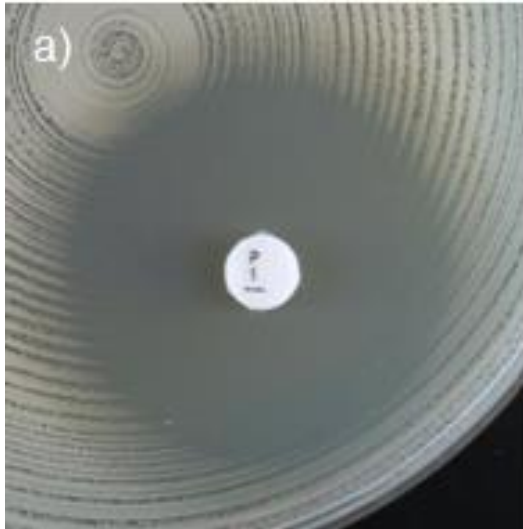
Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna (mm)	
		≥20	<20
Oxacillin	1	Érzékeny	Rezisztens

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 érzékenység alapján az azithromycin, clarithromycin és roxithromycin érzékenység is kiadható.
5. Az erythromycin korong közelébe helyezett clindamycin korong lehetővé teszi az indukálható clindamycin rezisztencia detektálását. Azonban, ha a diszpenzerrel felhelyezett korongok esetében egy erythromycin rezisztens és clindamycin érzékeny izolátumoknál nem tapasztalható az indukálhatóság, akkor D-teszt elvégzése ajánlott. **D-teszt kivitelezése:** A teszt kivitelezésében és az inokulum beállításában a standard korongdiffúziós eljárást kell alkalmazni. A clindamycin (2 µg) és erythromycin (15 µg) korongokat egymástól 12-20 mm távolságra kell elhelyezni. Pozitív eredmény esetén a clindamycin korong körül az erythromycin korong oldali gátlási zóna torzul („D” betű alakú lesz) (ld. 7. pont).
6. A D-teszt eredményének interpretálása:
 - a. Ha a D-teszt eredménye negatív: az izolátum clindamycin érzékeny.
 - b. Ha a D-teszt eredménye pozitív, akkor:

az izolátumot clindamycinnel szemben **rezisztensnek** kell interpretálni, és **szükség esetén** a megjegyzésben hozzáfűzni: „A clindamycin használható enyhe bőr és légyszövet fertőzések rövid ideig tartó kezelésére, mivel a rezisztencia kialakulásával ilyenkor nem kell számolni.”

7. Ha az izolátum tobramycin rezisztens, akkor kanamycinnel és amikacinnal szemben is rezisztens.
8. Ha az izolátum gentamicin rezisztens, akkor minden aminoglikoziddal szemben rezisztens.
9. 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.
10. Norfloxacin (10 µg) érzékenység esetén az izolátum kiadható **érzékenynek (É) moxifloxacinra és maximális dózisa 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!**
11. Ha az izolátum ofloxacin/ciprofloxacin rezisztens, de moxifloxacin érzékeny, akkor meg kell jegyezni, hogy a kinolon terápia során rezisztencia alakulhat ki.
12. Ha az izolátum levofloxacin/moxifloxacin rezisztens, akkor minden fluorokinolonra rezisztens.
13. 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].
14. *Staphylococcus saprophyticus* törzsek természetes rezisztenciával rendelkeznek novobiocinnal szemben. (A korong körül nincs gátlási zóna.)
15. Nitrofurantoin határértékek csak *Staphylococcus saprophyticus*-ra vonatkoznak.
16. A tetracyclinre érzékeny izolátumok doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
17. *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	Maximális dózisra 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

