

A nosocomialis Gram-negatív patogének érzékenységének változása a meropenem és komparátorai iránt 2000–2004 között

Két hazai, prospektív, multicentrikus felmérés adatainak elemzése

Konkoly Thege Marianne, Bán Éva, Ludwig Endre
és a Mikrobiológiai Munkacsoport

BEVEZETÉS – A Gram-negatív baktériumok által okozott infekciók jelentősége napjainkban sem csökkent. A Gram-pozitív kórokozókhoz hasonlóan a Gram-negatívok között is nőtt a rezisztens és multirezisztens baktériumok száma; felbukkantak a valamennyi Gram-negatív ellen ható antibiotikummal szemben rezisztens – pánrezisztens – törzsek. Az aktuális rezisztenciahelyzet megismerése érdekében ismételtük meg 2004-ben a 2000-ben végzett prospektív, multicentrikus felmérést a Gram-negatív aerob és a *Bacteroides (B.) fragilis* izolátumok körében. Ugyanakkor lehetőség kínálkozott arra is, hogy a hazai adatokat összehasonlítsuk a MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2004-re vonatkozó, nemzetközi adatbázisával.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK – A vizsgálatot 2004. április 1–november 15. között 20 mikrobiológiai laboratóriumban, egységes protokoll szerint végeztük. Belgyógyászati, sebészeti, intenzív, hematológiai és infektológiai osztályokról származó releváns mintákból kitegyezett, 2099 Gram-negatív aerob és 97 *B. fragilis* törzs érzékenységét határoztuk meg a meropenemmel párhuzamosan a legjobb, a Gram-negatív, illetve az anaerob baktériumok ellen aktivitással rendelkező antibiotikumok iránt, Etesttel vagy korongdiffúziós módszerrel. Az érzékenységi vizsgálatok eredményét az NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) ajánlása szerint értékeltük.

EREDMÉNYEK – A meropenem és az imipenem az *Enterobacteriaceae* családba tartozó baktériumok; az *Acinetobacter* törzsek és a *B. fragilis* esetében egyaránt megőrizték csaknem 100%-os hatékonyságukat. Csúpan az *Enterobacter* törzsek, a *Proteus* törzsek és az *Acinetobacter* törzsek között fordult elő egy-egy carbapenemrezisztens vagy mérsékelten érzékeny izolátum. A *Pseudomonas aeruginosa* törzsek meropenem- és imipenem-érzékenysége a két vizsgálati periódus között eltelt idő alatt (76% vs. 67%) jelentősen csökkent, különösen az imipenemé. A meropenem in vitro szignifikánsan hatékonyabb a *P. aeruginosa*-val szemben, mint az imipenem ($p < 0,001$). Hasonló különbséget mutatnak a MYSTIC tanulmány adatai is. A kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelő *Escherichia coli* és *Klebsiella* spp. törzsek előfordulási gyakorisága európai viszonylatban még meglehetősen kicsi, 4,1%, illetve 8,5% volt. A carbapenemek hatékonyak maradtak az ESBL-termelő törzsekre, amelyekre viszont in vivo nem hat a ceftazidim, a cefepim és a piperacillin/tazo-

CHANGES IN SENSITIVITY OF NOSOCOMIAL GRAM-NEGATIVE PATHOGENS TO MEROPENEM AND ITS COMPARATIVE AGENTS DURING A FOUR-YEAR PERIOD (2000-2004) – ANALYSIS OF DATA FROM TWO PROSPECTIVE MULTICENTER STUDIES IN HUNGARY

INTRODUCTION – The clinical significance of Gram-negative infections has not diminished in recent years. The number of resistant and multi-resistant isolates has increased among Gram-negatives similarly to Gram-positive bacteria. Moreover, pan-resistant strains (i.e. resistant to all available agents active against Gram-negatives) have emerged. A prospective, multicenter study carried out in 2000 was repeated in 2004 in order to have up to date knowledge of resistance situation of Gram-negative aerobic bacteria and *Bacteroides fragilis*. In addition, the local data of 2004 were compared to MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information) database of year 2004.

MATERIALS AND METHODS – The in vitro study protocol-guided was carried out in 20 microbiology laboratories from April 1 to November 15, 2004. Study strains were isolated from relevant samples taken in medical, surgical, haematology, infectious disease wards and intensive care units. The sensitivity of 2099 aerobic Gram-negative and 97 *B. fragilis* isolates to meropenem and its comparator agents with excellent Gram-negative and/or anaerobic activity was tested according to NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards).

RESULTS – Meropenem and imipenem have almost retained their 100% activity against *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* and *B. fragilis*. A very small number of carbapenem nonsusceptible isolates emerged among *Enterobacter*, *Proteus* and *Acinetobacter* strains. Meropenem and especially imipenem sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* decreased significantly over the 4-year interval (76% vs 67%). The difference between the meropenem and imipenem sensitivity of *P. aeruginosa* proved significant ($< 0,001$) and a similar difference was found in MYSTIC Programme. The isolation frequency of extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* strains was relatively low (4.1% and 8.5%, respectively) in Hungary

