

# A klinikailag fontos humán patogén anaerob *Bacteroides* fajok és antibiotikumérzékenységi szintjeik Közép- és Délkelet-Európában

Sóki József<sup>1</sup> és Székely Edit<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged

<sup>2</sup> Maros Megyei Sürgősségi Kórház, Marosvásárhely

<sup>3</sup> Marosvásárhelyi Orvosi- és Gyógyszerészeti Egyetem, Orvostudományi Kar, Mikrobiológiai Tanszék, Marosvásárhely

## AUTHOR AFFILIATION

University of Szeged, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Microbiology

## CORRESPONDING AUTHOR

**Dr. Sóki József**

Institute of Clinical Microbiology

Semmelweis u. 6 szám

6725 Szeged, Magyarország

Email: soki.jozsef@med.u-szeged.hu

## ARTICLE HISTORY

Received: 29 June, 2017

Accepted: 10 May, 2018

DOI: 10.2478/orvtudert-2018-0003

## The clinically important anaerobic, human pathogenic *Bacteroides* species and their antibiotic resistance levels in Central and Southeast Europe

### ABSTRACT

The *Bacteroides* and *Parabacteroides* species are important obligate anaerobic bacteria that are significant constituents of normal flora (microbiota), and opportunistic pathogens with special biological background. They are highly resistant to antibiotics and monitoring their resistance levels is important for their empiric therapy. Several antibiotic resistance studies were conducted in the USA and Europe and we have data for the region involved in this study showing comparable trends. Multidrug-resistant strains are emerging among *Bacteroides* too, where the proper antibiotic tests and treatments may be life-saving.

**Keywords:** detection of antibiotic resistance, antibiotic resistance levels, antibiotic resistance mechanisms, *Bacteroides*, *Parabacteroides*

### KIVONAT

A *Bacteroides* és *Parabacteroides* fajok fontos szigorúan anaerob baktériumok, amelyek jelentős normálmikrobióta-alkotók és opportunistá patogének, speciális biológiai háttérrel. Antibiotikumokra igen rezisztensek, és antibiotikumrezisztenciájuk követése fontos az empirikus terápiájuk szempontjából. Számos ilyen európai és egyesült államokbeli felmérés történt, és rendelkezünk a régió megfelelő adataival is, amelyek hasonló trendeket mutatnak. A bacteroideseknél is megjelenőben vannak a multidrogrezisztens törzsek, amelyeknél az antibiotikumérzékenységi vizsgálat életmentő lehet.

**Kulcsszavak:** antibiotikum-rezisztencia detektálása, antibiotikum-rezisztencia-mechanizmusok, antibiotikum-rezisztencia-szintek, *Bacteroides*, *Parabacteroides*

Anaerob fertőzések csökkent oxigenizációs körülmények között fordulhatnak elő, fakultatív anaerob, „strict” anaerob vagy mindkét típusú fajok együttes szaporodása esetén. Az ilyen fertőzések viszonylag ritkák, de annál nagyobb mortalitással és morbiditással járhatnak. Előfordulásukhoz azonban nemcsak a fertőző ágensek jelenléte szükséges, hanem a gazdaszervezetek csökkent védekezőképessége is, ami pl. keringési rendellenességek, immunszuppresszió, egyéb fertőző vagy más etiológiájú betegségek hatását jelentheti. Ma a humán anaerob

fertőzések inkább endogén eredetűek, és a bélflórában nagyszámban szereplő *Bacteroides* (és a régebben ide sorolt *Parabacteroides*) fajok adják az esetek mintegy 50-60%-át, amelyek enyhébb vagy súlyos hasmenés, intraabdominalis és kismedencei tályogok, alsó légúti, endocardialis és egyéb lágy szöveti fertőzések, valamint sepsis lehetnek. Egyébként a bacteroidesek fontos tagjai a normál mikrobiótának, egészséges körülmények között fontos élettani hatásai vannak a táplálkozásban, mint az emésztetlen tápanyagok tovább bontása, felszívhatóvá tétele, az epesavak lebontása, vitaminok termelése, az immunrendszer érése, mint a Peyer-plakkok és intestinalis immunitás indukálása, illetve a tápcsatorna más szervrendszerekre való közvetett kihatásában. Mennyiségük a bélflórában számszerűen is jelentős. A modern metagenomikai vizsgálatok a *Bacteroidetes* és *Firmicutes* fajok intestinalis flórában való dominanciáját erősítette meg [1, 2].