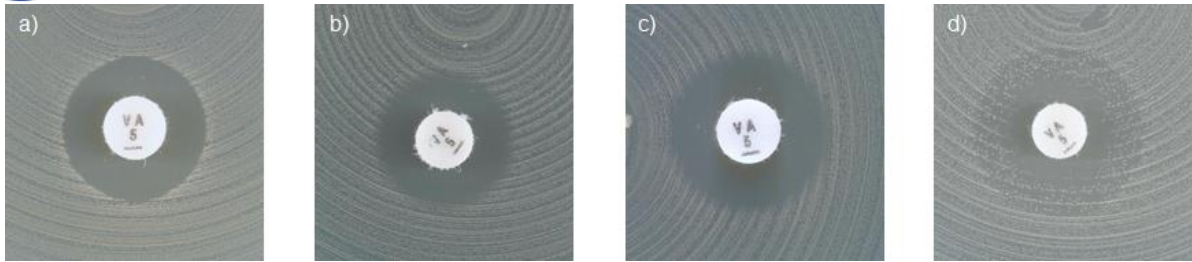
Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Ampicillin	2	≥10	9-8	<8	2., 3. pont
Imipenem	10	≥50	49-21	<21	
Gentamicin	30			<8	4. pont
Vancomycin	5	≥12	-	<12	5. pont
Nitrofurantoin	100	≥15	-	<15	6. pont
Norfloxacin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

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok:

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra 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 természetes rezisztenciáját az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" 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 érzékenységét.
 - b. Ha streptomycin (300 µg) <14 mm, az izolátum streptomycinnel szemben magasszintű rezisztenciával rendelkezik.
5. A glikopeptid érzékeny *Enterococcus* törzsek vancomycin gátlási zónájának határa éles. Ha a gátlási zóna határa elmosódott vagy benövések láthatóak, akkor az izolátum glikopeptid rezisztenciával rendelkezhet, és meg kell határozni a vancomycin és teicoplanin MIC értékeit. A vancomycin korong körüli gátlási zóna kiértékelését segítő ábrák:



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

b-d) Elmosódott zóna, illetve benövés a gátlási zónába. Rezisztensnek kell interpretálni akkor is, ha a gátlási zóna ≥ 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	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1 U	≥18	-	<18	1., 2. pont
Erythromycin	15	≥21	20-18	<18	4., 5. pont
Clindamycin	2	≥17	-	<17	5. pont
Norfloxacin	10	≥12	-	<12	6. pont
Tetracyclin	30	≥23	22-20	<20	7. pont
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1,25-23,75	≥18	17-15	<15	

További javasolt vizsgálandó antibiotikumok (ha szükséges):

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózissra 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.



2. Az A, B, C és G csoportú *Streptococcus* izolátumok penicillin érzékenység esetén aminopenicillinekkal, cefalosporinokkal (cefixim és ceftazidim kivételével) és karbapenemekkel szemben érzékenyek tekintendők. B csoportú *Streptococcus* izolátumok esetében a penicillin érzékenység alapján ampicillin érzékenységet ajánlott interpretálni.
3. Mivel az A, B, C és G csoportú *Streptococcus* törzsek nem termelnek β -laktamázt, a β -laktamáz gátlót tartalmazó kombinált szerek 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 μ g) gátlási zónája ≥ 12 mm, akkor a levofloxacin **maximális dózisa 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 tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
8. Tigecyclinnel szemben rezisztens törzset még nem írtak le.
9. 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	Maximális dózisra 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	24-22	<22	6. pont
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	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin (meningitis)	≤0,064	-	>0,064	1., 2. pont
Penicillin	≤0,064	0,125-2	>2	1., 7. pont
Ampicillin	≤0,5	1-2	>2	1. pont
Ceftriaxon	≤0,5	1-2	>2	1., 2. pont
Meropenem (meningitis)	≤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 érzékenyek 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) és cefepim (FEP)	Ha az oxacillin gátlási zóna ≥8 mm: Érzékenyek interpretálható. Meningitis esetében az alkalmazandó antibiotikum MIC értékének meghatározása szükséges.	
		Ha az oxacillin gátlási zóna <8 mm	
		<i>i.v.</i> AMP, AMX, PIP (± β-laktamáz gátlószer)	Érzékenységük az ampicillinéből származtatható
		<i>Per os</i> AMX (± β-laktamáz gátlószer)	Lásd EUCAST határérték táblázat ajánlása
	CRO, CTX, CFR, CFB, FEP	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés	
	Egyéb β-laktámok	MIC érték meghatározás és a klinikai határérték alapján értékelés	

Oxacillin érzékenységi eredményt nem kell kiadni!