bactam. A cefepimérzékeny törzsek aránya jelentősen csökkent az *Enterobacter*- (82%), *Citrobacter*- (90%), *Acinetobacter*-izolátumok (31%) és a *P. aeruginosa* esetében (69%), míg a *Serratia* törzsek és a *Proteus*-izolátumok között nem változott lényegesen az érzékenység (>90%). A ceftazidim hatékonysága is csökkent: az *Enterobacter* törzsek 61%-a, a *Citrobacter* törzsek 74%-a, az *Acinetobacter* törzsek 15%-a, a *P. aeruginosa* törzsek 78%-a érzékeny iránta. Valamennyi Gram-negatív species esetében csökkent a piperacillin/tazobactam érzékeny törzsek aránya, azonban in vitro még mindig a leghatékonyabb az összes vizsgált szer közül a *P. aeruginosa*-val szemben (83%). Ez az arány jobb, mint a MYSTIC adata. Nem tendenciózus a Gram-negatív baktériumok érzékenységének változása az aminoglikozidok iránt. Jelentősen mérséklődött a gentamicin és a tobramycin iránt érzékeny *E. coli* és *Klebsiella* species törzsek aránya (<90%), és ugyancsak nagymértékű csökkenés figyelhető meg a *P. aeruginosa* törzsek érzékenységében valamennyi aminoglikozidtal szemben (amikacin: 79%, tobramycin: 65%, gentamicin: 57%). A ciprofloxacilin 2000-hez képest az *E. coli* (85%), a *Proteus* törzsek (83%), az *Acinetobacter* törzsek (16%) és a *P. aeruginosa* (68%) esetében bizonyult kevésbé hatékonyaknak 2004-ben. Az aztreonamot és a polymyxint csak a *P. aeruginosa* esetében vizsgáltuk, mivel alternatívát vagy éppen utolsó lehetőséget jelenthetnek a multi- vagy pánrezisztens törzsek által okozott infekciók kezelésében: a polymyxin iránt valamennyi törzs, az aztreonam iránt 84%-uk volt érzékeny. A pánrezisztens törzsek nem voltak érzékenyek aztreonamra. A multirezisztens *Acinetobacter* törzsek által okozott súlyos infekciók kezelésében esetleges alternatívát jelentő ampicillin/sulbactam kombinációra a törzsek 83%-át találtuk in vitro érzékenyek. A carbapenemek, a piperacillin/tazobactam és a metronidazol 100%-ban hatékonyak bizonyultak a *Bacteroides fragilis* szemben; az amoxicillin/clavulansav elleni rezisztencia ritka, clindamycinre viszont a törzseknek csak 79%-a érzékeny.

KÖVETKEZTETÉSEK – Egyetlen olyan, Gram-negatív baktériumokra ható antibakteriális szer sincsen, amelyre valamennyi vizsgált species 90%-ban érzékeny. A rezisztens törzsek terjedésének ilyen mértékű növekedése egy viszonylag rövid, négyéves időintervallumon belül arra figyelmeztet, hogy a közeljövőben a rezisztenciahelyzet további gyors romlásával kell számolni. A vizsgálat alapján a hazai rezisztenciahelyzet jobb, mint amilyenre a MYSTIC adataiból lehet következtetni.

**meropenem,
Gram-negatív aerob, illetve anaerob
baktériumokra ható antibiotikumok,
Gram-negatív aerob baktériumok,
Bacteroides fragilis**

comparing to that in other European countries. Only the carbapenems inhibited consistently the ESBL-producing strains whereas ceftazidime, cefepime and piperacillin/tazobactam were ineffective versus these strains. The rate of cefepime sensitive strains declined significantly in case of *Enterobacter* (82%), *Citrobacter* (90%), *Acinetobacter* (31%) and *P. aeruginosa* (69%), whereas it did not change among *Serratia* and *Proteus* strains. The activity of ceftazidim has decreased, as well: 61% of *Enterobacter*, 74% of *Citrobacter*, 15% of *Acinetobacter* and 78% of *P. aeruginosa* isolates were sensitive to it. A trend over time toward greater resistance was noted for piperacillin/tazobactam, however, it remained the most active in vitro agent against *P. aeruginosa* (83%). This rate is better than that was found in MYSTIC. There was not a clear trend in changes of sensitivity to aminoglycosides in Gram-negatives. A significant decrease in gentamicin and tobramycin sensitivity of *E. coli* and *Klebsiella* was noted (<90%), and in gentamicin, tobramycin and amikacin sensitivity of *P. aeruginosa* (57%, 65%, and 79%, respectively). Ciprofloxacin sensitivity also declined over the years: *E. coli* 85%, *Proteus* 83%, *Acinetobacter* 16%, *P. aeruginosa* 68%. Aztreonam and polymyxin sensitivity were examined only in case of *P. aeruginosa* because these two agents may be the drugs of choice in infections caused by multi- or panresistant strains: all isolates were susceptible to polymyxin, and 84% of them to aztreonam. However, panresistant isolates were not sensitive to aztreonam. Ampicillin/sulbactam may be a possible alternative drug in serious infections caused by multiresistant *Acinetobacter*: 83% of isolates showed sensitivity to it. Carbapenems, piperacillin/tazobactam and metronidazole were active against *B. fragilis* in 100%, amoxicillin/clavulanic acid resistance occurred scarcely, whereas clindamycin sensitivity was only 79%.

CONCLUSIONS – There is no single antibacterial agent which would be effective against >90% of most frequently occurring Gram-negative aerobic bacteria in Hungary. The high increase in resistance rates over a relatively short 4-year period will result in serious challenges in the therapy. At the same time the Hungarian sensitivity rates are better than those reported by MYSTIC Programme.

**meropenem,
antimicrobials active against aerobic and/or anaerobic
Gram-negatives,
aerobic Gram-negative pathogens,
Bacteroides fragilis**

dr. Konkoly Thege Marianne (levelező szerző/correspondent), dr. Bán Éva: Fővárosi Szent László Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium/Szent László Hospital, Department of Microbiology.

H-1097 Budapest, Gyáli út 5–7.

dr. Ludwig Endre: Fővárosi Szent László Kórház, VII. Belgyógyászat/Szent László Hospital, 7th Department of Internal medicine; Budapest

Mikrobiológiai Munkacsoport: a vizsgálatokat végző laboratóriumok és munkatársak az 1. táblázatban szerepelnek.

Érkezett: 2005. október 7. Elfogadva: november 2.

Az elmúlt években egyre több közlemény jelent meg a szakirodalomban a Gram-pozitív baktériumok, közöttük a multirezisztens kórokozók – methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus* és koaguláznegatív *Staphylococcus* törzsek, vancomycinrezisztens *Enterococcus* törzsek stb. – által okozott fertőzések előfordulási gyakoriságának növekedéséről. Ugyanakkor a Gram-negatív infekciók jelentősége sem csökkent. A Gram-negatívok között is nőtt a rezisztens és multirezisztens baktériumok száma, felbukkantak a Gram-negatív kórokozók ellen ható összes antibiotikummal szemben rezisztens, úgynevezett pánrezisztens törzsek.