Legpatogénebb fajuk, a legtöbb virulenciafaktorral rendelkező *B. fragilis* a *Bacteroides* fertőzések csaknem 60-80%-át adja, míg a bélflórában csak 0,5% körüli az aránya. Klinikai diagnosztikájuk az anaerob körülményeket igénylő tenyésztés miatt igen munka- és eszközigényes, és a hosszabb növekedési periódusok esetlegesen késői leletkiadáshoz vezethetnek. Terápiájukban fontos tényező a helyes antibiotikus kezelés. Ezért fontos feladat az antibiotikumrezisztencia-szintjeik helyi és időfüggő követése empirikus terápiai guideline-ok kiadásához. Így az Egyesült Államokban és Európában számos felmérés detektálta a fontos terápiás jelentőséggel rendelkező antibiotikumok rezisztenciaszintjeit, és számos országban végeztek saját felméréseket. Ilyen és hasonló tanulmányokból tudjuk, hogy a *Bacteroides* fajok rendelkeznek a legmagasabb rezisztenciaszintekkel és a legtöbb antibiotikumrezisztencia-mechanizmussal az összes anaerob kórokozó faj közül [2, 3].

A *B. fragilis* az anaerob fajok típusorganizmusának is tekintik, és anaerob anyagcseréjük mellett más sajátos biológiai vonásuk van. Így egy külön törzset (*Bacteroidetes*) alkotják más egyéb rokon fajokkal (*Porphyromonas*, *Prevotella*, *Flavobacterium*, *Cytophaga*) az Eubacteriumoknak. Így genetikájuk is sajátos. Promotereik eltérőek a többi eubacterialis fajétól, inszerciók szekvencia (IS) elemeiknek fontos szerep jut az antibiotikumrezisztencia-génjeik kifejeződésében [4]. Nagy számban hordoznak kis molekulatömegű plazmidokat, amelyeknek a bacteroidesek életében betöltött szerepe nem teljesen tisztázott, így „rejtett”, „cryptic” plazmidoknak is tekinthetjük őket [5, 6].

## Az antibiotikumrezisztencia fenotípusainak kimutatására alkalmazható módszerek az anaerob patogének esetén

Az anaerob patogének antibiotikumérzékenységi vizsgálataira ugyanúgy alkalmazhatóak ugyanazok a fenotípusos tesztek (korongdiffúzió, agarhígítás, leves makro- és mikrohígítás és gradienstesztek), amelyeket az aerob baktériumok esetén alkalmazunk, azzal a kitételrel, hogy az inkubáció anaerob körülmények között történjen, illetve az inkubációs idő 48 óra legyen [7]. Az anaerob baktériumok rutin diagnosztikáját az 1960-70-es évektől végzik az Egyesült Államokban. Az ekkor elvégzett számos antibiotikumrezisztencia-felmérés azonban azt mutatta, hogy korongdiffúziós módszer nem megbízható a körükben, főleg a lassú növekedésük miatt. A rezisztencia kategorizációjára – minimális inhibitorikus koncentráció (MIC) határértékek – az amerikai (NCCLS és később CLSI – [8]) és számos európai szakmai testület adott, és azóta is ad értékeket. Ma az EU országában az EUCAST-szabványok váltak mérvadóvá. Meg kell jegyezni, hogy újabb vizsgálatok a gyorsan növekvő anaerobok (*Bacteroides* fajok és *Clostridioides difficile*) esetén is alkalmazhatónak találták a korongdiffúziót [9]. Itt azt is meg kell említenünk, hogy a kórokozó egyedi antibiogramjának felvételéhez az egyedi mérést alkalmazó gradiens, Eteszt-módszer jól alkalmazható. Ilyen antibiotikumrezisztencia-tesztet súlyos fertőzések esetén, pl. sepsis, ajánlott kivitelezni a sikeres célzott terápia érdekében. Az anaerob kórokozók antibiotikumrezisztenciáját sokszor azonban empirikusan végezzük, amikor is a patogének, pl. bacteroidesek, az adott helyen és időben tapasztalt antibiotikumrezisztencia-szintjeinek megfelelően választjuk ki az alkalmazandó antibiotikumot. Anaerob baktériumok esetén a legszélesebb körben alkalmazott rezisztenciaszint-felmérő módszer az agarhígítás, amely nagyszámú antibiotikum és alkalmasan szelektált klinikai törzs együttes antibiotikumérzékenységi vizsgálatára alkalmas, és eredményül az adott időben és helyen érvényes rezisztenciaszinteket adja. E módszerrel követték nyomon hosszú évek folyamán az Egyesült Államokban és Európában a patogén *Bacteroides* fajok antibiotikumrezisztencia-szintjeit is (ld. részletesebben a következő fejezetben). Ezek alapján elmondható, hogy a széles spektrumú karbapenemek, antianaerob

