



2021. XXI. évfolyam 4. szám

Tartalom:

**MULTIREZISZTENS KÓROKOZÓK SZŰRÉSE
- MÓDSZERTANI AJÁNLÁS MIKROBIOLÓGIAI
LABORATÓRIUMOK SZÁMÁRA**

A munkacsoport vezetője: Kristóf Katalin¹

A munkacsoport tagjai: Damjanova Ivelina², Ungvári Erika², Pászti Judit², Kenesei Éva¹, Kardos Gábor³, Tóth Ákos²

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

2021



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 (Ph.D.)
Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő:
Pásztai Judit
Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály

Szerkesztő:
Áy Éva
Erdősi Tímea
Dr. Tóth Ákos (Ph.D.)

Technikai szerkesztő:
Adraveczi Lilla

Olvasó szerkesztő:
Dr. Dencs Ágnes (Ph.D.)

Készült a Nemzeti Népegészségügyi Központ nyomdájában
70 példányban

Nyomdavezető: Novák Anikó

ISSN 2063-9805 (Nyomtatott)
ISSN 2063-9813 (Online)



MULTIREZISZTENS KÓROKOZÓK SZŰRÉSE - MÓDSZERTANI AJÁNLÁS MIKROBIOLÓGIAI LABORATÓRIUMOK SZÁMÁRA

A munkacsoport vezetője: Kristóf Katalin¹

A munkacsoport tagjai: Damjanova Ivelina², Ungvári Erika², Pászti Judit², Kenesei Éva¹, Kardos Gábor³, Tóth Ákos²

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

Az ajánlás anyaga az „Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése” c. EFOP-1.8.0-VEKOP-17-2017-00001 azonosítósámú projekthez kapcsolódóan készült.

Tartalom

Bevezetés.....	4
1. Az ajánlás célja.....	4
2. Min alapul az ajánlás	4
3. Kiknek szól az ajánlás.....	5
4. Az ajánlás szerkezete.....	5
5. Ajánlás érvényessége	6
Szűrővizsgálatok	6
Passzív surveillance (klinikai mintákra vonatkozó szabályok):.....	6
Aktív surveillance: az infekciókontroll, kórházi epidemiológia hatásköre	7
Részletes MRK szűrővizsgálati ajánlások.....	9
Általános elvek	9
Karbapenem rezisztens <i>Enterobacterales</i> (CRE)	9
Kiterjedt-spektrumú β -laktamáz-termelő (ESBL) <i>Enterobacterales</i> (valamint plazmidon kódolt AmpC-termelő <i>Enterobacterales</i>).....	12
Multirezisztens <i>Acinetobacter baumannii</i> (MACI)	15
Multirezisztens <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MPAE).....	16
Vancomycin-rezisztens <i>Enterococcus</i> spp. (VRE)	18
Methicillin rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	20
Általános MRK szűrés (MRK algoritmus)	22
Molekuláris módszerek alkalmazása direkt kimutatásra	22
Referencia laboratórium szerepe.....	23
Források.....	25



Rövidítések jegyzéke.....	27
Mellékletek.....	28
1. melléklet: Mintakezelési rövid összefoglaló.....	28
2. melléklet: CRE szűrési algoritmus.....	30
3. melléklet: ESBL szűrési algoritmus	31
4. melléklet: ESBL szűrési algoritmus	32
5. melléklet: MRSA szűrési algoritmus	33
6. melléklet: Általános MRK szűrési algoritmus	34
7. melléklet: 18/1998. (VI.3.) NM rendelet 6. számú mellékletéhez	35

Bevezetés

Világszerte súlyos egészségügyi problémát jelent a multirezisztens kórokozók (MRK) elterjedtsége. Az infekciókontroll tevékenységek elsődleges célja, hogy az MRK-k terjedését megakadályozzák, és megelőzzék a probléma további fokozódását. Ennek érdekében elengedhetetlen a MRK kolonizált/fertőzött betegek mihamarabbi felismerése, a szükséges higiénés intézkedések (pl. izoláció, kontaktok szűrése) megtétele. A különböző MRK-k az emberi szervezetben különböző mértékben/mennyiségben lehetnek jelen. Biztonságos kimutatásukra kórokozónként, mintánként más-más, megfelelő szenzitivitású és specificitású módszert kell alkalmazni. Magyarországon jelenleg nincs hivatalos módszertani ajánlás a szűrésükre, amelyet a mikrobiológusok követhetnének és alkalmazhatnának, a klinikusok, epidemiológusok ismernének és támaszkodhatnának rá, elősegítve ezzel az MRK-k terjedésének megakadályozását, így növelve a betegbiztonságot.

1. Az ajánlás célja

Az ajánlás a hazánkban jellemzően problémát jelentő MRK-k szűrővizsgálatához, laboratóriumi detektálásuk standardizálásához ad iránymutatást a mikrobiológiai laboratóriumok számára. Javaslatokat tartalmaz methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-rezisztens enterococcusok (VRE), carbapenem-rezisztens (CRE), illetve kiterjedt spektrumú β -laktamáz-termelő (ESBL) *Enterobacterales* rendbe tartozó baktériumok, multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* (MPAE), valamint multirezisztens *Acinetobacter baumannii* (MACI) kimutatására irányuló vizsgálatokhoz.

Az Országos Epidemiológiai Központ 2016-ban megjelentetett „A MULTIREZISZTENS KÓROKOZÓK ÁLTAL OKOZOTT FERTŐZÉSEK MEGELŐZÉSÉRŐL” módszertani ajánlása valamint a helyi adottságok figyelembevételével szükséges minden intézménynek az intézményi infekciókontroll terven belül eljárásrendet kialakítania az MRK terjedésének megelőzésére [1]. A fenti ajánlás tartalmazza a vizsgálandó betegcsoportokat és részben a mintavételi módokat, de nem tér ki a minták mikrobiológiai feldolgozására. Jelen módszertani levél ennek kiegészítésül készült, amelyben a minták mikrobiológiai feldolgozására, az eredmények értékelésére és interpretálására fókuszáltunk. Nem volt cél a klinikai vizsgálati anyagokból izolált MRK-k rezisztencia típusának, mechanizmusának megerősítő vizsgálati leírása, melyeknél a mikrobiológiai laboratóriumoknak az EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) érvényben lévő ajánlása szerint kell eljárniuk [2]. A szűrővizsgálatok elrendelése (aktív surveillance bevezetése, teendők járvány esetén, kontaktok szűrése, esetlegesen szükséges környezetszűrés, stb.) az intézményi infekciókontroll, kórházhigiéné hatáskörébe tartozik. Jelen ajánlás a „szűrővizsgálat” megjelöléssel érkezett minták mikrobiológiai vizsgálatát tárgyalja.

2. Min alapul az ajánlás

A nemzetközi irányelvek az egyes MRK-szűrésre vonatkozóan igen szerteágazóak. Áttekintettük a szakirodalomban fellelhető megfelelő bizonyítékokon alapuló ajánlásokat, irányelveket. Azon egyedi vizsgálatok eredményeit is figyelembe vettük, melyek a hazánkéhoz hasonló epidemiológiai környezetben történtek. A nemzetközi irányelvekben leírtakat a hazai lehetőségekhez adaptáltuk.

3. Kiknek szól az ajánlás

Az ajánlás a mikrobiológiai laboratóriumok számára készült, amely alapján figyelembe véve saját eszköz és kapacitási lehetőségeiket elkészíthetik a helyi szabályozást/protokollt.

4. Az ajánlás szerkezete

Az **általános bevezető részben** szerepel a **passzív surveillance** jelentősége, ezzel kapcsolatban a mikrobiológiai laboratórium szerepének kiemelése. Az **aktív surveillance** lehetőségeinek felsorolása – mely elrendelése az infekciókontroll feladata – röviden azért kerül ismertetésre, hogy támpontot nyújtson a mikrobiológiai laboratóriumok számára, hogy ilyen esetekben milyen típusú „szűrővizsgálat” megjelölésű mintákra kell számítani.

Az általános bevezetés után az **egyes MRK**-kat külön-külön tárgyalja a módszertani ajánlás. Az egyedi részletezések után egy általános multirezisztens kórokozókra vonatkozó mikrobiológiai szűrési protokoll javaslat is készült. Az egyes MRK-knál az alábbi alfejezetek találhatóak: (a) **Bevezetés**: MRK-k hazai epidemiológiai jellemzőinek rövid összefoglalása. Kiemelése azért szükséges, hogy a tervezett surveillance vizsgálatoknak mely mikrobákra kell fókuszálniuk; (b) **Mintavétellel kapcsolatos ismeretek**: az adott mikroba kimutatására leginkább ajánlott mintavételi helyek, egyéb javasolt minták. A baktérium speciális kolonizáló tulajdonságai (az emberi szervezet mely területein fordul elő főleg, feltételezhetően mennyi ideig kolonizál) befolyásolják a preferált mintavételi helyeket, a betegek nyomon követésére (felvételi szűrővizsgálat, esetleges felszabadító vizsgálatok) szükséges vizsgálatok körét; (c) **Tenyésztési eljárások**: speciális dúsítók, táptalajok, inkubálási körülmények, mikroorganizmus azonosítás, rezisztencia mechanizmus megerősítése (ha szükséges), a módszerek időigénye, szenzitivitásra, specificitásra vonatkozó adatok; (d) Az **eredmények interpretálása**: javaslat interpretációs megjegyzésekre.

Molekuláris módszerek: Az ajánlás a fenotípusos kimutatási lehetőségekre helyezi a hangsúlyt. Azonban számos (egyre szélesebb körben elérhető) lehetőség van klinikai és szűrővizsgálati mintákból molekuláris módszerrel történő direkt MRK kimutatásra, melyek alkalmazhatóságát, előnyeit/hátrányait, értéküket a jelenleg megismerhető vizsgálatok eredményei alapján összegezzük.

Referencia laboratóriumok szerepe: A hazai MRK-k elterjedtségének epidemiológiai nyomkövetésére szükséges bizonyos esetekben kötelezően vagy választhatóan az izolátumok referencia laboratóriumba küldése (7. melléklet).

Mellékletként/Szupplementumként az alábbi összefoglalók, algoritmusok segítik a mikrobiológiai laboratóriumok munkáját:

1. melléklet: Mintakezeléssel kapcsolatos javaslatok (mintavételi módok, mintavételi eszközök, szállítás, tárolás, táptalajok, minőségbiztosítás)
2. melléklet: CRE szűrési algoritmus
3. melléklet: ESBL/AmpC termelő bélbaktériumok szűrési algoritmus
4. melléklet: MRSA szűrési algoritmus
5. melléklet: VRE szűrési algoritmus
6. melléklet: Általános MRK szűrési algoritmus

5. Ajánlás érvényessége

Az ajánlást 4 év múlva szükséges frissíteni. Amennyiben az epidemiológiai helyzet lényegesen megváltozik, az ajánlás ezen időn belüli újraértékelése szükséges.

Szűrővizsgálatok

A hatékony infekciókontroll tevékenység fontos eleme a korai felismerés, melynek előfeltétele a szűrővizsgálatok végzése, amely a mikrobiológiai laboratóriumok feladata. A szűrővizsgálatokkal szemben az infekciókontroll részéről alapvető elvárás a gyorsaság, a laboratórium részéről magas érzékenységgű és elfogadható specificitású módszer alkalmazása, amely kiválasztásához a költséghatékonyságot is figyelembe kell venni. MRK-k terjedésével várható jelentős ellátási költség növekedés elkerülése érdekében a drágább, de gyorsabb és megbízhatóbb szűrővizsgálati módszerek alkalmazása is indokolt lehet [3].

Minden informatív eredmény időbeni közlése

Bármilyen vizsgálati módszer alkalmazása esetén, ha MRK valószínűsíthető, már az előzetes eredményt is azonnal közölni kell a beküldővel a helyi szabályozásnak megfelelően telefonon vagy elektronikus úton. A végső írott vagy számítógépes rendszerben rögzített eredményt a korábban telefonon vagy elektronikusan közölt előzetes eredmény után is minél hamarabb ki kell adni. Multirezisztens kórokozók kimutatása esetén elvárás, hogy mind klinikai, mind szűrővizsgálat céljából vett mintákból két napon belül a laboratórium eredményt, vagy előzetes eredményt szolgáltatson. A klinikumot (kezelőorvos, kórházhigiéne, infekciókontroll) a lehető leghamarabb, de legkésőbb 48 órán belül értesíteni kell a gyanús vagy az igazolt MRK előfordulásáról. Gyanú esetén jelezni kell, hogy végleges eredmény a kiegészítő, a vizsgálatot végző laboratórium megerősítő vizsgálati után várható [4, 5, 6].

Passzív surveillance (klinikai mintákra vonatkozó szabályok):

Klinikai izolátumok esetében nagy jelentősége van a rutin laboratóriumi surveillance-nak. Minden laboratóriumnak törekednie kellene az MRK izolátumok pontos identifikálására és a fenotípusos előzetes vizsgálatok elvégzésére [7, 8, 9, 10].

CRE: Minden anatómiai helyről származó *Enterobacterales* izolátumot szükséges legalább egy karbapenemmel (meropenem vagy ertapenem) szemben vizsgálni [6, 11]. A gyanús izolátumok kiszűrése az EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) szerint történik az adott cut-off értékeket figyelembe véve [3, 10, 12]. Javasolt a szűrési breakpointot figyelni (karbapenemáz-termelőknél), ami eltér az EUCAST klinikai breakpointtól [2]. A karbapenemáz termelés indikátoraként a meropenem és/vagy ertapenem preferált az imipenemmel szemben [2, 13].