Az antibiotikum-kutatás elsősorban a Gram-pozitív törzsek ellen hatékony új antibakteriális szerek kifejlesztésében bizonyult sikeresnek, de nem született olyan új generikum, amely hatékony lenne a multirezisztens Gram-negatív kórokozók ellen (1). Ezért fontos, hogy a szakmai gyakorlatban felelősséggel alkalmazzuk a jelenleg rendelkezésünkre álló, Gram-negatív baktériumok ellen ható olyan kiváló antibiotikumokat, mint a carbapenemek, a harmadik-negyedik generációs cefalosporinok, piperacillin/tazobactam, aminoglikozidok és a fluorokinolonok. Ehhez az szükséges, hogy ismerjük – és az empirikus terápia megválasztásánál figyelembe vegyük – a szerzett rezisztencia aktuális helyzetét. Ezért 2004-ben megismételtük a 2000–2001-ben végzett hazai, prospektív, multicentrikus felmérést (2) a leggyakoribb Gram-negatív aerob és a *Bacteroides fragilis*-izolátumok körében. A cél az volt, hogy nyomon kövessük e baktériumok rezisztenciájának alakulását Magyarországon, és adatainkat összevegyük a nemzetközi MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) tanulmány 2004. évi eredményeivel (3).

A CIKKBEN SZEREPLŐ HATÓANYAGOK HAZAI GYÁRI NEVEI

Amikacin: Amikin, Likacin
Ampicillin/sulbactam: Unasyn
Cefepim: Maxipime
Ceftazidim: Cetazime, Fortum
Ciprofloxacín: Cifloxin, Cifran, Ciloxan, Ciphin, Ciplox, Ciprinol, Ciprobay, Ciprofloxacín 1a Pharma, Ciprofloxacín Pliva, Ciprofloxacín-ratiopharm, Ciprolen, Cipropharm, Cydonin
Gentamicin: Garamycine, Gentamicin, Gentamicin Sandoz, Septopal, Voltamicin
Imipenem: Tienam
Meropenem: Meronem
Piperacillin/tazobactam: Tazocin
Tobramycin: Brulamycin, Tobrex

A szerkesztőség összeállítása. Forrás: www.pharmindex.hu

Anyagok és módszerek

A vizsgálatot a 2004. április 1-jétől november 15-ig terjedő időszakban végeztük 20 mikrobiológiai laboratóriumban (1. táblázat), egységes protokoll szerint.

A laboratóriumokat úgy választottuk meg, hogy az általuk ellátott intézmények az ország egész területét reprezentálják. Olyan kórházi osztályokat vontunk a vizsgálatba, ahol a leggyakrabban kezelnek infekciós eredetű kórképeket (2. táblázat).

Az izolátumok származási helyeül reprezentatív mintatípusokat választottunk; meghatároztuk, hogy a törzseknek csak 20%-a származhat vizeletből (3. táblázat).

1. TÁBLÁZAT

A vizsgálatot végző laboratóriumok és munkatársak

Szent László Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest: dr. Konkoly Thege Marianne, dr. Bán Éva.
Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest: dr. Kristóf Katalin.
Debreceni Egyetem, Orvosi Egészségügyi Centrum, Mikrobiológiai Intézet, Debrecen: dr. Szabó Judit.
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Mikrobiológiai Intézet, Szeged: dr. Nagy Erzsébet.
Kenézy Gyula Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Debrecen: dr. Mályi Katalin.
Pándy Kálmán Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Gyula: dr. Molnár Edit.
Nógrád Megyei ÁNTSZ, Mikrobiológiai Laboratórium, Salgótarján: dr. Csizsár Károly.
Bács-Kiskun Megyei ÁNTSZ, Mikrobiológiai Laboratórium, Kecskemét: dr. Szarka Katalin.
Petz Aladár Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Győr: dr. Knausz Márta.
Fejér Megyei ÁNTSZ, Mikrobiológiai Laboratórium, Székesfehérvár: dr. Szikra Lenke.
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Mikrobiológiai Intézet, Pécs: dr. Mestyán Gyula.
Komárom-Esztergom Megyei ÁNTSZ, Mikrobiológiai Laboratórium, Tatabánya: dr. Groschmid Sándor.
Tolna Megyei Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Szekszárd: dr. Székely Katalin.
Magyar Honvédség, Központi Katonai Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest: dr. Szentandrassy Júlia.
Zala Megyei ÁNTSZ, Mikrobiológiai Laboratórium, Zalaegerszeg: dr. Beke Gizella.
Jósa András Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Nyíregyháza: dr. Vámos Mária.
Vas Megyei ÁNTSZ, Mikrobiológiai Laboratórium, Szombathely: dr. Lakatos Ferenc.
Békés Megyei ÁNTSZ, Mikrobiológiai Laboratórium, Békéscsaba: dr. Szemenyei Márta.
Fővárosi ÁNTSZ, Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest: dr. Lajos Zoltán.
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei ÁNTSZ, Mikrobiológiai Laboratórium, Miskolc: dr. Puskás Erzsébet.

2. TÁBLÁZAT

A minták kórházi osztályok szerinti megoszlása	
Kórházi osztály	Minták száma
Sebészet	879
Intenzív osztály	544
Belgyógyászat	518
Hematológia	71
Fertőzőosztály	69

3. TÁBLÁZAT

A Gram-negatív baktériumok származási helye	
Mintatípus	A minták száma
Mély sebváladék, punktátum	879
Mély légúti minta (köpet, endotrachealis aspirátum, bronchusmosó, BAL)	410
Hemokultúra	378
Vizelet	220
Egyéb	194
BAL (bronchoalveolaris lavage): hörgőmosó folyadék	

A 2004-ben és a korábbi multicentrikus tanulmány során 2000-ben vizsgált Gram-negatív, aerob baktériumok, valamint a szintén Gram-negatív, de anaerob *Bacteroides fragilis* törzsek számát mutatja a 4. táblázat. A vizsgált baktériumok száma nem tükrözi az előfordulási gyakoriságot; a laboratóriumok tervezett számú törzset gyűjtöttek speciesenként.