- Meningitis esetében MIC érték meghatározás szükséges a következő antibiotikumokra: penicillin, 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.

5. Ha a norfloxacin (10 µg) gátlási zónája ≥ 12 mm, akkor a levofloxacin maximális dózisra 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!**

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

6. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
7. Pneumonia esetében a penicillin MIC határértékek dózisfüggőek (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	Maximális dózisra 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:

- 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.
- 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.
- 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	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin (endocarditis)	≤0,125	0,25-2	>2	5. pont

Az egyes kategóriákhoz (érzékeny, **maximális dózisra 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	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens		
Penicillin	1U	≥12	-	-		2., 3. pont
Ampicillin	2	≥18	-	<18		3. pont
Amoxicillin/ clavulansav <i>i.v.</i>	2/1	≥15	-	<15		
Amoxicillin/ clavulansav <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	24-22	<22		6. pont

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

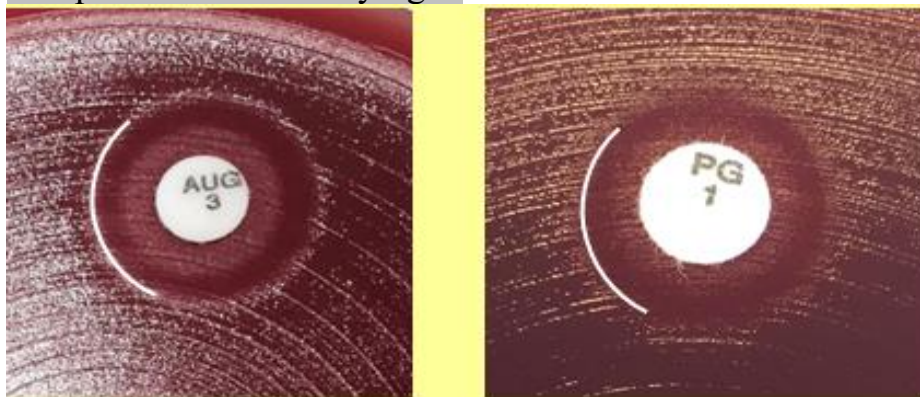
1. A *Haemophilus influenzae* izolátumok természetes rezisztenciáját az **Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" cikk 3. táblázata mutatja [2].
2. A penicillin (1U) korong alkalmazható a β-laktám rezisztencia szűrésére, azonban nem alkalmas a β-laktamáz termelő és nem termelő (BLNAR, 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 maximális dózissra érzékenynek (M)) kiadható
<12 mm (β -laktamázt 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/clavulánsav– ha kiadásra kerül- csak csak maximális dózissra érzékenynek (M)) kiadható	

* AMC: amoxicillin/clavulánsav (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.

- Amennyiben az amoxicillin/clavulánsav (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.



- 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	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Levofloxacin	5	≥ 30	-	< 30	5. pont
Moxifloxacin	5	≥ 28	-	< 28	5. pont

6. A tetracyclinre érzékeny törzsek doxycyclinre és minocyclinre is érzékenyek. Előfordulhat, hogy tetracyclinnel szemben rezisztens izolátum doxycyclinre és/vagy minocyclinre érzékeny marad. Ilyen esetben a doxycyclin érzékenység meghatározása csak MIC érték alapján történhet.
7. A makrolid típusú szerek 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	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Cefixim	$\leq 0,125$	-	$> 0,125$	2. pont
Ceftriaxon	$\leq 0,125$	-	$> 0,125$	2. pont
Meropenem (nem meningitis)	≤ 2	-	> 2	2. pont



Meningitis esetében a meropenem érzékenység meghatározását MIC vizsgálattal kell elvégezni:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Meropenem (meningitis)	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$	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	Maximális dózisra 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	≥28	27-25	<25	5. pont
Erythromycin	15	≥23	22-20	<20	

Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

L2. lemez

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra 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 természetes rezisztenciáját az "**Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes, version 3.2**" 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	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Levofloxacin	5	≥ 29	-	< 29	4. pont
Moxifloxacin	5	≥ 26	-	< 26	4. pont

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

M) Ajánlott antibiotikumok *Neisseria meningitidis* antibiotikum érzékenységének vizsgálatához

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

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

Surveillance tevékenység céljából vizsgálható antibiotikumok, és azok MIC határértékei:

Hatóanyag	MIC határértékek (mg/L)			Megjegyzés
	Érzékeny	Maximális dózissra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	≤0,064	0,125-0,25	>0,25	
Ceftriaxon	≤0,125	-	>0,125	1. pont
Meropenem (meningitis)	≤0,25	-	>0,25	1. pont
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	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Ampicillin <i>i.v.</i>	2	≥16	-	<16	
Meropenem	10	≥26	-	<26	
Erythromycin	15	≥25	-	<25	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	1.25-23.75	≥29	-	<29	

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

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

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

1. *Campylobacter jejuni* és *C. coli* esetében: 24 órás inkubáció, 41±1°C, mikroaerofil környezet.
2. Az erythromycin érzékenység alapján az azithromycin és clarithromycin érzékenység is kiadható.
3. A tetracyclin érzékenység alapján a doxycyclin is kiadható.
4. A rajzás elkerülése érdekében az MH-F táptalajt ajánlott leszáritani az inokulálás előtt 20-25°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	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Penicillin	1U	≥29	-	<29	
Ciprofloxacín	5	≥25	-	<25	
Vancomycin	5	≥17	-	<17	
Clindamycin	2	≥20	-	<20	
Tetracyclin	30	≥24	-	<24	

1. 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.

2. Vizsgálatra ajánlható további antibiotikumok:

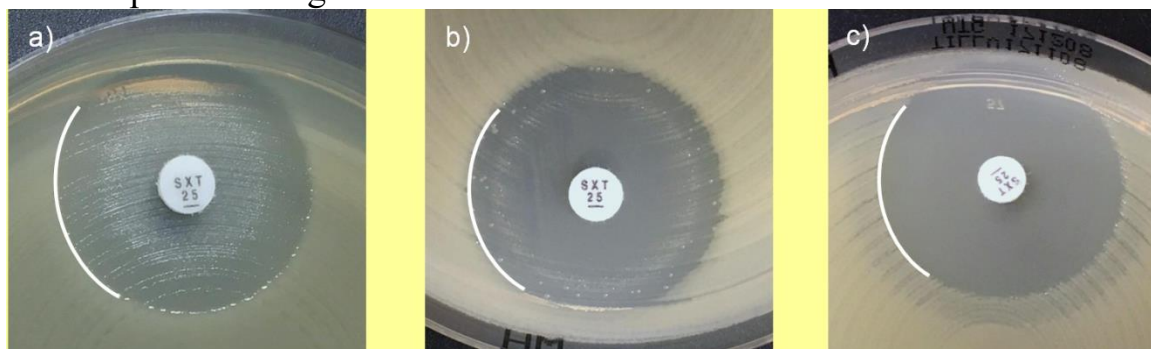
Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Moxifloxacin	5	≥25	-	<25	
Linezolid	10	≥25	-	<25	
Rifampicin	5	≥30	29-25	<25	

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

Hatóanyag	Korong hatóanyag tartalma (µg)	Gátlási zóna határértékek (mm)			Megjegyzés
		Érzékeny	Maximális dózisra érzékeny	Rezisztens	
Ceftazidim	10	≥24	23-21	<21	
Cefepim	30	≥27	26-24	<24	
Ciprofloxacín	5	≥27	26-24	<24	
Levofloxacín	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:

1. 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.

Irodalomjegyzék:

1. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
2. http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
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 ‘MRSA’s’? J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 978-85.
5. Kristóf K, Tóth Á, Damjanova I, Jánvári L, Konkoly-Thege M, Kocsis B, Koncan R, Cornaglia G, Szego E, Nagy K, Szabó D. Identification of a *bla*_{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.