ESBL-termelő (és bizonyos fajoknál az AmpC termelő) *Enterobacterales*: Minden *Enterobacterales*-nél szükséges vizsgálni a 3. generációs cefalosporin rezisztenciát (cefepodoxim VAGY cefotaxim/ceftriaxon ÉS ceftazidim) az EUCAST szerint. Az ESBL-termelés gyanújának fel kell merülni, ha a javasolt EUCAST cut-off értékeket alkalmazza a laboratórium [10]. A korongdiffúziós vizsgálatoknál a korongok megfelelő elrendezésével a laboratóriumok a standard érzékenységi vizsgálat részeként az ESBL-ek kimutatásának fenotípusos módszereit is alkalmazni tudják. El kell végezni az ESBL-termelés megerősítését fenotípusos vagy

molekuláris módszerekkel, hiszen járványügyi szempontból fontos az elkülönítésük a kromozómális AmpC-túltermelőktől, a K1-túltermelő *Klebsiella oxytoca*-tól [14].

A laboratóriumoknak a helyi epidemiológiai viszonyok és az elérhető források figyelembe vételével a plazmidon kódolt AmpC enzimek detektálását is meg kellene fontolni [13]. Az EUCAST ajánlása szerint a kromozómális AmpC-t nem termelő speciesek (pl. *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica*) esetében fenotípusos megerősítő vizsgálatok is alkalmazhatóak, azonban gold standardként a molekuláris módszerek ajánlottak [2].

MACI: Hazánkban az Nemzeti Nosocomiális Surveillance Rendszer (NNSR) MRK definíció listája alapján a MACI: karbapenemekkel (imipenem, meropenem) szemben rezisztens *Acinetobacter baumannii*. Minden izolátumnál szükséges vizsgálni a meropenem és imipenem érzékenységet [4, 10, 12, 13].

MPAE: Minden *Pseudomonas* spp.-izolátumnál szükséges vizsgálni a ceftazidim, imipenem és meropenem érzékenységet. Bár a NNSR definíciója szerint számos antibiotikum csoportra együttesen rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* tartozik a MPAE körébe, járványügyi szempontból kiemelt jelentősége a karbapenemáz-termelő izolátumoknak van. Antibiógram alapján gyanúnak akkor kell felmerülni, ha az izolátum karbapenemekkel és ceftazidimmel szemben is rezisztens [4, 10, 12, 13].

VRE: Bármely infekció esetében, specifikusan a megfelelő klinikai mintából, a standard mikrobiológiai feldolgozás során az *Enterococcus*-oknál szükséges vizsgálni a glikopeptid érzékenységet az EUCAST ajánlása szerint [10]. A korongdiffúziós vizsgálattal vancomycin rezisztensnek talált izolátumoknál szükséges lehet megerősíteni a rezisztencia mechanizmus gyanúját vancomycin és teicoplanin minimális gátlókoncentrációjának (MIC) meghatározásával, illetve a nem *E. faecium*/*E. faecalis* izolátumok esetében a *van* gének (*vanA*, *vanB*) kimutatásával [13, 15].

MRSA: Klinikai mintákból izolált MRSA-k pontos identifikálása és antibiotikum érzékenységének korrekt vizsgálata (EUCAST ajánlásnak megfelelően cefoxitin korong használata vagy cefoxitin MIC meghatározás) alapvető minden klinikai mikrobiológiai laboratóriumban [10]. A *mecA/mecC* gént hordozó *S. aureus* törzsek kimutatása a cél, nem szükséges az alacsony szintű methicillin rezisztenciájú *S. aureus* (borderline oxacillin resistant *S. aureus* (BORSA); moderately oxacillin resistant *S. aureus*) törzsek szűrővizsgálata, mivel ez utóbbi kettőnek elsősorban terápiás, és nem járványügyi jelentősége van [16].

Aktív surveillance: az infekciókontroll, kórházi epidemiológia hatásköre

Az infekció kontroll tevékenységtől elvárás, hogy a kiszűrt gyanús/igazol MRK esetekre megfelelő akcióterv álljon rendelkezésre a kórokozó terjedésének megakadályozásához. A tervnek magába kell foglalnia: a beteg és a beteg kontaktjainak szűrését, fürdőszobás egyágyas szobák biztosítását, a beteg esetleges dekolonizációjához és a környezet fertőtlenítéséhez szükséges eszközök és kiegészítők rendelkezésre állását, a higiénés szabályok betartását/betartatását a betegek ellátásánál és mozgatásánál (betegszállítás, beteg elbocsájtása), valamint fontos a látogatókkal való kommunikáció is [1, 7].

Aktív surveillance keretében elrendelhető szűrővizsgálatok: felvételi szűrővizsgálat, kontaktok szűrése, a hordozók nyomon követése, egészségügyi dolgozók szűrése, speciális esetekben „felszabadító vizsgálat”. A mintavételek gyakoriságát, ismétlését alapvetően meghatározza az epidemiológiai helyzet, esetleges járvány, valamint az MRK típusa. Minden intézménynek az intézményi infekciókontroll terven belüli eljárásrendnek megfelelően kell eljárni és elrendelni a szűrővizsgálatokat [1].

Nem igazolt a rutin felvételi szűrés költséghatékonyága olyan helyen, ahol nincs magas kockázatú betegcsoport és alacsony az MRK előfordulás. Rutinszerű, egész kórházra kiterjedő felvételi szűrővizsgálat nem ajánlott. Magas kockázatú osztályokon (pl. intenzív terápiás osztály, onkológia, hematológia, transzplantációs osztály, neonatális intenzív centrum, cardiovascularis profilú osztályok), jellemző anamnesztikus adatok esetén (pl. áthelyezés magas MRK prevalenciájú más egészségügyi intézményből vagy külföldről) az intézményi, helyi eljárásrendnek megfelelően elrendelhetők felvételi szűrővizsgálatok, majd azok negativitása esetén a magas kockázatú osztályokon hetente végzett szűrővizsgálatok. Periodikus prevalencia vizsgálatok is végezhetőek a magas kockázatú betegek körében a gyakoriság pontosabb megismerése érdekében [1, 5, 9, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21].

Általános elvként megfogalmazható, hogy korábban már azonosított MRK-val fertőzött/kolonizált beteget „pozitívnak” kell tekinteni a kórházi tartózkodás teljes idejére, ismételt szűrővizsgálata (nem klinikai mintákra értendő!) nem indokolt [13, 19]. A korábban pozitív beteg heti szűrésének elrendelése a helyi kockázatelemzésen kellene alapulnia, lehet ismételni amennyiben szükséges a beteg státuszának ismerete [17]. Újrafelvétele esetén szürendő. Ilyen esetben vizsgálatkéréskor a mintavevőnek jelzést kell adnia a feldolgozó mikrobiológiai laboratóriumnak, mert ilyenkor a nagyobb szenzitivitású mintafeldolgozási protokollt (dúsítós módszer!) kell alkalmazni [1, 4, 5, 7, 13, 15, 19, 20, 22, 23, 24].

Járvány esetén kötelező a fertőzött betegek kontaktjainak felderítése és szűrése a további kolonizációk vagy fertőzések azonosítása, illetve a járvány kiterjedésének és az átviteli módok felderítésének céljából [1, 9, 13]. Új CRE, ESBL-termelők, VRE, MRSA izolálása esetén szigorú izolációs és kontaktszűrésre vonatkozó tervet kell kidolgozni és követni, főleg a magas kockázatú osztályoknál [17]. Az infekciókontroll tevékenységnél figyelembe kell venni, hogy a hordozók nagyobb veszélyt jelentenek környezetükre, ha hasmenésük, enterostomájuk van, vagy inkontinensek [4, 19]. A pozitív beteg kontaktjainak szűrését el kell végezni, ha a pozitív beteg egy napnál hosszabb időt töltött más betegekkel egy osztályon, mielőtt kiderült, hogy MRK-pozitív. Minden kontakt beteget le kell szűrni, majd a negatívokat hetente (legalább 4 héten keresztül, heti egy alkalommal), valamint elbocsájtáskor. Az aktív surveillance addig folytatandó, amíg legalább egy héten belül mindenkinél negatívak lesznek az eredmények és nincs újabb eset [4, 5, 9, 13, 17, 18, 20, 24].

Egészségügyi dolgozók rutinszerű szűrése nem szükséges, nincs rá bizonyíték, hogy javítana a terjedés megelőzésén [13]. Fokozottabban kell ügyelni a standard óvintézkedések, a higiéniai szabályok (kézhigiéne) betartására. Abban az esetben, ha a terjedésben valamelyik dolgozó szerepe felmerül, szükséges lehet a vizsgálata [4, 5, 7, 19]. Egészségügyi dolgozók esetén a mintavételt a munkakezdekor kell elvégezni elkerülve ezáltal az átmeneti hordozás kimutatását [16]. Ugyanezek vonatkoznak az egy háztartásban élő kontaktokra. Fontos

megemlíteni, hogy mindkét csoportot lehetséges MRK hordozónak kell tekinteni, ha kórházi felvételekre kerülnek [7].

Irodalmi adatok alapján az MRK hordozás megjósolhatatlan időtartamú (hónapok, évek), és számos tényezőtől függ. Ezért nincsenek felszabadító vizsgálatra vonatkozó ajánlások néhány speciális esetet kivéve.

Kivételes körülmények között, ha a betegtől legalább 48 óra különbséggel vett, egymás utáni minta negatív, akkor helyi kockázatelemzés alapján kivonható a beteg az izolációból [5, 6, 9, 13, 19, 16, 22].

MRSA-val kolonizált betegek dekolonizációja sikerességének megítélésére találhatók javaslatok a szakirodalomban. Az antibiotikum terápia befejezését követően legalább 48 óra elteltével, hetente három egymást követő alkalommal végzett szűrővizsgálati eredménynek kell negatívnak lenni [9, 16].

Részletes MRK szűrővizsgálati ajánlások

Általános elvek

Aktív surveillance vizsgálatokra a szakirodalom szerint a tenyésztési eljárások javasoltak. A szenzitivitás növelése érdekében egyes esetekben szükséges általános vagy speciális dúsító táptalajok alkalmazása is. Az eredmény kiadásáig tartó idő (TAT) rövidítése érdekében számos esetben van lehetőség speciális kromogén táptalajok alkalmazására is. A leletkiadási idő rövidítése, a szenzitivitás növelése érdekében az optimális megoldás párhuzamosan egy dúsítást és egy szelektív kromogén táptalajra való leoltást is elindítani. Így, ha 18-24 óra elteltével gyanús telepek növekednek a direkt kioltáson, akkor előzetes eredmény már kiadható. Ennek hiányában pedig a dúsításból elvégezhető a kioltás szelektív kromogén táptalajra.

A kromogén táptalajok inkubálási ideje 24-48 óra, 35°C-on, normál termosztátban. 24 és 48 órás inkubáció után is értékelni kell a növekedést. A 48 órás leolvasás növeli a vizsgálat érzékenységét, de általában csökkenti a specificitást. Önmagában tenyésztésre „csak” kromogén táptalaj nem alkalmazható, mindig szükséges egy általános táptalaj (pl. hagyományos véres agar) alkalmazása is, növekedési kontrollként. Ha ezen az inkubációs idő letelte után nincs növekedés, a nem-steril testtájról származó minta esetén szűrési eredmény nem adható ki, ismételt minta beküldése szükséges.

Karbapenem rezisztens *Enterobacterales* (CRE)

a) Bevezetés, hazai epidemiológiai helyzet

Enterobacterales rendbe tartozó bélbaktériumok esetében karbapenem rezisztencia jelentkezhets ESBL/AmpC-termelés + porin vesztés, egyéb kombinált rezisztencia tulajdonság (pl. efflux pumpa termelés), valamint valamely szerzett karbapenemáz-termelés következtében. Epidemiológiai jelentősége miatt a hangsúly a (mobilis genetikai elemeken kódolt) karbapenemáz-termelő CRE izolátumok laboratóriumi diagnosztikáján és infekciókontrollján van.

Szerzett karbapenemáz-termelés bármely *Enterobacterales* fajban előfordulhat, azonban gyakorisága miatt a karbapenemáz-termelő *Klebsiella pneumoniae* kiemelendő. A szerzett karbapenemázok számos típusa előfordult már Magyarországon. Ezek közül a leggyakoribb (>90%) a VIM-típusú metallo- β -laktamáz, és azon belül a VIM-4. Ennek országos terjedése főleg az N/ST15 klónnak köszönhető. Ez eltér az Európában tapasztalható trendektől, ahol az OXA-48-like, a KPC és az NDM-típusú karbapenemázok elterjedtebbek. A 2014-2017-es időszakban KPC-, OXA-48-like és NDM-típusú karbapenemázt termelő *K. pneumoniae* törzseket is azonosítottak kisebb számban, azonban az eddigi vizsgálatok alapján ezek többsége sporadikusan fordult elő (néhány importált esetből kialakult OXA-48 termelő törzs okozta járvány kivételével), és többnyire külföldi vagy külföldről hazatért magyar állampolgárok itthoni egészségügyi ellátása során kerültek izolálásra. Ez utóbbi esetek többségében külföldön történt egészségügyi ellátást lehetett rizikó faktorként azonosítani. 2019-2020-ban a referencia laboratóriumba küldött izolátumok között egyre nagyobb arányban jelentek meg a nem-VIM-típusú karbapenemáz termelők: a 205 karbapenemáz-termelő izolátum 48%-a VIM-termelőnek, 21%-a OXA-48-termelőnek, 15%-a NDM-termelőnek és 14%-a KPC-termelőnek bizonyult. A karbapenemáz-termelő izolátumok 62%-a volt *K. pneumoniae* ebben a két évben.

A Nemzeti Bakteriológiai Surveillance (NBS) adatai alapján a karbapenemekkel szemben rezisztens *K. pneumoniae* törzsek aránya kedvezően alakult, 2,5%-ról (2013) 1% alatti értékre csökkent 2016-ra, és ez az arány 2020-ig ilyen alacsony maradt. *Escherichia coli* esetében a karbapenemekkel szembeni rezisztencia aránya <1% volt mindvégig.

b) Mintatípusok:

Preferált minta/minták: Elsősorban rektális törlet vagy széklet minta [3, 5, 6, 7, 12, 13, 17]. Gyerekeknél és csecsemőknél inkább a székletminta javasolt [7].