Egy beteg ugyanazon speciesbe tartozó, megegyező rezisztenciaképet mutató, egymást követő izolátumai nem szerepelhettek a vizsgálatban. Egy beteg különböző speciesekbe tartozó vagy egyazon speciesbe tartozó, de eltérő rezisztenciaképet mutató izolátumai szerepelhettek a vizsgálatban.

A Gram-negatív, aerob baktériumok érzékenységét a meropenemmel párhuzamosan a Gram-negatív elleni legjobb aktivitással rendelkező antibiotikumok iránt vizsgáltuk (5. táblázat). Az *Acinetobacter* törzseknél a vizsgálatot kiegészítettük az ampicillin/sulbactam kombinációval, mivel a sulbactam – ellentétben a többi béta-laktamáz-gátlóval – saját *Acinetobacter*-ellenes hatással rendelkezik (4). A *Pseudomonas aeruginosánál* meghatároztuk a hazánkban nem használatos, a csak Gram-negatívokra ható monobactam (egygyűrűs béta-laktám), az aztreonam iránti érzékenységet is (5). A *B. fragilis* törzsek érzékenységét a carbapenemeken kívül a 6. táblázatban felsorolt antianaerob hatású szerek iránt vizsgáltuk (6).

Az *Enterobacteriaceae* családba tartozó baktériumoknál korongdiffúziós módszert alkalmaztunk. A minimális gátlókoncentrációt (MIC) Etesttel határoztuk meg valamennyi *P. aeruginosa*-izolátumnál, kivéve az aminoglikozidokat és a polymyxint, valamint a *B. fragilis* törzseknél valamennyi antibiotikum esetében. A korongdiffúziós módszerrel meropenem, illetve imipenem iránt mérsékelten érzékenynek vagy rezisz-

4. TÁBLÁZAT

A vizsgált baktériumok fajtája és száma 2000-ben és 2004-ben		
Species	Törzsek száma	
	2000	2004
Gram-negatív aerob baktériumok	2116	2002
<i>Escherichia coli</i>	400	437
<i>Klebsiella</i> species	320	317
<i>Enterobacter</i> species	287	311
<i>Serratia marcescens</i>	90	61
<i>Citrobacter</i> species	94	96
<i>Proteus</i> species (nem <i>P. mirabilis</i>)	147	90
<i>Acinetobacter</i> species (nem <i>A. lwoffii</i>)	318	249
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	460	441
<i>Bacteroides fragilis</i>	82	97
Összesen	2198	2099

tensnek minősülő *Enterobacteriaceae* törzseknél szintén MIC-mérést végeztünk. Az *Escherichia coli* és a *Klebsiella* törzsek kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (extended spectrum beta-lactamase, ESBL) termelését Etest-módszerrel határoztuk meg. Az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatokat az NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard) előírásai szerint végeztük és értékeltük (7).

A korongdiffúziós, valamint a MIC-vizsgálatok eredményeit a centrumokban adatlapokra rögzítették. E jegyzőkönyvek alapján készült el a számítógépes adatbázis, amelynek adatait három szakértő egymástól függetlenül felülvizsgálta. Ellentmondó eredmények észlelésekor ellenőriztük az adatbevitelt, illetve szükség esetén a vizsgálati centrumokban pontosították a jegyzőkönyvben szereplő adatokat. Ezzel az eljárással minimálisra csökkentettük az adatbevitelből származó vagy a jegyzőkönyvek kitöltésénél elkövetett, ellentmondásos eredményekre vezető hibákat.

Eredmények és megbeszélés

A vizsgált 2099 Gram-negatív izolátum döntő többsége sebészeti (42%), intenzív (26%) és belgyógyászati (25%) osztályokról származó mintákból tenyésztett ki. A korábbi felméréshez hasonlóan a leggyakoribb mintatípus a mélyről származó sebváladék, punktátum volt; növekedett a hemokultúrából származó törzsek aránya.

Az 5. táblázatban összehasonlítottuk a Gram-negatív, aerob baktériumok érzékenységét a meropenem és a komparátornak tekinthető antibiotikumok iránt a két vizsgálati periódusban (2000. és 2004.). A 6. táblázat a *B. fragilisre* vonatkozó eredményeket foglalja össze. A 7. táblázatban a MYSTIC tanulmány 2004. évi adataival vetettük össze a jelen vizsgálat eredményeit.

A meropenem és az imipenem az *Enterobacteriaceae* családba tartozó baktériumok, és az *Acinetobacter* törzsek esetében egyaránt megőrizték a csaknem 100%-os hatékonyságukat. Csupán az *Enterobacter*, a *Proteus* és az *Acinetobacter* törzsek között fordult elő egy-egy carbapenemrezisztens vagy mérsékelten érzékeny izo-

5. TÁBLÁZAT

A meropenem és a komparátor antibiotikumok hatékonysága a Gram-negatív baktériumokra 2000-ben és 2004-ben (%)