5-nitroimidazolok és az új tigecklin a leghatékonyabban alkalmazható szerek a *Bacteroides* fertőzések esetén is.

A *Bacteroides* fajok antibiotikumrezisztencia-mechanizmusait tekintve számos gént és azokat hordozó genetikai elemet leírtak már körükben. Ezek összefoglalását főbb tulajdonságaikkal megadva az **1. táblázatban** tüntettük fel. (Az olvasó bővebb információkhoz juthat a következő forrásokból is: [1, 4, 6].)

Egy kórokozó antibiotikum-rezisztenciájának kimutatásához a még oly alkalmas korongdiffúziós vagy Eteszt-módszerek mellett a gyorsdiagnosztikai eljárásokat is meg kell említenünk, mivel a tenyésztéses eljárásoknál hamarabb adnak eredményt. Itt a karbapenemek esetén speciálisan alkalmazható mátrixsegített lézer ionizációs/deszorpciós repülési-idő-tömegspektrometria (Matrix-Assisted Laser Ionisation/Desorption Time of Flight, MALDI-TOF) említendő [10]. Ez a módszer egy olyan tömegspektrometriás eljárás, amelyben főleg gyakori és kis molekulatömegű protein (főleg riboszomális proteinek) profil alapján lehet jellemezni a baktériumtörzseket. Fő mikrobiológiai alkalmazása a fajmeghatározás, de fajon belüli tipizálásra is alkalmas. A bacteroidesek, ezen belül a *B. fragilis* karbapenemrezisztenciájának kimutatását kétféleképpen végezhetjük e módszer segítségével. Az elsőben azt használjuk ki, hogy a *B. fragilis* populáció két genetikailag és fenotípusosan meghatározott alcsoportra oszlik (Divízió I és II), amelyekben a DNS-DNS homológia szintek és a konstitutív gének szekvenciái is eltérnek, és bizonyos gének előfordulása más és más. Így a Divízió I a cefalosporinázt kódoló *cepA* gént, míg a Divízió II a karbapenemázt kódoló *cfiA* gént hordozza kizárólagosan. A genetikai különbség megmutatkozik a MALDI-TOF-MS-profilokban is, és így MALDI-TOF-tipizálással a karbapenemázt termelő Divízió II-es törzseket is felismerhetjük [11]. A másik módszer ese-

tén a karbapenemmolekulák tömegspektrumát vizsgáljuk karbapenemmel elegyített *Bacteroides* szuszpenzióban, és ha az intakt karbapenem tömegspekrometriás csúcsának eltűnésével egy vízmolekulányival magasabb csúcs is megjelenik a karbapenem hidrolízisére, inaktivációjára következtethetünk [12].

## A bacteroidesek legjobban ismert rezisztencia viszonyai: Amerikai Egyesült Államok és Európa

Az anaerob baktériumok, köztük a bacteroidesek esetén az Egyesült Államokban az utóbbi 30 évben szinte 3-4 évenként publikálásra kerültek az egész országra érvényes antibiotikumérzékenységi szintek [13-15]. Az európai integrációval párhuzamosan három nagyösszeurópai antibiotikumrezisztencia-felmérés történt [16-18]. Ezekben jól követhetőek voltak főleg az antibiotikumfelhasználás okozta, antibiotikum-rezisztencia-szintekben bekövetkezett emelkedések, amelyek más egyedi országokban is többé-kevésbé érvényesek voltak, pl. Kanada [19], Belgium [20]. A három európai felmérés eredményeit a megfelelő amerikai rezisztenciaértékekkel a **2. táblázatban** tüntettük fel. A fő trendek a következők.