Egyéb javasolt minták: Sebváladék amennyiben a betegnek van sebe, katéteres vizelet (katéterezett beteg esetén), perianális törlet, felső légúti minta, lágyékminta [3, 5, 6, 7, 12, 13, 17].

c) Tenyésztési eljárás: (CRE szűrési algoritmus)

Nincs gold standard módszer a CRE kimutatására. Aktív surveillance esetén a tenyésztési módszerek alkalmazása javasolt [17]. Az ismeretlen rezisztencia mechanizmussal rendelkező CRE kimutatására könnyen bevezethető módszer, mely nem igényel különösebb technikai és képzésbeli előkészületeket. Hátránya, hogy az eredmény kiadásáig tartó idő (TAT) hosszú (24-48 óra), az érzékenység elég változó. Megfontolandó különböző módszerek (pl. egyidejűleg különböző típusú kromogén szelektív táptalajok) alkalmazása, hogy növeljük a szenzitivitást és specificitást [3].

Dúsító táptalaj:

A mintát 5 ml folyékony általános dúsító táptalajba (pl. tryptic soy broth; TSB) vortexeljük, amelybe 1 darab 10 μ g-os ertapenem vagy meropenem korongot teszünk. 12-24 h-s 35°C-on történő inkubálás után kioltjuk a CRE szűrési módszernek választott táptalajokra (részletezve később). Dúsítás alkalmazása szűrővizsgálatra küldött székletminta, rektális törlet minta esetén

választandó [3]. Ha a direkt kioltás helyett/mellett a dúsításos protokollt választjuk a vizsgálat elvégzésére, akkor a teljes TAT idő 48-72 óra.

Táptalajok:

A TAT idő lerövidítése miatt javasolt olyan kereskedelmi szelektív kromogén táptalajok használata, melyeket CRE szűrésére javasolnak. A karbapenemáz-termelő *Enterobacterales* izolátumok nagy része (kivéve a csak OXA-48-típusú karbapenemáz-termelőket) rezisztens a 3. generációs cefalosporinokkal szemben is, ezért az ESBL-termelő izolátumok kimutatására kifejlesztett kromogén táptalajok alkalmazása is szóba jöhet, amennyiben a helyi epidemiológiai viszonyok ezt lehetővé teszik (pl. amennyiben 3. generációs cefalosporinok iránt érzékeny, de karbapenem rezisztens izolátum tenyészik ki egy beteg klinikai mintájából, akkor a kontaktok szűrésére ez az alternatív megoldás nem alkalmas) [14].

Kromogén táptalajok alkalmazása esetén figyelembe kell venni, hogy szenzitivitásuk és a specificitásuk eltérő lehet a különböző karbapenemáz enzim termelésétől függően. Ismert törzskollekciós vizsgálatoknál az a tapasztalat, hogy a kromogén táptalajok szenzitivitása kis mértékben alacsonyabb VIM-termelőkre, mint a többi karbapenemázra. Ha az intézményben magas az OXA-48 incidencia, akkor érdemes megfontolni erre specifikus táptalaj alkalmazását, mivel kimutatására az egyéb szelektív kromogén táptalajok jellemzően alacsony szenzitivitásúak. Kétféle kromogén táptalaj együttes alkalmazása növelheti az érzékenységet.

Ha anyagi okokból szükséges, akkor a minták direkt leoltása történhet Gram-negatív baktériumokra szelektív/differenciáló táptalajokra (MacConkey, Eozin-metilénkék vagy CLED), melyekre 10µg-os ertapenem vagy meropenem korongot helyezünk. 12-24 h-s 35°C-on történő inkubálás után a gátlási zónában növekvő (karbapenem ≤ 27 mm) különböző telepeket tovább kell oltani nem szelektív táptalajra. Újabb 12-24 h-s 35°C-on történő inkubálás után identifikálás és érzékenységi vizsgálat, esetlegesen szükséges megerősítő vizsgálatok indítása [13]. A módszer érzékenysége és specificitása elmarad a kereskedelmi kromogén táptalajokétól [3, 4, 5, 6, 12, 13].

Identifikálás:

A speciális táptalajokkal vagy módszerrel kiszűrt izolátumok identifikálását a laboratóriumban alkalmazott rutin eljárásokkal szükséges elvégezni, így a karbapenemekre természetes módon rezisztens mikrobák kizárhatók a további vizsgálatokból illetve indokolt esetekben ezek azonosítása is folytatandó (lásd MACI, MPAE rész) [3, 5, 6, 12].

Rezisztencia vizsgálat, rezisztencia mechanizmus igazolása:

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok, a fenotípusos rezisztencia mechanizmus vizsgálatok végzése a TAT idő miatt a helyi laboratórium feladata, melyeknél az EUCAST ajánlásainak megfelelően kell eljárni [2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 13, 17].

Kiegészítő vizsgálatként alkalmazhatók a rezisztencia vizsgálatokat végző automata rendszerek (házánkban pl. VITEK (BioMerieux), Phoenix (Becton-Dickinson). Szakértői rendszerük segítségével jelezhetik a felhasználónak valamely karbapenemáz-enzim termelésének gyanúját. Figyelembe kell venni azonban, hogy a szakirodalom szerint nem megbízhatóan detektálják az alacsony szintű imipenem rezisztenciát [13, 17].

A laboratórium eszközkapacitásától függően a rezisztencia-mechanizmus genotípusos kimutatására bármelyik validált molekuláris módszert vagy a gyakori karbapenemáz-típusok azonosítására immunokromatográfiás tesztek alkalmazhat, azonban csak kiegészítő módszerként, a limitációk figyelembevételével [3, 5, 6, 12].

d) Eredményközlés, interpretálás

A kitenyészett CRE teljes mikrobiológiai eredménye (identifikálás és antibiogram) közlendő. A mikrobiológiai laboratóriumnak nem feladata terápiás javaslat adása. A klinikus figyelmét azonban fel lehet hívni arra, hogy ha szükséges a terápia (klinikai izolátumok és nem szűrővizsgálati eredmény alapján kolonizálóként azonosított CRE esetén), az infektológussal javasolt konzultálni. [5, 6, 12]

Szűrővizsgálat eredményének interpretálása:

- Negatív: „Karbapenem-rezisztens baktérium nem tenyésztett ki.”

Dúsítós módszer is alkalmazva a teljes TAT: 72 óra.

- Pozitív:

- „Karbapenem-rezisztens baktérium tenyésztett ki. Karbapenemáz-termelés lehetséges, melynek megerősítése folyamatban van.” (TAT: 48 óra)

- „Karbapenem-rezisztens baktérium tenyésztett ki. Az izolátum karbapenemáz-termelőnek bizonyult.” (TAT:48-72 óra)

- „Karbapenemáz-termelés fenotípusos és/vagy molekuláris (módszer leírása) módszerekkel megerősített pozitív eredménye.” (TAT:48-72 óra)

- A normál mikrobióta tagjai sem tenyészttek, az eredmény nem értékelhető. Ismétlés indokolt. (TAT: 48 óra)

Kiterjedt-spektrumú β -laktamáz-termelő (ESBL) *Enterobacterales* (valamint plazmidon kódolt AmpC-termelő *Enterobacterales*)

a) Bevezetés/Hazai epidemiológiai helyzet

A NBS adatai alapján a vérből izolált *Klebsiella pneumoniae* törzsek esetében 2013 után stabilizálódott a korábban emelkedő rezisztencia trend, úgy a 3. generációs cefalosporinokkal szemben, mint a kapcsolt együttes rezisztencia (3. generációs cefalosporin, fluorokinolon és aminoglikozid) vonatkozásában. A jelenlegi rezisztencia arányok továbbra is magasak, a 3. generációs cefalosporinok esetén 2020-ban 40% felett volt a rezisztencia arány. Az EARS-Net adatai alapján a karbapenemek kivételével minden említett rezisztencia esetében az európai átlag felett voltak a hazai rezisztencia arányok. A NNSR adatai szerint a multirezisztens *K. pneumoniae* okozta fertőzések incidenciája jelentősen emelkedett az utóbbi 4 évben, és 2018-ban több mint 6,5 eset jutott 100000 ápolási napra.

A Nemzeti Népegészségügyi Központ Referencia laboratóriumaiba (NRL) beküldött törzsek molekuláris vizsgálatai alapján a multirezisztens *K. pneumoniae* erősen klonális terjedést mutat. A törzsek többsége nemzetközi elterjedésű, ún. „magas kockázatú” multirezisztens klónokhoz tartozik és változatos rezisztencia mechanizmusokat hordoz. A leggyakoribb kiterjedt-

spektrumú β -laktamázok (ESBL-ek) hazánkban a CTX-M-típusúak, azon belül is a CTX-M-15. A CTX-M-15 típusú ESBL-ek megjelenése és terjedése elsősorban néhány multirezisztens epidémiás klónnak köszönhető: az N/ST15, S/ST11, R/ST147 és a Z/ST525 pulzotípus/szekvencia típusúak. Azonban 2018. után a CTX-M-15-termelő klónok populáció struktúrája jelentősen megváltozott: előtérbe kerültek nemzetközi szinten újonnan megjelent magas kockázatú klónok, mint: a KP197/ST307 és a KP297/ST395. Az SHV-típusú ESBL-ek előfordulása az utóbbi években erőteljesen csökkent, évente kevesebb, mint 50 izolátumban volt kimutatható. Hazánkban 2009-ben azonosították az első AmpC-típusú β -laktamáz-termelő (DHA-1) *K. pneumoniae* törzset. A DHA-1-termelő KP053/ST11 és KP070/ST11 szubklónok 2011-ben epidémiás terjedést értek el, 2014 után azonban mindkettő előfordulása, és így a DHA-1 is, jelentősen csökkent.

Az EARS-Net adatai alapján az *E. coli* cefalosporin rezisztenciája és a kapcsolt együttes rezisztenciája az európai átlagok felett voltak 2020-ban (20,1% ill. 8,8%). A NNSR adatai szerint a multirezisztens *E. coli* okozta fertőzések incidencia sűrűsége meghaladta az MRSA-ét, és 2018-ban már 8 eset jutott 100000 ápolási napra.

Az NRL-ba beküldött multirezisztens *E. coli* törzsek molekuláris vizsgálatai alapján a beküldött törzsek többsége ESBL-termelő volt. Az invazív mintákból izolált törzseken elvégzett molekuláris tipizálási adatok azt mutatták, hogy az ST131 szekvencia típusú nemzetközi klón vált endémiássá a hazai egészségügyi intézményekben. Egészen 2016-ig a CTX-M-15-termelő alcsoport volt elterjedt, azonban azután egyre nagyobb arányban lehetett kimutatni a távolkeleti eredetű CTX-M-27-termelő klád képviselőit (2015-ben 25%-a, míg 2017-ben már 48%-a tartozott az invazív törzseknek a C1-M27 alcsoportba). A megerősítésre küldött 3. generációs cefalosporin rezisztens *E. coli* törzsek között egyre nagyobb arányban fordulnak elő plazmidon kódolt AmpC-típusú β -laktamáz termelők (nem DHA-típus): az utóbbi 4 évben a vizsgált törzsek ~20%-a mutatott ilyen rezisztencia mechanizmust évenként, és jelentős volt közöttük a járóbeteg szakrendelésekről származó törzsek aránya.

b) Mintatípusok:

Preferált minta/ák: Elsősorban széklet vagy rektális törlet minta [4, 13, 17].

Egyéb javasolt minták: Sebváladék amennyiben a betegnek van sebe (főleg krónikus sebek), katéteres vizelet (katéterezett beteg esetén), felső légúti minta, endotracheális tubusváladék (köpet), hónalj-, lágyékminta, perianális törlet [4, 13, 14, 17].

c) Tenyésztési eljárás: (ESBL szűrési algoritmus)

Nincs gold standard módszer az ESBL-termelő izolátumok kimutatására. Aktív surveillance esetén a tenyésztési módszerek alkalmazása javasolt [17].

Dúsító táptalaj:

Egyedi mérlegelés alapján általános folyékony dúsító táptalaj alkalmazható egyes mintáknál (pl. lágyékminta, sebváladék), melyekből 12-24 h-s 35°C-on történő inkubálás után történjen kioltás szilárd táptalajokra az algoritmus alapján [14].

Táptalajok:

A laboratórium lehetőségeit figyelembe véve alkalmazhatóak kereskedelmi speciális szelektív kromogén táptalajok, melyeket ESBL-termelő izolátumok kimutatására javasolnak. Ennek hiányában lehetséges normál Gram-negatív szelektív/differenciáló táptalaj (MacConkey, Eozin-metilénkék, CLED) használata, amelyre 10 µg –os cefpodoxim vagy 5 µg cefotaxim és 10 µg ceftazidim korongot helyezünk, azonban ez a módszer jóval alacsonyabb érzékenységgű és specificitású, mint a szelektív kromogén táptalajok [4, 13].

Táptalajokon való növekedés értékelése 18-24 óra múlva ajánlott. Ha dúsítást alkalmazunk, az további 24 órát jelent. A szükséges kiegészítő, megerősítő fenotípusos vizsgálatok TAT ideje további 3 – 24 órát jelent [2].

Identifikálás:

Mind a kromogén agarokon megjelenő, mind a normál agar+cefalosporin korong módszernél a gátlási zónán belül megjelenő telepeket szükséges azonosítani a laboratóriumban alkalmazott rutin módszerrel (fenotípusos tesztek, fél-automata rendszerek, molekuláris tesztek, MALDI-TOF MS) [2]. A javasolt tenyésztési módszerekkel kromoszómális β-laktamáz-termelők ill. a természetes cefpodoxim-rezisztenciával rendelkező nem fermentáló baktériumok (*Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Acinetobacter* spp.) is növekedést mutatnak, így az azonosítás a vizsgálat fontos részét képezi [2, 14].

Rezisztencia vizsgálat, rezisztencia mechanizmus igazolása:

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok elvégzése, a rezisztencia mechanizmusok fenotípusos kimutatása és megerősítése a TAT idő miatt a helyi laboratórium feladata, melyeknél az EUCAST ajánlásainak megfelelően kell eljárni [2, 4, 10, 13, 14, 17].