Antibiotikum	Species															
	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella</i> spp.		<i>Enterobacter</i> spp.		<i>S. marces-</i> <i>cens</i>		<i>Citrobacter</i> spp.		<i>Proteus</i> spp.		<i>Acineto-</i> <i>bacter</i> spp.		<i>P. aerugi-</i> <i>nosa</i>	
	2000	2004	2000	2004	2000	2004	2000	2004	2000	2004	2000	2004	2000	2004	2000	2004
Meropenem																
E	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99	100	98	100	83	76
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	5
R	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1(1	0	1	0(1	14	19
	törzs)															
Imipenem																
E	100	100	100	100	100	99	100	100	100	100	99	99	99	100	82	67
M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
R	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	16	31
	törzs)															
Cefepim																
E	99	95	94	92	97	82	98	98	99	90	99	96	54	31	81	69
M	1	2	4	2	0	5	0	0	1	3	0	0	13	24	8	7
R	0	3	2	6	3	13	2	2	0	7	1	4	33	45	11	24
Ceftazidim																
E	99	95	92	91	66	61	96	96	87	74	96	89	35	15	80	78
M	1	1	0	0	2	1	1	2	0	1	1	2	11	14	5	9
R	0	4	8	9	32	37	3	2	13	25	3	9	54	71	15	13
Piper/tazo																
E	98	88	92	90	85	67	97	88	94	78	98	96	62	35	86	83
M	1	7	2	3	6	8	1	2	3	7	1	0	17	20	5	0
R	1	5	6	7	9	25	2	10	3	15	1	4	21	45	9	17
Gentamicin																
E	97	89	90	88	88	88	87	90	90	92	94	91	41	28	65	57
M	0	3	2	3	1	3	4	2	0	0	1	0	3	4	9	8
R	3	8	8	9	11	9	9	8	10	8	5	9	56	68	26	35
Tobramycin																
E	97	89	90	87	85	88	70	73	93	91	95	96	70	80	75	65
M	2	3	3	3	2	3	17	11	0	2	1	0	3	7	2	2
R	1	8	7	10	13	9	13	16	7	7	4	4	27	13	23	33
Amikacin																
E	99	96	95	95	95	95	100	95	98	94	100	99	68	81	88	79
M	1	3	2	2	2	2	0	3	2	1	0	0	3	4	4	4
R	0	1	3	3	3	3	0	2	0	5	0	1	29	15	8	11
Ciprofloxacin																
E	95	85	93	91	87	89	93	91	95	90	92	83	30	16	76	68
M	4	1	2	1	1	1	3	7	0	3	2	1	1	2	2	3
R	1	14	5	8	12	10	3	2	5	7	6	16	69	82	22	29
Aztreonam																
E	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	84
M	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	8
R	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	8
Ampicillin/sulb																
E	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	83	–	–
M	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	–	–
R	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	15	–	–

E: érzékeny, M: mérsékelten érzékeny, R: rezisztens, Piper/tazo: piperacillin/tazobactam, sulb: sulbactam

látum. Azonban a carbapenemrezisztens izolátumok felbukkanása e speciesekben felhívja a figyelmet arra, hogy – hasonlóan más országokhoz – hazánkban is várható az ilyen törzsek elterjedése, elsősorban az acinetobacterek között. A MYSTIC adatbázis (3) sze-

rint 2004-ben az *Acinetobacter* törzseknek csupán háromnegyede volt carbapenemérzékeny (7. táblázat). Meropenem- és imipenemrezisztencia már 2000-ben is igen gyakran előfordult a *P. aeruginosa* törzsek körében, a meropenem és az imipenem hatékonysága kö-

zötti különbség azonban nem volt szignifikáns. A két vizsgálati periódus között eltelt idő alatt mind a meropenem, mind az imipenem hatékonysága – de különösen az imipenemé – jelentősen csökkent (76% vs. 67%). A meropenem iránt érzékeny *P. aeruginosa*-izolátumok száma tehát 11%-kal volt több, mint az imipenemérzékenyeké; a különbség szignifikáns ($p < 0,001$). Hasonló különbséget mutatnak a MYSTIC tanulmány adatai is. A meropenem azért maradhatott hatékonyabb a *P. aeruginosával* szemben, mert a meropenemrezisztencia kialakulásához ennél a speciesnél két mutációs lépés szükséges: az effluxpumpa túlműködése és a sejtbe jutást biztosító porinszatorna (OprD) elvesztése; az imipenemrezisztencia az OprD elvesztésével egyetlen lépésben kialakul (8, 9).

A többi vizsgált antibiotikumnál szinte valamennyi Gram-negatív baktérium-antibiotikum pár esetében az érzékeny törzsek arányának jelentős csökkenése tapasztalható. Egyetlen olyan Gram-negatív hatékonyágú antibakteriális szer sincsen, amelyre a vizsgált, leggyakrabban előforduló valamennyi species 90%-ban érzékeny. A rezisztens törzsek elterjedésének – egy viszonylag rövid, négyéves időintervallumon belüli – ilyen mértékű növekedése arra figyelmeztet, hogy a közeljövőben a rezisztenciahelyzet további gyors romlásával kell számolni.

A cefalosporinok közül a Gram-negatívok elleni két leghatékonyabb szer, a harmadik generációs ceftazidim és a negyedik generációs cefepim hatékonyságát vizsgáltuk.

A 8. táblázat mutatja az ESBL-termelő *E. coli* és *Klebsiella* törzsek előfordulási gyakoriságát országosan, kórházi osztálytípusok szerinti bontásban, valamint egy korábbi MYSTIC felmérés szerint Európában (10).

Magyarországon még 2004-ben is jóval kevesebb volt az ESBL-termelő törzsek aránya, mint Európa más országaiban egy korábbi időszakban. Azonban 2005-ben már hazánkban is tapasztalhattuk gyakoribb előfordulásukat, az általuk okozott infekciók halmozódását (11). Az irodalmi adatokhoz hasonlóan nálunk is megfigyelhető a kórházi osztályok szerinti különbség: a legtöbb ESBL-termelő izolátum az intenzív osztályokon fordult elő. Az ESBL-termelő *E. coli* és *Klebsiella* törzsek által okozott infekciókban csak a carbapenemek választhatók biztonságosan. A ceftazidimre az ilyen tulajdonságú törzsek rezisztensek, a cefepim csak in vitro tekinthető hatékonynak.

Az *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, egyes nem mirabilis *Proteus* törzsek esetében a ceftazidimrel és a többi harmadik generációs cefalosporinnal szembeni rezisztencia egyik leggyakoribb oka az AmpC elnevezésű cefalosporináz túltermelése (12). A cefepim – fizikokémiai tulajdonságai következtében – ellenálló ezzel az enzimmal szemben, ezért – mind a hazai, mind a MYSTIC adatok szerint – hatékonyabb az említett speciesekbe tartozó izolátumokkal szemben. A cefepimérzékeny törzsek aránya jelentősen csökkent az *Enterobacter*, *Acinetobacter* törzsek és a *P. aeruginosa* esetében, míg a *Serratia*, *Citrobacter* és *Proteus* törzsek

6. TÁBLÁZAT

Az egyes antibiotikumok hatékonysága a *Bacteroides fragilis*re

Antibiotikum	2000 (n=82)	2004 (n=97)	Koeth (6) (1999–2000) (n=293)
Meropenem	100	100	nem vizsgált
Imipenem	100	100	98,3
Amoxi/clav	nem vizsgált	99	94,6
Pip/tazo	94	100	nem vizsgált
Metronidazol	100	100	99,7
Clindamycin	84	79	79,5