1. A tetraciklin rezisztencia magas értéket ért el az 1960-as évektől kezdve a tetraciklin kiterjedt humán használata miatt, és a továbbiakban ezt már nem vizsgálták.
2. Az ampicillin rezisztencia igen magas végig.
3. A  $\beta$ -laktám- $\beta$ -laktamáz-gátló kombinációk, a cefoxitin, a klindamicin és a moxifloxacin rezisztenciája a használattal párhuzamosan emelkedett, és a cefoxitinrezisztencia az Egyesült Államokban a szer kivonása után valamelyest csökkent.

**1. táblázat.** A *Bacteroides* fajok fő antibiotikum-rezisztencia-mechanizmusainak összefoglalása

Antibiotikum-csoport	Antibiotikum	Rezisztencia gén(ek)	Rezisztencia elem	Inszerációs szekvencia
$\beta$ -laktám	Penicillinek/ cefalosporinok	<i>cepA</i>	Kromoszomális (Division I)	IS1224
	Cephamicinek	<i>cfxA</i>	MTn4555	ISBf6, IS614B
	Karbapenemek	<i>cfiA</i>	Kromoszomális (Division II)	Számos IS
MLS <sub>B</sub>	Klindamicin	<i>ermF</i> ( <i>ermB</i> , <i>ermG</i> , <i>msrSA</i> , <i>mefA</i> , <i>linA</i> )	Transzpozonok (nagy plazmidokon és kromoszómán) CTn-ek	IS4351 vagy nincs
5-nitroimidazolok	Metronidazol	<i>nimA-J</i>	Kromoszómán vagy kis plazmidokon	Számos IS
Fluoroquinolonok	Moxifloxacin	( <i>gyrA</i> ) <i>bexA</i>	?	?
Tetraciklinek	Tetraciklin	<i>tetQ</i>	CTn-ek	Nincs
Glicilciklinek	Tigecklin	?	?	?

**2. táblázat.** A fő antibiotikumrezisztencia-trendek az Egyesült Államokban [13, 26, 27] és Európában [16-18] az 1980-as, 90-es és 2000-es években (%)

	Ampicillin		AMP/SUL AMC		PIP/TAZO		Cefoxitin		Imipenem		Klindamicin		Metronidazol		Moxifloxacin		Tetracklin		Tigeciklin	
	USA	EU <sup>2</sup>	USA	EU	USA	EU	USA	EU	USA	EU	USA	EU	USA	EU	USA	EU	USA	EU	USA	EU
1990	- <sup>1</sup>	16	-	1,0	-	-	11,0	3,0	0	0,3	5,0	9,0	0	0	-	-	-	64,0	-	-
2000	-	99,3/27,0	2,6	-	0,5	< 1	10,3	6,0	0,4	0,7	25,6	15,0	0	0,5	34,5	9,0	-	-	-	-
2008	-	99,2/44,5	4,5	10,4	1,0	3,1	3,0	17,2	1,0	1,2	29,3	32,4	0	< 1	29,3	13,6	-	-	-	-

<sup>1</sup> Nem vizsgált.

<sup>2</sup> Az alábbi rezisztencia-határértékekkel: 1990, 2000 és 2008

4. A karbapenemek rezisztenciaszintjei igen alacsonyak, habár valamelyes emelkedés megfigyelhető volt.
5. Metronidazol rezisztencia az USA-ban nem volt tapasztalható, és Európában is csekély mértékű volt, illetve a nemrég bevezetett tigeciklin ellenes rezisztencia is igen alacsony, habár rezisztens törzsek megjelentek.

vizsgált időszak megjelölésével a **3. táblázat** tartalmazza. A tanulmányok által vizsgált antibiotikumok sokfélék és sokszor nem átfedőek voltak, de a jelentős és főbb használható és használható antibiotikumokat tartalmazták ( $\beta$ -laktám- $\beta$ -laktamáz-gátló szer kombinációk, cefoxitin, imipenem, klindamicin és metronidazol). Általánosan elmondható, hogy az ebben a régióban talált rezisztenciaszintek követték az általános, a többi fejlett országra (EU és USA) jellemző trendeket. A benzilpenicillin- és ampicillinrezisztencia csaknem 100%-os, a  $\beta$ -laktám- $\beta$ -laktamáz-gátló kombinációkra adott rezisztenciaszintek pedig jelentősek, de még bőven használhatók a kezelésben, és az idővel emelkedni látszanak, az amoxicillin-klavulánsav rezisztenciaszint Romániában, a piperacillin-tazobaktám rezisztenciaszint pedig Horvátországban kiugró. A cefoxitin rezisztencia stabilan inkább alacsony,