Kiegészítő vizsgálatként alkalmazhatók a rezisztencia vizsgálatokat végző automata rendszerek: hazánkban pl. VITEK (BioMérieux), Phoenix (Becton-Dickinson). Szakértői rendszerük segítségével jelezhetik a felhasználónak valamely β-laktamáz enzim termelésének gyanúját. A rendszerek eredményeinek validálása azonban igen lényeges. Fontos a kontroll törzsek használata, valamint szükség lehet kiegészítő vizsgálatok végzésére [13, 14, 17].

A laboratórium a rezisztencia-mechanizmus genotípusos kimutatására bármelyik validált módszert alkalmazhatja kiegészítő módszerként [5, 6, 14]. Plazmidon kódolt AmpC termelés csak kromoszómális AmpC-t nem termelő izolátumok esetében adható ki fenotípusos módszerekkel, egyébként a törzsek igazolására molekuláris módszerek szükségesek [2, 13]. Bizonytalan eredmény esetén az izolátumot referencia laboratóriumba kell küldeni.

Ezen rezisztencia mechanizmusú izolátumokra irányuló vizsgálatok a gyakori kapcsolt rezisztencia mechanizmusok miatt fontosak a CRE megelőzésében is!

d) Interpretálás, javasolt eredményközlés

Szűrővizsgálat eredményének interpretálása:

- Negatív: „ESBL-termelő *Enterobacterales* nem tenyésztett ki.” (TAT: 48-72 óra)

A kitenyésztett törzs teljes mikrobiológiai eredménye (azonosítás és antibiogram) közlendő.

- Pozitív: „ESBL-termelő < genus + species> tenyészt ki.” (TAT: 48-72 óra)

- A normál mikrobióta tagjai sem tenyészttek, az eredmény nem értékelhető. Ismétlés indokolt. (TAT: 48-72 óra)

Multirezisztens *Acinetobacter baumannii* (MACI)

a) Bevezetés, hazai epidemiológiai helyzet

A NBS adatai alapján a vérből izolált *Acinetobacter baumannii* törzsek esetében 2015-2019 között nem változott jelentősen a rezisztencia arány egyik kiemelten vizsgált antibiotikum esetében sem. Karbapenemekkel szemben 70% körül, fluorokinolonokkal szemben 80% felett volt a rezisztencia arány, míg aminoglikozidok esetében tobramycinnel szemben 40%, amikacinnal szemben 60%, míg gentamicinnel szemben 70% volt a rezisztencia aránya. 2020-ban azonban a rezisztencia arányok emelkedtek (pl. karbapenemeknél 80-90% rezisztencia arány). Colistinnal szemben 3% körül mutatkozott a rezisztencia arány 2019-2020-ban. Az EARS-Net csak *Acinetobacter* spp-re ad meg rezisztencia adatokat, és ennek alapján a hazai rezisztencia helyzet 2020-ban rosszabb (69,4% a kombinált rezisztencia arány – karbapenem, fluorokinolon és aminoglikozid) volt, mint az európai átlag. A NNSR adatai szerint a multirezisztens *A. baumannii* okozta fertőzések incidenciája sűrűsége 2014-2018 között nem változott jelentősen, és 2018-ban 4,7 eset jutott 100000 ápolási napra.

Az NRL-ba beküldött multirezisztens *A. baumannii* törzsek molekuláris vizsgálatai alapján a karbapenem rezisztencia hátterében elsősorban karbapenem-hidrolizáló D-osztályú β -laktamázok (CHDL) jelenlétét lehet kimutatni. Hasonlóan más multirezisztens nozokomiális kórokozóhoz az *A. baumannii*-ra is jellemző a klonális terjedés, azonban a klónok megoszlása jelentősen változott az utóbbi években. Míg egy 2012-ben végzett felmérés szerint az Európai II klón OXA-23-típusú CHDL-termelő változatai voltak elsősorban elterjedtek hazánkban (és kisebb arányban az EU I klón), addig a 2016-2019 közötti időszakban végzett vizsgálatok már új klónok országos elterjedését mutatták (OXA-72-termelő egyedi klón (ST636), valamint az Európai II klón dupla CHDL-termelő változatai (OXA-23 és OXA-58)), és a korábbi klónok visszaszorulását igazolták.

b) Mintatípusok:

Preferált minta/minták: Releváns klinikai minták megfelelőek. Speciálisan szűrővizsgálatra javasoltak: légúti minták (orr, garat), könnyökhajlat, vagy perineum törletminta [13, 17].

Egyéb javasolt minták: sebváladék, lágyék minta, hónalj minta [17].

c) Tenyésztési eljárás: (MACI szűrési algoritmus)

Multirezisztens *A. baumannii* izolátumok szűrővizsgálatban történő kimutatására kevés irodalom és ajánlás áll rendelkezésre. Aktív surveillance esetén a tenyésztési módszerek javasoltak. A hazai *A. baumannii* izolátumok között – főleg felnőtt ápolási osztályokon – magas a karbapenem rezisztensek aránya, ezért szűrővizsgálatok során a genusra specifikus vizsgálati módszereknek is elfogadható lehet a specificitása.

Dúsító táptalaj:

Nincs javasolt dúsító módszer, csak ha a klinikai minták esetén a helyi módszertani útmutató alapján javasolt, akkor alkalmazzuk az általános, kiegészítés nélküli folyékony táptalajokat (pl. bouillon, brain-heart infusion (BHI)).

Táptalaj:

Nincs javasolt speciális kromogén, vagy szelektív táptalaj a MACI izolálására. *Acinetobacter* genus általános kimutatására kereskedelmi forgalomban is elérhetőek kromogén táptalajok, illetve alkalmazható a módosított Leeds *Acinetobacter* táptalaj [13].

Identifikálás:

A rutinban alkalmazott táptalajokon való növekedés után a típusos telepekből kell elvégezni az identifikálást. Fontos megemlíteni, hogy az egyéb MRK baktériumok (pl. CRE, ESBL-termelők) szűrésénél alkalmazott tenyésztési módszerekkel a MACI izolátumok is azonosításra kerülhetnek.

Rezisztencia vizsgálat, rezisztencia mechanizmus igazolása:

Antibiotikum érzékenységi vizsgálatoknál az EUCAST útmutató ajánlását kell figyelembe venni. Automata/félautomata rendszerek is alkalmazhatók az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok meghatározására, melyek eredményeinek validálása, illetve esetleges kiegészítő vizsgálatok végzése is szükséges lehet [2, 10].

Fenotípusos tesztek nem megfelelőek a rezisztencia mechanizmusok azonosítására, genetikai vizsgálatok szükségesek.

d) Eredményközlés, interpretálás

Szűrővizsgálat eredményének interpretálása:

- Negatív: „Multirezisztens *Acinetobacter baumannii* nem tenyésztett ki.” (TAT: 48-72 óra)

- Pozitív: „Multirezisztens *Acinetobacter baumannii* tenyésztett ki.” (TAT: 48-72 óra)

A kitenyésztett törzs teljes mikrobiológiai eredménye (identifikálás és antibiogram) közzelendő.

- A normál mikrobióta tagjai sem tenyészttek, az eredmény nem értékelhető. Ismétlés indokolt. (TAT: 48-72 óra)

Multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* (MPAE)

a) Bevezetés, hazai epidemiológiai helyzet

A NBS adatai alapján a vérből izolált *Pseudomonas aeruginosa* törzsek esetében 2016-2020 között nem változott a vizsgált antibiotikum csoportokban a rezisztencia aránya (ceftazidim esetében 22% volt, a karbapenemek esetében 34%), azonban minden vizsgált csoportban ezek értéke az EARS-Net rendszerben jelentett európai átlagok felett volt. A NNSR adatai szerint a MPAE okozta fertőzések incidenciája jelentősen emelkedett az utóbbi 4 évben, és 2018-ban 3 eset jutott 100000 ápolási napra. Az NRL-ben 2020-ban vizsgált MPAE izolátumok (n=125) 17%-a bizonyult VIM-típusú és 1%-a NDM-típusú karbapenemáz-termelőnek.

b) Mintatípusok:

Preferált minta/ák: Orr- torokváladék, hónalj, perianális törlet [13, 17].

Egyéb javasolt minták: Lányék minta, székletminta, légúti váladék minta, vizeletminta, vagy bármely, klinikailag releváns helyről vett minta [13, 17].

c) Tenyésztési eljárások:

Aktív surveillance esetén a tenyésztési módszerek javasoltak.

Dúsító táptalaj:

Nincs javasolt dúsító módszer, csak ha a klinikai minták esetén a helyi módszertani útmutató alapján javasolt, akkor alkalmazzuk az általános, kiegészítés nélküli folyékony táptalajokat (pl. bouillon, BHI).

Táptalajok:

Nincs javasolt speciális kromogén táptalaj, vagy szelektív táptalaj a MPAE izolálására. Megfelelőek a rutinban egyébként is alkalmazott táptalajok, illetve az egyéb MRK baktériumok (pl. CRE, ESBL-termelők) szűrésénél alkalmazott tenyésztési módszerekkel a MPAE izolátumok is azonosításra kerülhetnek (intrinsic rezisztenciájuk miatt).

Identifikálás:

A táptalajokon való növekedés után a típusos telepekből kell elvégezni az identifikálást a laboratóriumban alkalmazott módszerekkel.

Rezisztencia vizsgálat, rezisztencia mechanizmus igazolása:

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatot az EUCAST útmutató ajánlását figyelembevéve kell végezni [10]. Automata/félautomata rendszerek is alkalmazhatók az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok meghatározására, mely eredmények validálása, esetleges kiegészítő vizsgálatok végzése szükséges lehet. Fontos megjegyezni azonban, hogy egyes lassan növvő, vagy nagyobb mennyiségű nyákot, biofilmet képző *P. aeruginosa* izolátum esetében fals eredményeket kaphatunk (akár rezisztens, akár érzékeny irányban).

Fenotípusos tesztek nem megfelelőek a rezisztencia mechanizmusok azonosítására, genetikai vizsgálatok szükségesek. Ezek elvégzése a referencia laboratóriumok feladata [13, 17].

d) Eredményközlés, interpretálás

Szűrővizsgálat eredményének interpretálása:

- Negatív: „Multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* nem tenyésztett ki.” (TAT: 48-72 óra)

- Pozitív: „Multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* tenyésztett ki.” (TAT: 48-72 óra)

A kitenyésztett törzs teljes mikrobiológiai eredménye (identifikálás és antibiogram) közlendő.

- A normál mikrobióta tagjai sem tenyészttek, az eredmény nem értékelhető. Ismétlés indokolt. (TAT: 48-72 óra)

Vancomycin-rezisztens *Enterococcus* spp. (VRE)

a) Bevezetés, hazai epidemiológiai helyzet

Kórházi és betegbiztonsági szempontból kiemelkedő a vancomycin rezisztens (VR) *Enterococcus* spp. törzsek megjelenése és elterjedése. 2012-től dinamikus növekedés tapasztalható mind az NNSR mind az NBS rendszerekbe bejelentett, valamint a NRL-be megerősítő vizsgálatra beérkezett VRE izolátumok számában. A NRL-ben vizsgált törzsek túlnyomó többsége (65-85%-a) *vanA* gént hordozó *E. faecium* volt, de 2017-től a *vanB* génnel rendelkező izolátumok aránya kifejezett emelkedést mutatott. Azonban ez a tendencia 2019-ben újra megváltozott, és a referencia laboratóriumba küldött izolátumok között 2021-ben ismét 80% volt a *vanA*-hordozók aránya. A VR *E. faecium* PFGE típusok elterjedésében több klónváltás figyelhető meg (különböző PFGE típusok elterjedése, majd teljes visszaszorulása).

Míg 2012-ben két egészségügyi intézményben zajlott le járvány, ezt követően 2013-végéig az egész ország területén megfigyelhető volt a VRE felbukkanása és terjedése. A vizsgált izolátumok 2012-2013-ban legnagyobb arányban az ST203 szekvencia típusba tartoztak, 2014-től háttérbe szorultak és az ST117 vált gyakorivá, 2017-re kiszorítva az egyéb ST típusokat. 2019 óta pedig az ST80 és ST552-es izolátumok uralkodóvá válása figyelhető meg. Fontos kiemelni, hogy valamennyi, a NRL-ben vizsgált magyarországi VR *E. faecium* izolátum genetikailag a nemzetközi elterjedtségű, ún. CC17 klonális komplexbe tartozott.

2016-2020 között a referencia laboratóriumban tipizált VRE-k 4-7%-a volt *E. faecalis*, melyek szinte mindegyike *vanA* gént hordozott és az ST774 szekvencia típusba tartozott.

b) Mintatípusok:

Preferált minta/minták: Elsősorban széklet vagy rektális törlet minta [13, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Utóbbinál azonban figyelembe kell venni, hogy alacsony csíraszám esetén kevésbé érzékeny. A feldolgozási protokoll során így megfontolandó/javasolt a dúsítás alkalmazása [19].

Egyéb javasolt minták: Sebektől (főként mély abdominális sebektől), drain-váladékból, és az enterosztómából is indokolt mintát venni. Felső légúti kolonizáció kimutatására magas kockázatú osztályokon (pl. hematológiai) javasolt torokváladék vizsgálata is [23]. Katéterezett betegnél vizeletminta vizsgálata is javasolt. [13] Ha széklet vagy rektális minta vétele nem megoldható, akkor perianális minta is elfogadható.

c) Tenyésztési eljárás: (VRE algoritmus)

Dúsító táptalaj:

Az irodalomban fellelhető vizsgálati eredmények alapján a szenzitivitást növeli, ha alkalmazunk antibiotikummal kiegészített folyékony táptalajt.

Dúsító táptalajok lehetnek: i) 4 mg/l vancomycin és 60 mg/l aztreonam tartalmú brain-heart infusion (BHI) [10], ii) Bile esculin azide leves kiegészítve 6 mg/l vancomycinnel [21].