Amoxi/clav: amoxicillin/clavulansav, Pip/tazo: piperacillin/tazobactam

között nem változott lényegesen. A ceftazidim főként az *Enterobacter*, a *Citrobacter*, a *Proteus* és az *Acinetobacter* törzsek esetében veszített hatékonyságából. A nemzetközi adatokhoz viszonyítva a cefepim és a ceftazidim Magyarországon az ESBL-termelő izolátumok kisebb száma miatt hatékonyabb az *E. coli* és a *Klebsiella* törzsekre. Ugyancsak több az irántuk érzékeny *P. aeruginosa* törzs nálunk, mint más országokban, szemben az *Enterobacter*, *Citrobacter* és *Acinetobacter* törzsekkel, amelyeknél fordított a helyzet.

A piperacillin/tazobactam hatékonysága az *E. coli* és a *Klebsiella* törzsekre – a harmadik és negyedik generációs cefalosporinokhoz hasonlóan – elsősorban az ESBL-termelő képesség függvénye (8. táblázat), függetlenül az in vitro érzékenységi vizsgálat eredményétől. Valamennyi Gram-negatív species esetében csökkent a piperacillin/tazobactam érzékeny törzsek aránya, azonban in vitro még mindig a leghatékonyabb az összes vizsgált szer közül a *P. aeruginosával* szemben (83%). Ez az arány jobb, mint a MYSTIC adatai.

Nem tendenciózus a Gram-negatív baktériumok érzékenységének változása – valószínűleg a rezisztenciáért felelős mechanizmusok egyre bonyolultabbá válásának következményeként – az aminoglikozidok iránt (13). Jelentősen csökkent a gentamicin és a tobramycin iránt érzékeny *E. coli* és *Klebsiella* species törzsek aránya; ugyancsak nagymértékű csökkenés figyelhető meg a *P. aeruginosa* törzsek érzékenységében valamennyi aminoglikozid esetében. Meglepő, hogy az *Acinetobacter* törzsek között növekedett a tobramycin- és az amikacinérzékeny izolátumok száma, viszont csökkent a gentamicinérzékenyeké. A többi species esetében nincsen lényeges változás. Az aminoglikozidok hatékonysága szinte valamennyi speciesnél jobb a hazai, mint a MYSTIC adatok szerint.

A ciprofloxacin az *E. coli*, a *Proteus*, az *Acinetobacter* törzsek és a *P. aeruginosa* esetében bizonyult kevésbé hatékonynak 2004-ben, mint 2000-ben. A MYSTIC tanulmányban találtakhoz képest azonban Magyarországon az *Acinetobacter* törzsek kivételével valamennyi vizsgált Gram-negatív species nagyobb százalékban érzékeny ciprofloxacin iránt.

Az aztreonamot és a polymyxint csak a *P. aeruginosa* esetében vizsgáltuk, mivel a Magyarországon nem használt monobactam és a régi-új polymyxin alternatív

7. TÁBLÁZAT

A meropenem és a komparátor antibiotikumok hatékonysága a Gram-negatív baktériumokra a MYSTIC (2004) és a hazai (MO) vizsgálat (2004) adatai szerint (%)

Antibiotikum	Species															
	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella</i> spp.		<i>Entero-</i> <i>bacter</i> spp.		<i>S. marces-</i> <i>cens</i>		<i>Citrobac-</i> <i>ter</i> spp.		<i>Proteus</i> spp.		<i>Acinetobac-</i> <i>ter</i> spp.		<i>P. aerugi-</i> <i>nosa</i>	
	MYSTIC	MO	MYSTIC	MO	MYSTIC	MO	MYSTIC	MO	MYSTIC	MO	MYSTIC	MO	MYSTIC	MO	MYSTIC	MO
Meropenem																
E	99,9	100	99,3	100	99,3	100	99,5	100	100	100	99,81	100	74,71	100	73,88	76
M	0,04	0	0,3	0	0,2	0	0	0	0	0	0	0	6,06	0	5,06	5
R	0,08	0	0,4	0	0,5	0(1	0,5	0	0	0	0,19	0	19,22	0(1	21,06	19
	törzs)															
Imipenem																
E	99,5	100	98,9	100	98,54	100	98,2	100	99,48	100	97,94	99	75,17	100	68,74	67
M	0,08	0	0,3	0	0,82	0(1	0,9	0	0,26	0	1,31	0	3,32	0	6,23	2
	törzs)															
R	0,4	0	0,7	0	0,64	0(1	0,9	0	0,26	0	0,75	1(1	21,51	0	25,03	31
	törzs)															
Cefepim																
E	90	95	83	92	93	82	91	98	98	90	90	96	36	31	61	69
M	2	2	5	2	1	5	1	0	1	3	4	0	12	24	11	7
R	8	3	12	6	6	13	8	2	1	7	6	4	52	45	28	24
Ceftazidim																
E	90	95	81	91	66	61	87	96	83	74	96	89	40	15	69	78
M	2	1	4	0	3	1	3	2	1	1	1	2	8	14	5	9
R	8	4	15	9	31	37	10	2	16	25	3	9	52	71	26	13
Piper/tazo																
E	91	88	75	90	70	67	83	88	87	78	98	96	42	35	74	83
M	4	7	7	3	14	8	9	2	7	7	1	0	12	20	0	0
R	5	5	18	7	16	25	8	10	6	15	1	4	46	45	26	17
Gentamicin																
E	86	89	78	88	84	88	82	90	90	92	82	91	57	28	68	57
M	2	3	2	3	2	3	3	2	1	0	4	0	5	4	4	8
R	12	8	20	9	14	9	15	8	9	8	16	9	38	68	28	35
Tobramycin																
E	84	89	77	87	79	88	75	73	90	91	87	96	64	80	73	65
M	0	3	0	3	0	3	0	11	0	2	0	0	0	7	0	2
R	16	8	23	10	21	9	25	16	10	7	13	4	36	13	27	33
Amikacin																
E	97	96	79	95	85	95	90	95	97	94	97	99	63	81	74	79
M	1	3	5	2	5	2	4	3	2	1	0	0	1	4	4	4
R	2	1	16	3	10	3	6	2	1	5	3	1	36	15	22	11
Ciprofloxacín																
E	73	85	79	91	81	89	83	91	89	90	85	83	42	16	64	68
M	1	1	4	1	4	1	6	7	2	3	5	1	2	2	5	3
R	26	14	17	8	15	10	11	2	9	7	10	16	56	82	31	29

E: érzékeny, M: mérsékelten érzékeny, R: rezisztens, Piper/tazo: piperacillin/tazobactam

vát vagy éppen utolsó lehetőséget jelenthetnek a multirezisztens törzsek által okozott infekciók kezelésében (14, 15). Világszerte és Magyarországon is megjelentek a számos antipseudomonas szerrel szemben rezisztens, s a közelmúltban a pánrezisztens *P. aeruginosa* törzsek is, izolálásuk egyre gyakoribb. A 2004-ben vizsgált 441 *P. aeruginosa* törzs közül három (0,7%) volt csak egyetlen antibiotikum, a polymyxin iránt érzékeny, négy törzs (0,9%) csak polymyxin- és amikacinérzékeny, három törzs (0,7%) csak a polymyxin, az amikacin és a piperacillin/tazobactam iránt

érzékeny. A legrezisztensebb törzsek közül négy hemokultúrából, kettő mély sebváladékból, egy mély légúti mintából, három vizeletből tenyésztett ki, tehát a pánrezisztens törzsekkel nemcsak kolonizáló, hanem infektív ágensként is számolni kell. A *P. aeruginosa* polymyxinérzékenységet nem tüntettük fel az 5. táblázatban, mert valamennyi törzs érzékeny volt. Az aztreonam – a piperacillin/tazobactam kombinációhoz hasonlóan – in vitro nagy százalékban (84%) volt hatékony a *Pseudomonas* törzsekre, azonban a pánrezisztens törzsek nem érzékenyek iránta.

8. TÁBLÁZAT

Az ESBL-termelő *E. coli* és *Klebsiella*-izolátumok előfordulási gyakorisága

Izolátum	Összesen	Belgyógyászat	Sebészet	Intenzív osztály	MYSTIC, 1997–2000, Európa
<i>E. coli</i>	4,1%	7% (n=131)	1% (n=176)	10% (n=71)	14,4%
<i>Klebsiella</i> spp.	8,5%	7% (n=81)	3% (n=117)	16% (n=99)	32,8%

ESBL: kiterjedt spektrumú béta-laktamáz

9. TÁBLÁZAT

Az egyes antibiotikumok hatékonysága a *P. aeruginosa*-val szemben, a kórházi osztályokról való származás szerint (az érzékenység százalékban kifejezve)

Antibiotikum	Belgyógyászat		Sebészet		Intenzív osztály	
	Hazai (n=93)	MYSTIC	Hazai (n=170)	MYSTIC	Hazai (n=143)	MYSTIC
Meropenem	81	78	86	67	60	74
Imipenem	77	70	82	63	43	69
Pip/tazo	78	79	88	67	81	74
Ceftazidim	76	73	88	58	73	70
Cefepim	65	53	84	49	59	65
Amikacin	72	55	81	52	78	79
Ciprofloxacín	63	63	78	58	62	65

Pip/tazo: piperacillin/tazobactam

10. TÁBLÁZAT

Az egyes antibiotikumok hatékonysága az *Acinetobacter* törzsekre, kórházi osztályok szerint (az érzékenység százalékban kifejezve)

Antibiotikum	Belgyógyászat		Sebészet		Intenzív osztály	
	Hazai (n=58)	MYSTIC	Hazai (n=92)	MYSTIC	Hazai (n=89)	MYSTIC
Meropenem	98	71	100	71	100	75
Imipenem	100	70	100	67	100	76
Pip/tazo	33	45	39	35	30	43
Ceftazidim	19	43	20	29	6	42
Cefepim	33	32	34	19	22	40
Amikacin	74	kevés törzs	87	12	78	64
Ciprofloxacín	16	37	23	32	4	43

Pip/tazo: piperacillin/tazobactam

Az ampicillin/sulbactam hatékonyságát csak az *Acinetobacter* törzsek esetében vizsgáltuk, mivel az általuk okozott infekciók kezelésére a meropenemen és az imipenemen kívül – a szóba jövő antibiotikumokkal szembeni nagyarányú rezisztencia miatt – csak kevés terápiás lehetőség kínálkozik. In vitro az ampicillin/sulbactam iránt a törzsek 83%-a érzékeny volt. A multirezisztens *Acinetobacter* törzsek által okozott súlyos infekciók kezelésében alternatívát jelenthet az ampicillin/sulbactam, csakúgy, mint a polymyxin- és a tetracyclinszármazékok, azonban még hiányoznak az in vivo hatékonyságukra vonatkozó prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatok (16).

A Gram-negatív baktériumok ellen leghatékonyabb antibiotikumokkal szemben rezisztens törzsek aránya a vártnak megfelelően a *P. aeruginosa*, az *Acinetobacter* genus és az *Enterobacter* genus izolátumok között volt a legnagyobb. Ezeknél a specioseknél elemeztük a rezisztens törzsek előfordulási gyakoriságát, a minták döntő többségét küldő belgyógyászati, sebészeti és in-

tenzív osztályokon. Mivel a MYSTIC adatbázis lehetővé teszi a nemzetközi adatok különféle szempontok szerinti válogatását, a hazai adatok mellett feltüntettük a MYSTIC azokra az antibiotikumokra vonatkozó adatait is, amelyek az adatbázisban a kórházi osztályok szerint rendelkezésre álltak (9–11. táblázat).

A *P. aeruginosa* törzsek hazai érzékenységi adatai a sebészeti osztályokon a legkedvezőbbek, valamennyi vizsgált antibiotikum esetében >80%-uk érzékeny; a helyzet az intenzív osztályokon a legkedvezőtlenebb: a piperacillin/tazobactam kivételével az izolátumok érzékenysége 80% alatt maradt. A MYSTIC adatai éppen fordított képet tükröznek: a rezisztenciahelyzet a sebészeti osztályokról származó törzsek között a legrosszabb (9. táblázat).