A dúsító táptalajokból 12-24 órás 35°C, normál termosztátban való inkubálás után történhet kioltás VRE szelektív táptalajra [20].

Táptalajok:

A TAT idő lerövidítése miatt javasolt kereskedelmi szelektív kromogén táptalajok használata. A VRE szelektív kromogén táptalajok némileg eltérő, de magas szenzitivitási és specificitási értékkel rendelkeznek [13, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

Ha a laboratórium egyébként alkalmaz enterococcusok tenyésztésére alkalmas szelektív/differenciáló táptalajt (pl. Bile Aesculin Azide (BEA) agar, Kanamycin aesculin azide agar) akkor ezek is alkalmazhatók vancomycin korongot helyezve a minta leoltása után a táptalajra. Készíthetők és alkalmazhatók 6 vagy 8 mg/l vancomycin tartalmú BEA táptalajok házilag is. Utóbbiaknál azonban fontos a megfelelő validálás kontrolltörzsekkel.

Identifikálás:

A szelektív kromogén táptalajok némelyike differenciál is az *Enterococcus faecalis* és *Enterococcus faecium* között. A szelektivitásuk azonban általában nem 100%-os (egyéb MRK, az alkalmazott antibiotikumra veleszületetten rezisztens mikrobák is kitenyészhetnek rajtuk). Jellegzetes telepmorfológiával növekvő telepekből is szükséges az identifikálást elvégezni a laboratóriumban általánosan alkalmazott identifikálási módszerrel: például biokémiai próbákkal (pl. methyl- α -D-glucopyranoside teszttel *E.faecalis/E.faecium* elkülöníthető), automata/félautomata identifikáló rendszerekkel (VITEK2, Phoenix), MALDI-TOF MS-vel, vagy molekuláris módszerekkel [13, 18, 20, 23, 24].

Rezisztencia vizsgálat, rezisztencia mechanizmus igazolása:

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok és a fenotípusos rezisztencia mechanizmus vizsgálatok végzése a helyi laboratórium feladata (a TAT idő miatt), melyeknél az EUCAST ajánlásainak megfelelően kell eljárni [2, 13, 20, 21, 24]. A vancomycin és teicoplanin érzékenység vizsgálatát korongdiffúzióval, nem egyértelmű eredmény esetén a vanA vagy vanB fenotípus megerősítő vizsgálatát MIC meghatározással ajánlott elvégezni (gradiens tesztek, mikrodilúció). Alkalmazhatók a rezisztencia vizsgálatokat végző automata rendszerek: hazánkban pl. VITEK (BioMerieux), Phoenix (Becton-Dickinson). Szakértői rendszerük segítségével jelezhetik a felhasználónak valamely glikopeptid rezisztenciáért felelős gén jelenlétének gyanúját. Figyelembe kell venni azonban, hogy egyes vizsgálatok alapján nem megbízhatóan detektálják az alacsony szintű vancomycin rezisztenciát (vanB izolátumok) [13, 20, 21, 22]. A laboratórium a rezisztencia-mechanizmus genotípusos konfirmálására bármelyik validált "in-house" vagy kereskedelmi módszert is alkalmazhatja [13, 20, 22].

Bizonytalan eredmény esetén az izolátum referencia laboratóriumba való küldése szükséges.

d) Eredményközlés, interpretálás

Tenyésztéses szűrővizsgálat eredményének interpretálása:

- Negatív: „Vancomycin rezisztens *Enterococcus* spp. nem tenyésztett ki.” Végleges negatív eredmény kiadási ideje: 48-72 óra.
- Pozitív: „Vancomycin rezisztens < genus + species > tenyésztett ki.” (TAT: 48-72 óra)

A kitenyészett törzs teljes mikrobiológiai eredménye (identifikálás és antibiogram) közlendő.

- A normál mikrobióta tagjai sem tenyészttek, az eredmény nem értékelhető. Ismétlés indokolt. (TAT: 48-72 óra)

Methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA)

a) Bevezetés, hazai epidemiológiai helyzet

Az NBS adatai alapján a *Staphylococcus aureus* évek óta a vérből leggyakrabban izolált kórokozók egyike. A methicillin rezisztens *S. aureus* (MRSA) aránya 2009 óta 20-30% között mozog, de a rezisztencia aránya fokozatos csökkent. 2020-ban az MRSA arány vérből 21%, a fekvőbeteg ellátásból 20,6%, a járóbeteg ellátásból származó minták esetében pedig 11,8% volt. Az EARS-Net 2020-as adatai alapján Európában az MRSA törzsek aránya csökkenő trendet mutat.

Az elmúlt 10 évben a NRL-ba tipizálás céljából beküldött MRSA törzsek között leggyakrabban a CC5-II (A és C PFGE típus, Rhine-Hesse/New York-Japán klón), az ST228-I (B PFGE típus, Dél- Német klón) illetve az ST22-IV (D PFGE típus, EMRSA-15 klón) klónok fordultak elő. 2008 óta az ST22-IV MRSA klón dominanciája figyelhető meg. 2020-ban a tipizált törzsek (n=251) 32,3%-a a D PFGE típusba (ST22-IV, leggyakoribb a D6 altípus) és 30,3% -a az A PFGE típusba (CC5-II, leggyakoribb az A2 altípus) tartozott.

A kórházi ellátó rendszeren kívül, a közösségben terjedő MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA) törzsek molekuláris tipizálási eredményei az Egyesült Államokban gyakori, világszerte elterjedt ST8-IV és az Európában domináns ST80-IV klónok hazai elterjedését mutatták. Az MRSA harmadik epidemiológiai megjelenési formáját képviselő LA-MRSA-t (livestock-associated MRSA) hazánkban először 2009-ben detektálták humán mintából. 2020 végéig az NRL 147 CC398-as LA-MRSA törzset azonosított, melyeket elsősorban sebváladékból és orr/torokváladékból izoláltak. Ez idáig *mecC* pozitív MRSA törzset mindössze egyetlen esetben azonosítottak.

Az MRSA fertőzések előfordulási aránya 2012 és 2018 között nem változott. A 100000 ápolási napra vonatkoztatott incidencia sűrűség 2018-ban 6,15 eset/100000 ápolási nap volt.

b) Mintatípusok:

Preferált minta/minták: Minimálisan orrváladék (egy pálca a két orrlyukra) és gáttájéki (lágycéki) minta. Anatómiai helyenként egy mintavételi szett elegendő. Újszülöttek esetén köldöktörlet is [1, 9].

Egyéb javasolt minták: Amennyiben a gáttájéki minta nem lehetséges, vagy a beteg elutasítja, lehet torokmintát is venni, de az orr- és torokváladékból vett minta vizsgálatának érzékenysége kisebb, mint az orr- és gáttájéki mintáé.

Tekintettel az extranazális hordozásra is, fontos egyéb testtájokról származó minta vétele, növelve a detektálás érzékenységét (pl. hónalj) [16]. A klinikumtól és a beteg életkorától függően további testtájokról is mintát kell venni: köpet, endotracheális tubusváladék (amennyiben a betegnek produktív köhögése van vagy intubált), seb törletmintát (amennyiben a betegnek sebe van), bőr törletmintát (amennyiben a betegnek egyéb bőrsérülése pl. ekcémája

van), vizelet (amennyiben a betegnek húgyúti katétere van), perkután gasztrosztóma törlésminta [9].

c) Tenyésztési eljárás: (MRSA algoritmus)

Dúsító táptalaj:

A dúsítási lépés növeli a TAT-ot, ezért javasolt csak a nagy érzékenységet igénylő szűrővizsgálatoknál alkalmazni (pl. „felszabadító vizsgálatok”, járvány esetén kontaktok felkutatása). Leírások szerint 6,5%-os NaCl-dal kiegészített táplevesek jelentősen növelhetik a kromogén táptalajok érzékenységét. Azonban az MRSA törzsek sótűrése változhat, és a >2,5%-os NaCl koncentrációjú tápleves egyes törzseket gátolhat. Ezért javasolt a minták *S. aureus* növekedésének szelektív előnyt biztosító 2,5%-os NaCl tartalmú nutrient levesben való dúsítása 12-24 óráig 35 °C-on, normál atmoszférájú termosztátban inkubálva, amit MRSA szelektív kromogén táptalajra való kioltás követ [8].

Táptalaj:

Javasolt kereskedelmi MRSA szelektív kromogén táptalajok használata. A táptalaj kiválasztásánál érdemes a gyártó eredményeit megnézni [8]. Az MRSA-szelektív kromogén táptalajok egyensúlyoznak a jó szenzitivitás és specificitás között, és esetleg egyes törzsek nem vagy gyengén nőnek rajtuk. A szelektív kromogén táptalajok teljesítménye az MRSA helyi epidemiológiájától, az előforduló MRSA variánsoktól függhet [8, 16].

Identifikálás:

A szelektív kromogén táptalajokon növekvő típusos telepeket szükséges identifikálni a laboratóriumban rutinszerűen alkalmazott módszerrel: pl. cső koaguláz teszt, latex agglutinációs tesztek, MALDI-TOF MS vagy molekuláris módszerek (kereskedelmi vagy in-house PCR). A *Staphylococcus pseud/intermedius* és *Mammaliococcus* (korábban *Staphylococcus*) *sciuri* okozhat problémát, és esetleg tévesen MRSA-nak adják ki [8, 9].

A szelektív kromogén táptalajon való növekedés esetén is szükséges a methicillin rezisztencia jelenlétének megerősítése, a teljes antibiotikum érzékenységi vizsgálat elvégzése az EUCAST ajánlásnak megfelelően [8, 9, 10].

Rezisztencia vizsgálat, rezisztencia mechanizmus igazolása:

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatot az EUCAST ajánlása szerint kell elvégezni [10]. A methicillin rezisztencia szűrésére számos rutin érzékenységi vizsgálati módszer használható: korongdiffúzió, leveshígítás, agarhígítás vagy automata rendszerek. Erősen ajánlott a cefoxitin korongdiffúziós vizsgálatának elvégzése, ami a heterorezisztenciát vagy alacsony szintű rezisztenciát mutató törzseket is jól detektálja [2].

Alkalmazhatók a rezisztencia vizsgálatokat végző automata rendszerek: hazánkban pl. VITEK (BioMérieux), Phoenix (Becton-Dickinson). Szakértői rendszerük segítségével jelezhetik a felhasználónak a rezisztencia mechanizmus típusát. Figyelembe kell venni azonban, hogy ritka esetekben nem megbízhatóan detektálják a heterorezisztenciát mutató törzseket.

A rutin érzékenységi vizsgálatok mellett a PBP2a kimutatásán alapuló fenotípusos megerősítés elvégezhető, de nem használható a genotípusos megerősítés alternatívájaként.

A laboratórium a *mecA/mecC* gén kimutatására bármelyik validált “in-house” vagy kereskedelmi módszert is alkalmazhatja. A cefoxitin rezisztens és hagyományos *mecA* gén PCR negatív törzsek esetében el kell végezni a *mecC* gén jelenlétének vizsgálatát, a helyi laboratóriumban, vagy referencia laboratóriumban [16, 17].

d) Eredményközlés, interpretálás

Tenyésztéses szűrővizsgálat eredményének interpretálása:

- Negatív: „MRSA nem tenyésztett ki.” Végleges negatív eredmény kiadási ideje: 48-72 óra.
- Pozitív: „MRSA tenyésztett ki.” (TAT: 48-72 óra)

A kitenyésztett törzs teljes mikrobiológiai eredménye (identifikálás és antibiogram) közlendő.

- „A normál mikrobióta tagjai sem tenyészttek, az eredmény nem értékelhető. Ismétlés indokolt.” (TAT: 48-72 óra)

Általános MRK szűrés (MRK algoritmus)

A hazai epidemiológiai adatokból látszik, hogy különböző valószínűséggel, de akár több MRK-val is kolonizáltak lehetnek a kórházi ellátásra érkező betegek, illetve a hosszas egészségügyi ellátás során kolonizálódhatnak. Kritikus osztályokon, vagy különösen veszélyeztetett betegcsoportok esetén javasolt az általános MRK szűrés. MRSA-val, CRE-vel kapcsolatban végeztek közgazdasági költségvetési számításokat, amelyekben alátámasztották, hogy a szűrés egyértelműen költségkímélő. A hordozás mihamarabbi felismerésével lehetőség nyílik olyan infekciókontroll tevékenységek foganatosítására, melyekkel az endogén fertőzés és a kórokozó más betegekre való terjedésének kockázata csökkenthető.

Általános MRK szűréshez az egyes mikrobák jellemzően különböző anatómiai lokalizációja miatt legalább két terület: a gastrointestinalis traktus (rektális törlet, perineum) és a légutak (köpet, endotracheális tubus, orr-, torokváladék) mintázása és az 5. algoritmus szerinti vizsgálata és eredménykiadása, interpretálása javasolt.

Molekuláris módszerek alkalmazása direkt kimutatásra

A klinikai mintából történő direkt molekuláris vizsgálatok használhatóságáról szóló eredmények még nem egyértelműek az irodalmi adatok alapján. Bármelyik validált módszer alkalmazható, azonban önállóan nem, csak kiegészítő módszerként. Mind a pozitív, mind a negatív eredményeket tenyésztéssel konfirmálni kell.

Általában a molekuláris módszerek limitációja, hogy csak a keresett rezisztencia determinánsokat képes azonosítani, és direkt vizsgálatnál általában nincs lehetőség a species meghatározására, illetve egyéb rezisztenciák megállapítására. A pozitív eredményt így általában követnie kell tenyésztéses vizsgálatnak is (identifikálás, antibiotikum érzékenységi vizsgálat), ami növeli a költségeket. Szenszitivitásuk és specifitásuk nem éri el a 100%-ot, így negatív eredmény esetén is szükséges a tenyésztéses vizsgálat [24]. Általában kiemelő, hogy a vizsgálati eredmények alapján a legnagyobb szenszitivitás és specifitás akkor érhető el, ha a mintákat elődúsítjuk (dúsító táptalajok, lásd előzőekben), ez azonban a TAT időt egy nappal meghosszabbítja [13, 15, 16, 20, 21, 24].