Az *Acinetobacter* törzsek érzékenységét vizsgálva megállapítható, hogy a hazai és a nemzetközi adatok osztályok szerinti bontásban ugyanazt a képet mutatják, mint a *P. aeruginosa* esetében. Megdöbbentő, hogy a hazai intenzív osztályokon az *Acinetobacter* törzsek-

11. TÁBLÁZAT

Az egyes antibiotikumok hatékonysága az *Enterobacter* törzsekre, kórházi osztályok szerint (az érzékenység százalékban kifejezve)

Antibiotikum	Belgyógyászat		Sebészet		Intenzív osztály	
	Hazai (n=81)	MYSTIC	Hazai (n=122)	MYSTIC	Hazai (n=89)	MYSTIC
Meropenem	100	99	100	99	99	83
Imipenem	100	99	99	99	99	80
Pip/tazo	64	37	70	60	72	41
Ceftazidim	62	66	65	56	69	37
Cefepim	78	88	83	72	94	43
Amikacin	98	93	93	63	88	44
Ciprofloxacín	89	80	88	81	82	38

Pip/tazo: piperacillin/tazobactam

nek csak 6%-a érzékeny ceftazidimre és 4%-a ciprofloxacínra. A MYSTIC adatai közül a legmeglepőbb, hogy a sebészeti osztályokról származó törzseknek csak 12%-a érzékeny amikacinra (10. táblázat).

A különféle hazai osztályokról származó *Enterobacter* törzsek érzékenységében nincsenek kirívó különbségek, ugyanakkor a MYSTIC intenzív osztályokra vonatkozó adatai nagyon kedvezőtlenek: a törzsek mintegy 20%-a carbapenemrezisztens, és több mint a felük a többi vizsgált szerre is rezisztens (11. táblázat).

Az aerob baktériumokhoz hasonlóan az anaerob baktériumok között is tapasztalható a rezisztencia megjelenése az utóbbi években. Mivel az anaerob baktériumok érzékenységét nem vizsgálják rutinszerűen, csak a steril testtájokról (vér, liquor stb.) származó izolátumok esetében, időről időre felméréseket kell végezni, hogy képet kapjunk a jobbára empirikusan alkalmazott antianaerob aktivitású antibiotikumok hatékonyságáról. Klinikai jelentőségét, valamint antibiotikum-rezisztenciáját tekintve az egyik legfontosabb Gram-negatív anaerob species a *Bacteroides fragilis*

(17). A jelen vizsgálatban közel 100 törzsre vonatkozóan nyertünk adatokat, ezeket összehasonlítottuk az előző vizsgálat, valamint egy multicentrikus európai és amerikai felmérés adataival (6) (6. táblázat).

A carbapenemek, a piperacillin/tazobactam és a metronidazol 100%-ban hatékonyak bizonyultak, bár korábbi hazai vizsgálatok szerint már Magyarországon is előfordultak carbapenem- és metronidazolrezisztens bacteroidesek (17), hasonlóan az európai és az amerikai centrumokhoz. Előfordul ugyan amoxicillin/clavulansav elleni rezisztencia, de egyelőre még nem gyakori. A clindamycinnel szemben rezisztens törzsek aránya azonban növekedett, a helyzet hasonlóan alakul, mint más országokban.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket és elismerésüket fejezik ki az AstraZeneca munkatársainak, elsősorban Farkas Andreának a Magyar Kemoterápiás Társaság kezdeményezésére indított vizsgálat szervezésében, feltételeinek biztosításában, és az adatok feldolgozásában nyújtott hatékony, alkotó munkájukért.

IRODALOM

- Jones NJ. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2001). *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:121-34.
- Konkoly Thege M, Ludwig E, et al. A meropenem és komparatorai in vitro hatékonysága – in vitro vonatkozások. *LAM* 2002;12(5):S2-S8.
- MYSTIC Database. www.mystic-data.org
- Rodríguez-Hernandez MJ, Cuberos L, Pichardo C, Caballero FJ, Moreno I, Jiménez-Mejías ME, et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:479-82.
- Sykes RB, Bonner DP, Bush, K, Georgopapadakou NH. Azthreonam (SQ 26,776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:85-92.
- Koeth LM, Good CE, Appelbaum PC, Goldstein EJC, Rodloff AC, Claros M, et al. Surveillance of susceptibility patterns in 1297 European and US anaerobic and capnophilic isolates to co-amoxiclav and five other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1039-44.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 12th informational supplement M100-S12. Wayne, PA: NCCLS; 2002.
- Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:247-50.
- Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Inf Dis* 2002;34:634-40.
- Jones RN, Pfaller MA, The MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended spectrum β -lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:708-12.
- Tóth Á, Damjanova I. CTX-M-típusú széles spektrumú β -laktamáz (ESBL) termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsek előfordulása Magyarországon. *Mikrobiológiai Közlevél* 2005;5:14-7.
- Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Wiedemann B. Inducible β -lactamase-mediated resistance to third generation cephalosporins. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(Suppl1):S7-S20.
- Konkoly Thege M. Az aminoglikozid-rezisztencia mechanizmusa. In: Czirák É. (ed.). Klinikai és járványügyi bakteriológia. Kézikönyv. Budapest: Melania Kft.; 1999.
- Walton MA, Villarreal C, Herndon DN, Heggors JP. The use of aztreonam as an alternative therapy for multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Burns* 1997;23:225-7.
- Konkoly Thege M. Hiperrezisztens *P. aeruginosa*: a postantibiotikum éra előhírnöke. *Infekt Klin Mikrobiol* 2003;10:89-91.
- Jain R. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. 2004; www.theannals.com
- Nagy E, Soki J, Urban E, Szoke I, Fodor E, Edwards R. Occurrence of metronidazole and imipenem resistance among *Bacteroides fragilis* group isolates in Hungary. *Acta Biol Hung* 2001;52:271-80.