Probléma lehet még a megfelelő minőségű DNS kinyerése a székletmintából, mivel sok PCR inhibitor lehet benne. Az újabb kereskedelmi DNS feltáró kitek már megfelelő minőségű mintát eredményeznek a molekuláris vizsgálatokhoz.

A molekuláris vizsgálatok egyértelmű előnye azonban, hogy a detektálási idő lényegesen rövidebb - 2-5 óra -, és az érzékenységük a vizsgált targetre magasabb a tenyésztési módszereknél [3, 5, 6, 12, 14, 17]. Néhányukkal már történtek klinikai vizsgálatok, melyekből a szenzitivitásukra és specifitásukra lehet következtetni [3].

A választott kereskedelmi módszer ajánlása alapján kell megválasztani a preferált mintát. Irodalmi adatok alapján még nem egyértelmű, hogy CRE, ESBL, VRE kimutathatóságára a rektális, perianális törlet, vagy a székletmintát-e a legmegfelelőbb. Egyes kereskedelmi forgalomban kapható tesztek esetében a leírások a rektális mintát preferálják.

Mint „legrégebbi” MRK, az MRSA szűrésére alkalmas kereskedelmi molekuláris diagnosztikai rendszerek a leginkább elterjedtek. A hazánkban is elérhetőek általában orrvadéokra validáltak. A tesztek különböző targetekre lehetnek tervezve, melyek előnyeit és hátrányait ismerni szükséges. A direkt molekuláris módszereknek pontosan meg kell tudni különböztetni az MRSA-t a mintában együttesen jelen lévő MSSA és methicillin rezisztens koaguláz negatív staphylococcusoktól. Az olyan tesztek, amelyek nem *mecA*, *mecC*-t mutatnak ki, hanem pl. a SCCmec variábilis csatlakozási régióját (SCCmec-orfX PCR-alapúak) adhatnak fals negatív (az SCCmec kazetta kapcsolódási régiója variabilis, nem ismeri fel a régiót a PCR) és fals pozitív (*mecA* nélküli SCCmec) eredményt. Az LA-MRSA törzsek esetén a módszerek szenzitivitása alacsonyabbnak bizonyult [8].

Néhány vizsgálat javasolja a minták poolozását. A minták együttes mérése csökkenti a módszerek érzékenységét [16]. Költségcsökkentő lehet, ha járvány, nagy mennyiségű feldolgozandó minta esetén azokat egyesítve mérjük (pl. három beteg mintáját együttesen). Pozitivitás esetén azonban szükséges az egyedi vizsgálatok elvégzése, ami a TAT idő megnövekedését jelenti [3, 4, 12, 21].

Direkt molekuláris vizsgálati eredmények közzlése (TAT idő: 1-3 óra)

- Molekuláris vizsgálat (detektálás módja): „Nem MRSA/VRE/CRE gyanús, tenyésztés folyamatban.”
- Molekuláris vizsgálat (detektálás módja): „MRSA/VRE/CRE gyanús, tenyésztés folyamatban.”
- „Direkt molekuláris vizsgálat nem volt elvégezhető. Inhibitoros minta”

Referencia laboratórium szerepe

Invazív fertőzés, járvány esetén a molekuláris epidemiológiai vizsgálatok végzésére a törzsek referencia laboratóriumba küldendők az infektológiai szakemberekkel egyeztetve. (Lásd 18/1998. (VI.3.) NM rendelethez (21/2012. (IV.4.) 6. számú melléklet: Mikrobiológiai referencia laboratóriumba küldendő mikrobiológiai vizsgálati minták, izolált kórokozók) [26] (7. melléklet).



Két MRK különösen kiemelendő. Mivel a karbapenemáz enzimek genetikai azonosítása és a törzsek epidemiológiai nyomon követése szükséges, minden karbapenemáz-termelésre gyanús izolátum referencia laboratóriumba küldendő [4, 5, 6, 13]. Egyedi esetekben, ha az azonosított izolátum fenotípus szerint vancomycin rezisztens *Enterococcus faecium*/*E. faecalis*, de PCR-el *vanA/vanB* negatív, a törzs referencia laborba küldendő további vizsgálatra [20, 21].

Továbbá a szokatlan, váratlan rezisztencia képet mutató izolátumokat is referencia laboratóriumba kell küldeni, ha a laboratóriumnak vagy a klinikusnak szüksége van a rezisztencia mechanizmus tisztázására, magyarázatára [4, 5, 6, 13, 14, 26].

Források

1. Módszertani Levél a Multirezisztens Kórokozók által okozott fertőzések megelőzéséről - Országos Epidemiológiai Központ; (2016) [www.oek.hu/Módszertani levelek, MRK_ML_2016_04_15.pdf](http://www.oek.hu/Módszertani_levelek_MRK_ML_2016_04_15.pdf)
2. Giske CG, Martinez L, Cantón R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, Nordmann P, Wootton M, Miriagou V, Skov Simonsen G, Zemlickova H, Cohen-Stuart J, Gniadkowski M. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0 (2017). http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf
3. Viau R, Frank KM, Jacobs MR, Wilson B, Kaye K, Donskey CJ, Perez F, Endimiani A, Bonomo RA. Intestinal carriage of carbapenemase-producing organisms: current status of surveillance methods. *Clin Microbiol Rev.* (2016) 29:1-27.
4. Wilson AP, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, Newsholme W, Oppenheim B, Leanord A, McNulty C, Tanner G, Bennett S, Cann M, Bostock J, Collins E, Peckitt S, Ritchie L, Fry C, Hawkey P. Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party. *Journal of Hospital Infection* (2016) S1-44
5. Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Public Health England (2013)
6. The Standards Unit, Microbiology Services, PHE Bacteriology. UK Standards for Microbiology Investigations. Detection of bacteria with carbapenem-hydrolysing β -lactamases (carbapenemases). B60, Issue no: 2.1, Issue date: 20.09.16, 1-41
7. Health Protection Scotland. Toolkit for early detection, management and control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Scottish acute settings. 1.1, May 2018
8. The Standards Unit, Microbiology Services, PHE Bacteriology. UK Standards for Microbiology Investigations: Investigation of Specimens for Screening for MRSA. B 29, Issue no: 6, Issue date: 03.04.14, 1-25
9. Health Protection Scotland. Protocol for CRA MRSA Screening National Rollout in Scotland. v1.8. 13 December 2016
10. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
11. Mobolaji A, Alnajar S, Naushad S, Gupta RS. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for *Enterobacterales* ord. nov. divided into the families *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* (2016) 66: 5575–5599
12. Scottish Microbiology and Virology Network. Standardization of testing for Carbapenemase Producing Organisms (CPO) in Scotland. v 1.0, June 2018
13. The Royal College of Physicians Clinical Advisory Group on Healthcare Associated Infections, HSE Quality and Patient Safety. Guidelines for the prevention and control of multi-drug resistant organisms (MDRO) excluding MRSA in the healthcare setting. (2012)

14. The Standards Unit, Microbiology Services, PHE Bacteriology. UK Standards for Microbiology Investigations Detection of *Enterobacteriaceae* producing extended spectrum β -lactamases, B 59, Issue no: 4.1, Issue date: 17.08.16, 1-31
15. Faron ML, Ledebøer NA, Buchan BW. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant enterococcus in the health care setting. *J Clin Microbiol* (2016) 54: 2436-2447.
16. Kluytmans-van den Bergh MF, Vos MC, Diederens BM, Vandenbroucke-Grauls CM, Voss A, Kluytmans JA; Dutch working group on the laboratory detection of highly resistant microorganisms. Dutch guideline on the laboratory detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2014) 33:89–101
17. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* (2014) 20 (Suppl. 1): 1–55
18. Brasg I, Elligsen M, MacFadden D, Daneman N. Predictive utility of swab screening for vancomycin-resistant *Enterococcus* in selection of empiric antibiotics for *Enterococcus* sterile-site infections: a retrospective cohort study; *CMAJ Open* (2017)15;5(3): E632-E637
19. Clinical Guideline Infection Control Service, Communicable Disease Control Branch SA Health Safety & Quality Strategic Governance Committee. Clinical Guideline Management of Patients with Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) (2017)
20. Frakking FNJ, Bril WS, Sinnige JC, van't Klooster JE, de Jong BAW, van Hanne E, Tersmette M. Recommendations for the successful control of a large outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a non-endemic hospital setting. *Journal of Hospital Infection* (2018) 100(4): e216-e225.
21. Sinnige JC, Willems RJL, Ruijs GJHM, Mascini E, Arends JP, Troelstra A. NVMM Guideline HRMO VRE. 2015. http://www.nvmm.nl/media/1049/2015_hrmo_vre.pdf [last accessed January 2018].
22. Sohn KM, Peck KR, Joo EJ, Ha YE, Kang CI, Chung DR, Lee NY, Song JH. Duration of colonization and risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant enterococci after discharge from the hospital. *International Journal of Infectious Diseases* (2013) 17(4): e240-246.
23. Forstner C, Diab-Elschahawi M, Kivaranovic D, Graninger W, Mitteregger D, Macher M, Wrba T, Presterl E. Non-linear significant relationship between use of glycopeptides and isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in a university hospital setting. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2015) 4: 25
24. Holzknicht BJ, Hansen DS, Nielsen L, Kailow A, Jarløv JO. Screening for vancomycin-resistant enterococci with Xpert® vanA/vanB: diagnostic accuracy and impact on infection control decision making. *New Microbe and New Infect* (2017) 16: 54-59
25. Drews SJ, Richardson SE, Wray R, Freeman R, Goldman C, Streitenberger L, Stevens D, Goia C, Kovach D, Brophy J, Matlow AG. An outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an acute care pediatric hospital: Lessons from environmental screening and a case-control study. *Can J Infect Dis Med Microbiol* (2008) 19: 233-236.

26. 18/1998. (VI.3.) NM rendelethez (21/2012. (IV.4.) NEMFI rendelet 3. melléklete alapján) 6. számú melléklet: Mikrobiológiai referencia laboratóriumba küldendő mikrobiológiai vizsgálati minták, izolált kórokozók.

Rövidítések jegyzéke

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

MRSA: methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*

VRE: vancomycin-rezisztens enterococcusok

ESBL: kiterjedt spektrumú β -laktamáz-termelő

MPAE: multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa*

MACI: multirezisztens *Acinetobacter baumannii*

CRE: karbapenemáz-termelő *Enterobacteriaceae/Enterobacterales*

NRL: Nemzeti Referencia Laboratórium

NNSR: Nemzeti Nosocomiális Surveillance Rendszer

NBS: Nemzeti Bakteriológiai Surveillance

TAT: turnaround time – lelet kiadási idő

MIC: minimális gátlókoncentráció

EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

MALDI-TOF MS: Matrix assisted laser desorption ionization (Mátrixasszisztált lézerdeszorpció-ionizációs tömegspektrométer)

BHI: Brain Heart Infusion (agy és szívkivonat tápleves)

MRK: multirezisztens kórokozó

Mellékletek

1. melléklet: Mintakezelési rövid összefoglaló

1. Mintavétel

A beteget tájékoztatni kell a mintavételezés okáról és módjáról.

Általános elvek:

- antibiotikum terápia előtt vett minták vétele javasolt, amennyiben lehetséges
- A mintavevő egészségügyi dolgozónak alkoholos kézbedörzsölést kell végeznie, szükség esetén egyszer használatos kesztyű használata is javasolt; általános higiénés szabályok betartása

Mintavevő eszköz:

Bármilyen, egyébként a helyi mikrobiológiai mintavételi ajánlásban meghatározott standardizált eszközök megfelelőek

- széklettartály
- transzportközegetes tamponpálca (pl. Amies, vagy Stuart),
- ESwab (pl. Copan, Brescia, Italy)

Száraz tampon használata nem ajánlott!

Mintavételi mód:

Az általános, helyi mikrobiológiai mintavételi ajánlásban megfogalmazottak szerint.

Speciálisan szűrővizsgálati célra vett mintákkal kapcsolatban kiemelendő:

- **Rektális törlet:** a tampont finoman, a záróizmon túl 3-4 cm mélyen a rektumba helyezve, körkörös mozdulattal vesszük a mintát. Steril fiziológiás sóoldattal be lehet nedvesíteni előtte a vattatampon. A vattatamponon látható mennyiségű székletminta legyen!
- Páros, **azonos anatómiai helyekről** javasolt egy közös minta vétele (pl jobb/bal orrlyuk helyett orrváladék; lágyék, hónalj...);

Kísérőlap kitöltése (papíralapú vagy számítógépes): A beteg és a minta azonosíthatósága mellett szükséges az MRK szűrés megjelölése.

2. Minta elfogadhatósága/elutasíthatósága:

Sértetlen csomagolású, szivárgásmentes tartályban/lezárható műanyag csomagolásban érkezett minta fogadható el. A minta beazonosítható, megfelelően kitöltött vizsgálatkérő lappal érkezzen a laboratóriumba.

Rektális/Perianalis törletminta esetén, ha a vattatamponon nincs látható mennyiségű székletminta, a laboratórium új minta vételét/küldését javasolhatja.

3. Mintaszállítás:

Szállítás egyéb módszertani útmutatóban meghatározott standardizált módon történjen, vagy azonnal, aznap, vagy hűtve 24 órán belül.



4. **Mintafeldolgozás:** (a javasolt ajánlások alapján készített helyi protokoll szerint)

Ajánlatos a mintákat minél hamarabb, de legalább 24 órán belül a mintavételt követően feldolgozni, feldolgozásig 4-8°C-on tárolni.

Általános szabály, hogy a különböző anatómiai helyről vett minták együttes feldolgozása, egyesítése (pl. azonos dúsító táptalajba vortexelve) nem javasolt. A kolonizáltság/fertőzés helyének ismerete nagyobb értékű a későbbi tevékenységekre nézve, mint az egyesítéssel járó esetleges anyagi megtakarítás.

5. **Minőségbiztosítás**

A helyi mikrobiológiai laboratórium minőségbiztosításának/Minőségbiztosítási Kézikönyvben rögzítetteknek megfelelően csak minőségbiztosított, ellenőrzött táptalajok, reagensek használhatók.

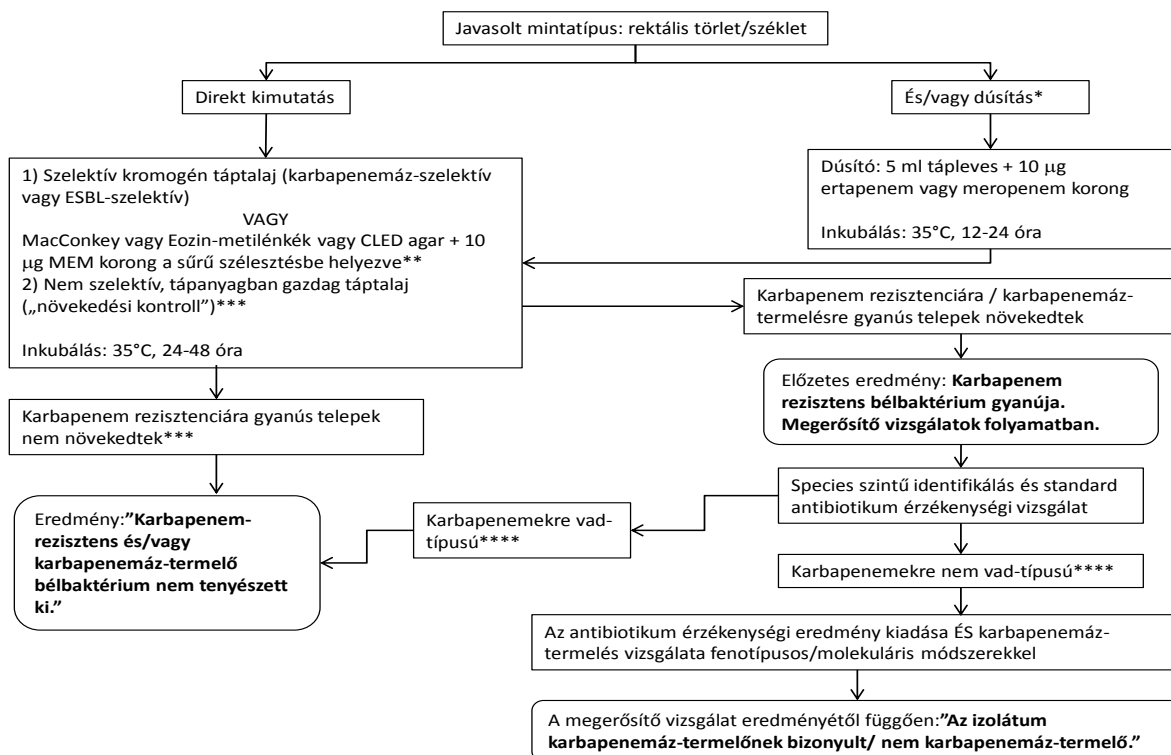
Ha a laboratórium „home made” módszereket alkalmaz (pl. antibiotikum-tartalmú táptalaj, molekuláris vizsgálat, ...), akkor ezeket a szükséges kontrolltörzsekkel validálva, kontrollálva alkalmazza.

A kereskedelmi forgalomban kapható kromogén táptalajokat védeni kell a közvetlen fénytől a tárolás és az inkubáció során, mert ronthatja a hatékonyságukat.

[1, 3, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 24]

2. melléklet: CRE szűrés algoritmus

Tenyészes módszerek karbapenemáz-termelő Enterobacterales kimutatására (szűrővizsgálat)



*A nagyobb érzékenység és rövidebb TAT elérése érdekében javasolt a mintákat egyidejűleg dúsítani táplevesben és direkt is leoltani szelektív kromogén táptalajra.

Amennyiben a TAT hossza nem korlátozó tényező, lehet első lépésként csak dúsítani a mintát, és utána kioltani szelektív kromogén táptalajra, ha szükséges.

Amennyiben a TAT hossza korlátozó tényező, és nincs lehetőség egyszerre dúsítani és direkt leoltani, akkor a szelektív kromogén táptalajra való direkt leoltás magában is alkalmazható.

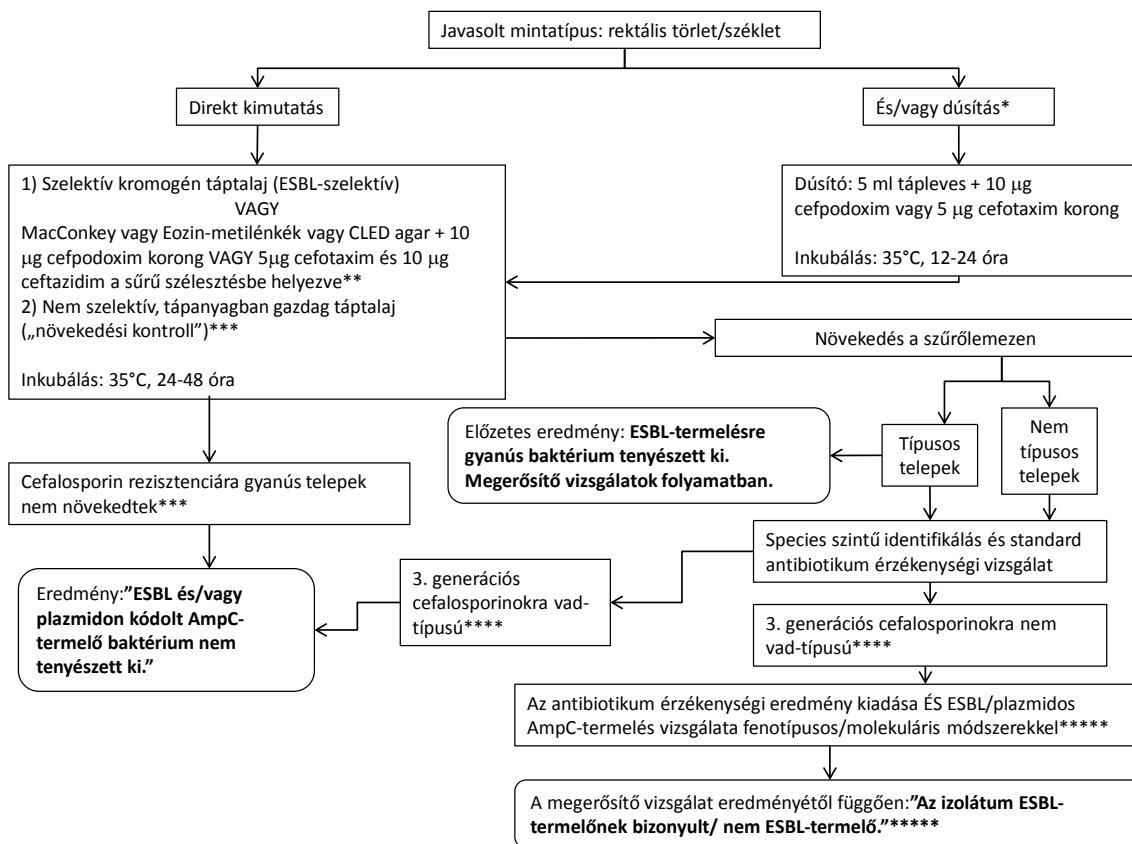
** Ez a módszer akkor alkalmazható, ha kereskedelmi kromogén szelektív táptalaj nem elérhető, azonban mind az érzékenysége, mind a specificitása jelentősen elmarad a kereskedelmi táptalajokétól.

*** Ahol a növekedési kontroll nem mutat bakteriális növekedést: „Az eredmény nem megfelelő, a növekedési kontroll esetén nincs bakteriális növekedés, ismételt mintavétel/vizsgálat javasolt.”

****EUCAST karbapenemáz-termelés vizsgálatára javasolt epidemiológiai cut-off értékeket alkalmazva

3. melléklet: ESBL szűrési algoritmus

Tenyészesési módszerek ESBL- és/vagy plamidon kódolt AmpC-termelő Enterobacterales kimutatására (szűrővizsgálat)



*A nagyobb érzékenység és rövidebb TAT elérése érdekében javasolt a mintákat egyidejűleg dúsítani táplevesben, és direkt is leoltani szelektív kromogén táptalajra.

Amennyiben a TAT hossza nem korlátozó tényező, lehet első lépésként csak dúsítani a mintát, és utána kioltani szelektív kromogén táptalajra, ha szükséges.

Amennyiben a TAT hossza korlátozó tényező, és nincs lehetőség egyszerre dúsítani és direkt leoltani, akkor a szelektív kromogén táptalajra való direkt leoltás magában is alkalmazható.

** Ez a módszer akkor alkalmazható, ha kereskedelmi kromogén szelektív táptalaj nem elérhető, azonban mind az érzékenysége, mind a specificitása jelentősen elmarad a kereskedelmi táptalajokétól

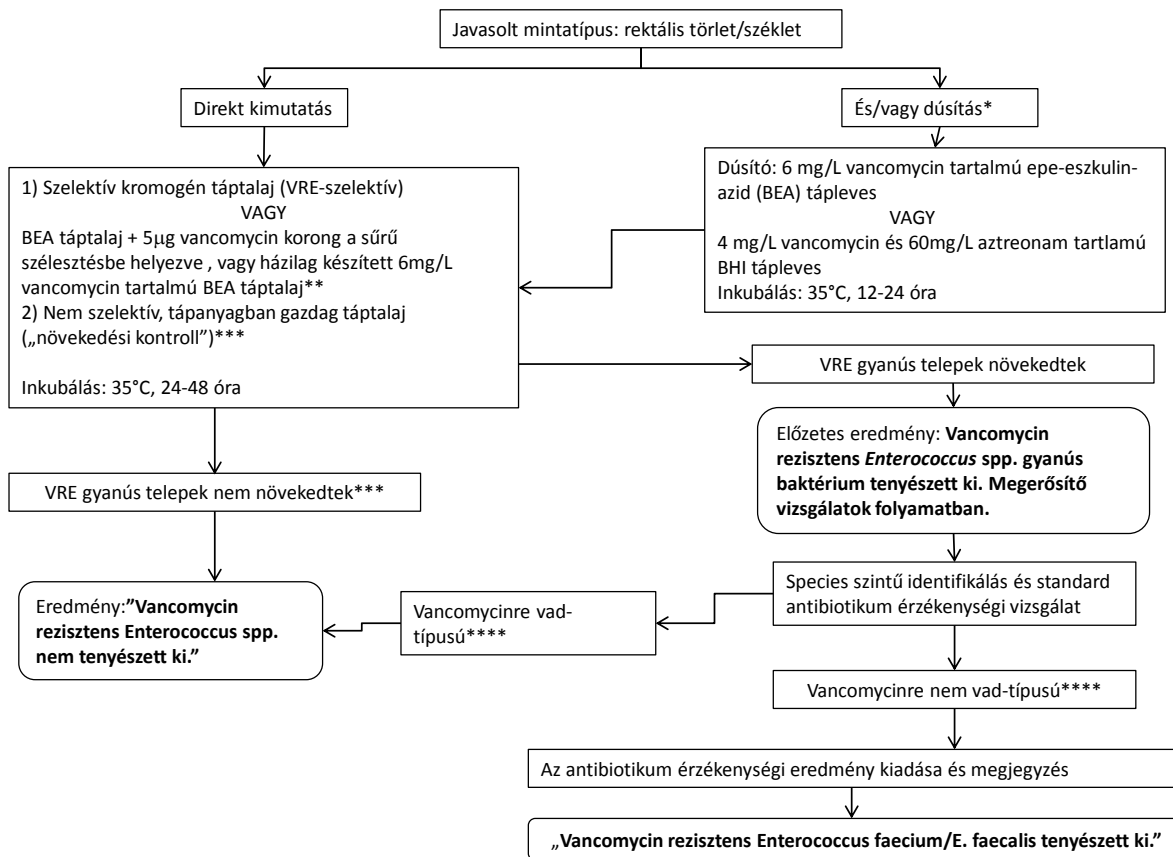
*** Ahol a növekedési kontroll nem mutat bakteriális növekedést: „Az eredmény nem megfelelő, a növekedési kontroll esetén nincs bakteriális növekedés, ismételt mintavétel/vizsgálat javasolt.”

**** EUCAST ESBL-termelés vizsgálatára javasolt epidemiológiai cutoff értékeket alkalmazva

***** *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* és *Salmonella enterica* esetében fenotípusos vizsgálattal AmpC-termelés is vizsgálható, és pozitív esetben kiadható: „Az izolátum plazmidon-kódolt AmpC-termelőnek bizonyult.” *Escherichia coli* esetében a fenotípusosan AmpC-pozitív, 3. generációs cefalosporin rezisztens izolátumnál kiadható eredmény: „Az izolátum lehetséges plazmidon-kódolt AmpC-termelő. Megerősítő vizsgálat folyamatban”. Ez esetben a megerősítő vizsgálatot csak molekuláris módszerekkel ajánlott végezni. ESBL- és AmpC-termelés együttesen is előfordulhat.

4. melléklet: ESBL szűrési algoritmus

Tenyészes módszerek Vancomycin rezisztens *Enterococcus* spp. kimutatására (szűrővizsgálat)



*A nagyobb érzékenység és rövidebb TAT elérése érdekében javasolt a mintákat egyidejűleg dúsítani táplevesben és direkt is leoltani szelektív kromogén táptalajra.

Amennyiben a TAT hossza nem korlátozó tényező, lehet első lépésként csak dúsítani a mintát, és utána kioltani szelektív kromogén táptalajra, ha szükséges.

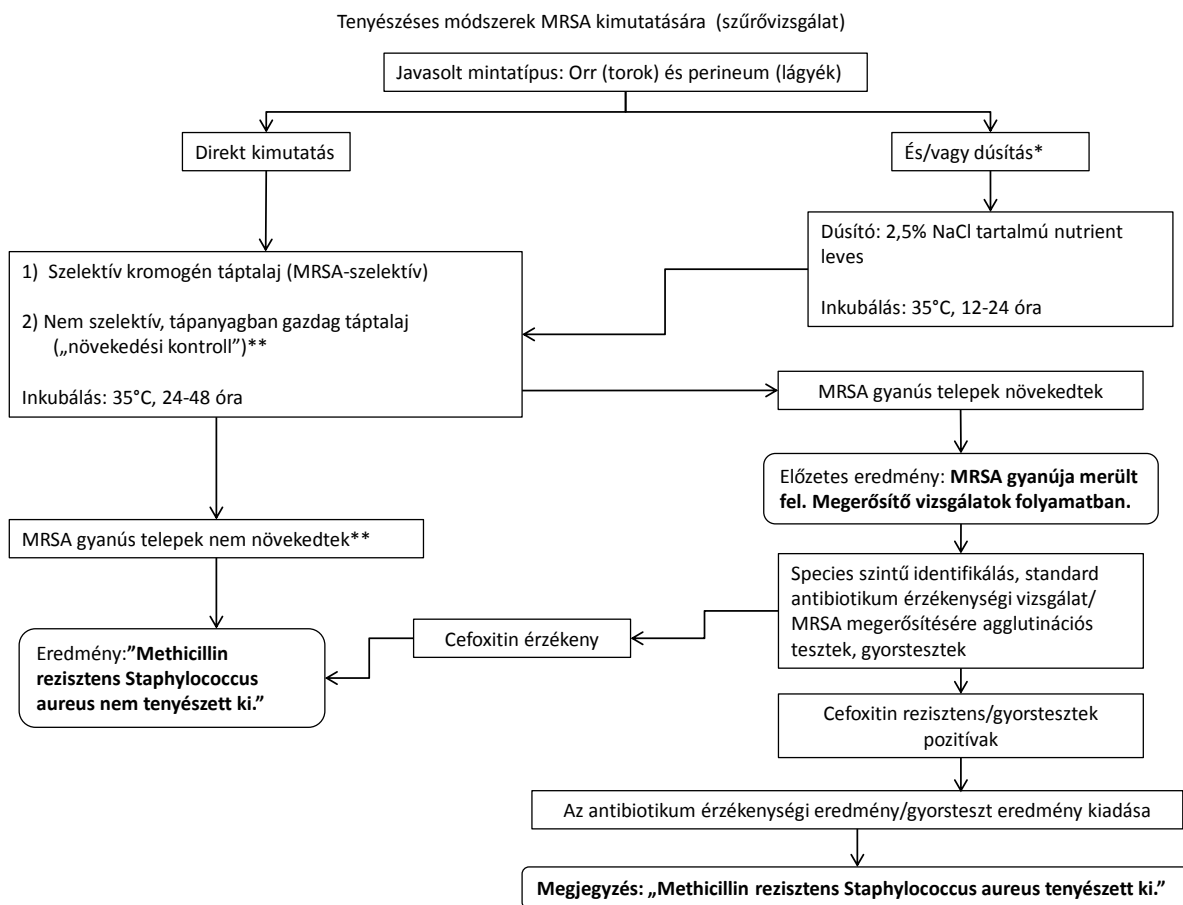
Amennyiben a TAT hossza korlátozó tényező, és nincs lehetőség egyszerre dúsítani és direkt leoltani, akkor a szelektív kromogén táptalajra való direkt leoltás magában is alkalmazható.

** Ez a módszer akkor alkalmazható, ha kereskedelmi kromogén szelektív táptalaj nem elérhető, azonban mind az érzékenysége, mind a specifitása jelentősen elmarad a kereskedelmi táptalajokétól.

*** Ahol a növekedési kontroll nem mutat bakteriális növekedést: „Az eredmény nem megfelelő, a növekedési kontroll esetén nincs bakteriális növekedés, ismételt mintavétel/vizsgálat javasolt.”

****EUCAST VRE vizsgálatára javasolt határértékeket alkalmazva

5. melléklet: MRSA szűrési algoritmus



*A nagyobb érzékenység és rövidebb TAT elérése érdekében javasolt a mintákat egyidejűleg dúsítani táplevesben és direkt is leoltani szelektív kromogén táptalajra.

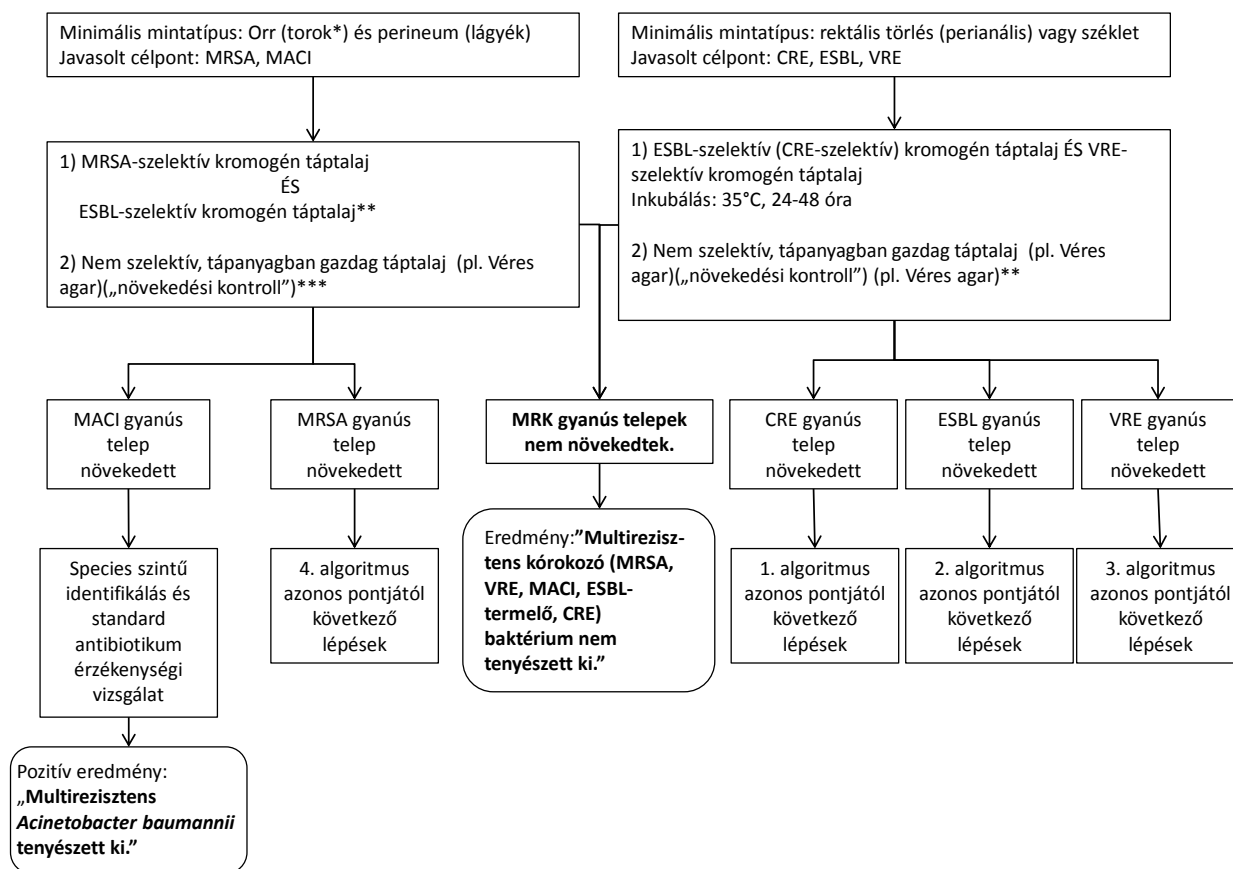
Amennyiben a TAT hossza nem korlátozó tényező, lehet első lépésként csak dúsítani a mintát, és utána kioltani szelektív kromogén táptalajra, ha szükséges.

Amennyiben a TAT hossza korlátozó tényező, és nincs lehetőség egyszerre dúsítani és direkt leoltani, akkor a szelektív kromogén táptalajra való direkt leoltás magában is alkalmazható.

**Ahol normál mikrobióta növekedése várható és a növekedési kontroll nem mutat bakteriális növekedést: „Az eredmény nem megfelelő, a növekedési kontroll esetén nincs bakteriális növekedés, ismételt mintavétel/vizsgálat javasolt.”

6. melléklet: Általános MRK szűrési algoritmus

Minimálisan elvárt és javasolt tenyésztési módszerek multirezisztens kórokozók kimutatására (felvételi szűrővizsgálat)



*Zárójelben az alternatívaként elfogadható mintatípusok

** *Enterobacterales* izolátum(ok) növekedésekor az 1. és/vagy 2. algoritmus szerint ajánlott eljárni (az antibiotikum érzékenységi vizsgálat eredményének függvényében).

***Ahol normál mikrobióta növekedése várható és a növekedési kontroll nem mutat bakteriális növekedést: „Az eredmény nem megfelelő, a növekedési kontroll esetén nincs bakteriális növekedés, ismételt mintavétel/vizsgálat javasolt.”

7. melléklet: 18/1998. (VI.3.) NM rendelet 6. számú mellékletéhez

A Nemzeti Népegészségügyi Központ Egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések és antibiotikum rezisztencia Nemzeti Referencia Laboratóriumába megerősítésre és tipizálásra küldendő multirezisztens és/vagy különleges rezisztenciával rendelkező baktériumok listája

A 18/1998. (VI.3.) NM a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről rendeletének 6. számú mellékletében (Megállapította: 54/2015 (XI.24.) EMMI rendelet 9. §, módosította: 54/2016 (XII.30.) EMMI rendelet 8. §, 38/2018 (X.31.) EMMI rendelet 2. §) **meghatározott azon multirezisztens kórokozó baktériumok listája, melyeket további vizsgálatra az Nemzeti Népegészségügyi Központ Nemzeti Referencia Laboratóriumába kell küldeni:**

1) Cerebrospinalis folyadékból, hemokultúrából

Gram-pozitív baktériumok:

Methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus*

Vancomycinnel szemben rezisztens *Enterococcus faecalis/Enterococcus faecium*

Gram-negatív baktériumok:

Kiemelt jelentőségű béta-laktamázokat termelő *Enterobacterales* izolátumok:

- ESBL-termelő és/vagy AmpC-termelő *Klebsiella pneumoniae*
- ESBL-termelő és/vagy AmpC-termelő *Escherichia coli*
- Karbapenemekkel (imipenem és/vagy meropenem) szemben szerzett rezisztenciával rendelkező és/vagy **karbapenemáz-termelő** *Enterobacterales*

Multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* (a felsorolt antipseudomonas hatású szerek közül kettőre vagy kevesebbre érzékeny: piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, imipenem, meropenem, ciprofloxacín, tobramycín, amikacín)

Karbapenemekkel (imipenem, meropenem) szemben rezisztens *Acinetobacter baumannii* komplex

Trimethoprim-sulfametoxazollal szemben rezisztens *Stenotrophomonas maltophilia*

2) Különleges rezisztenciával rendelkező baktériumok (bármilyen mintatípusból)

Gram-pozitív baktériumok:

Staphylococcus aureus:

- Glikopeptidekkel szemben rezisztens *S. aureus*
- Rezisztens a következő antibiotikumok valamelyikére: linezolid, daptomycín vagy tigecyclin

- Területen szerzett MRSA (CA-MRSA)¹, illetve zoonotikus MRSA (LA-MRSA)² gyanú esetében

Enterococcus faecalis, E. faecium:

- Rezisztens a következő antibiotikumok valamelyikére: linezolid, daptomycin vagy tigecyclin

Gram-negatív baktériumok:

Enterobacterales:

- ESBL-termelő és/vagy AmpC-termelő *Salmonella enterica*
- ESBL-termelő és/vagy AmpC-termelő *Shigella* spp.
- Karbapenemáz-termelő *K. pneumoniae*³
- Karbapenemáz-termelésre gyanús egyéb *Enterobacterales*³
- Karbapenemázt nem termelő, de karbapenemekkel (imipenem és/vagy meropenem) szemben rezisztens *K. pneumoniae*
- Colistinnel szemben szerzett rezisztenciával rendelkező *Enterobacterales*
- Rezisztens a következő antibiotikumok valamelyikére: ceftazidim/avibactam, cefiderocol, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam

Pseudomonas aeruginosa:

- Karbapenemáz-termelő
- Colistinnel szemben rezisztens
- Cefiderocollal szemben rezisztens

Acinetobacter sp.:

- Karbapenemmel és colistinnel szemben rezisztens
- Cefiderocol MIC érték >2 mg/L

3) Egészségügyi ellátással kapcsolatos járvány, halmozott előfordulás hatósági kivizsgálása során a hatóság által kért bármely baktérium izolátumot be kell küldeni további vizsgálatra és tipizálásra

¹ CA-MRSA-ról további információ: Mikrobiológiai körlevél, VI. évfolyam, 1. szám: Magyarországon izolált közösségben szerzett CA-MRSA gyanús izolátumok mikrobiológiai sajátosságai

Mikrobiológiai körlevél, VIII. évfolyam, 3. szám: Újabb PVL-pozitív MRSA klónok megjelenése hazánkban

Epinfo, (2008) 15. évf. 13. heti száma: Multirezisztens, területen szerzett MRSA (CA-MRSA) törzsek gyakoribb előfordulása napjainkban (letölthető elektronikus változatban a www.nnk.gov.hu honlapról)

² LA-MRSA-ról további információ: Mikrobiológiai körlevél, X. évfolyam, 4. szám: Zoonotikus CA-MRSA törzsek megjelenése Magyarországon (letölthető elektronikus változatban a www.nnk.gov.hu honlapról)

³ Mikrobiológiai Körlevél, XVIII. évf. 3. szám: Az EUCAST ajánlásai a klinikai és/vagy epidemiológiai jelentőségű rezisztencia mechanizmusok és rezisztenciák detektálására