## A rezisztenciaviszonyok Közép- és Délkelet-Európában

Az egyesült államokbeli és európai felmérések gyakoriságához képest ebben a régióban nem voltak ilyen gyakori és kiterjedt vizsgálatok, de szinte minden egyes országból megjelentek egyedi felmérések, amelyek a helyzetet körvonalazhatóvá teszik. A felmérések eredményeit a

**3. táblázat.** A vizsgált antibiotikum-rezisztenciaszintek százalékokban a délkelet- és közép-európai országokban

Ország	Év (vizsgált törzsek száma) <sup>1</sup>	PG2	AMP	AMC	Ptc	FOX	IP	MP	EP	ERY	CLI	MTZ	MOX	TET	TIG	CHL
Bulgária [28]	1983–2007 (72)	97,0	99,0	-3	-	1,0	-	-	-	21,0	3,0	0	-	47,0	-	0
Magyarország [29]	1992 (200)	-	97,0	2,5	-	11,0	0	-	-	0	23,0	0	-	65,0	-	0
Görögország [30, 31]	2002–04 (138)	89,8	-	2,6	-	16,7	1,3	-	5,1	-	23,1	0	-	-	-	-
	2006–07 (296)	97,0	-	-	2,0	17,0	<1	-	-	-	27,0	1,0	29,0	-	-	-
Ausztria [32]	2006 (109)	-	-	0,9	0	12,9	0	0,9	0,9	-	34,0	0,9	22,0	-	2,7	-
Horvátország [33]	2013 (35)	97,1	-	5,7	8,6	-	2,9	0	5,7	-	29,0	2,9	-	-	-	-
Románia [34]	2011–13 (53)	-	96,3	13,0	5,6	14,8	0	-	-	-	9,4	0	14,8	75,9	0	-
Lengyelország [35]	2013–15 (74)	100	-	11,3	-	-	3,2	-	-	-	37,1	0	-	-	-	-
Szlovénia [36]	2015 (817)	99	-	8	-	-	1	-	-	-	27	0	-	-	-	-

<sup>1</sup> A vizsgált törzsek izolálási ideje, a vizsgált törzsek száma és a forrás (referencia). <sup>2</sup> Az alábbiak szerint rövidítettük a vizsgált antibiotikumokat: PG – penicillin G, AMP – ampicillin, AMC – amoxicillin-klavulánsav, Ptc – piperacillin-tazobaktám, FOX – cefoxitin, IP – imipenem, MP – meropenem, EP – ertapenem, ERY – eritromicin, CLI – klindamicin, MTZ – metronidazol, MOX – moxifloxacin, TET – tetraciklin, TIG – tigeciklin és CHL – kloramfenikol. <sup>3</sup> Nincs adat.

a karbapenemek pedig igen hatékonyak bizonyulnak. Viszont utóbbi esetben is emelkedni látszanak az imipenem-rezisztenciaszintek idővel, amint a lengyel és horvát eredmények mutatják, viszont ezek lokális kiugrások is lehetnek. Az ertapenem rezisztencia viszonylag magas az egyik görög és a horvát tanulmány szerint. A klindamicin rezisztencia Románia kivételével mindenütt magas az utóbbi években. (Romániában viszont a nemfragilis bacteroidesek esetén magas a klindamicin rezisztencia.) A metronidazol, tigeciklin és kloramfenikol rezisztenciáról mondhatjuk, hogy általánosan inkább igen alacsony. A tetraciklin rezisztencia, valószínűleg a TetR konjugatív elemek (CTn) elterjedésének köszönhetően, ahol mért, ott igen magas. A klindamicin rezisztencia Ausztriában és Görögországban magas, Romániában inkább alacsonyabb volt. Szlovéniában az öt vizsgált antibiotikum-rezisztenciaszintjei az általános trendeket mutatták. Az összeurópai tanulmány regionális trendeket tudott kimutatni a piperacillin-tazobaktám, cefoxitin, klindamicin és moxifloxacin esetén az északi és déli országok vonatkozásában [18], amelyek nem jelentek meg a jelen tanulmányban tárgyalt országok esetén. Egy utóbbi összehasonlító tanulmány az anaerob patogének rezisztenciájának időbeli vizsgálatokor a *Bacteroides/Parabacteroides* csoportban Európában emelkedést talált az ampicillin, cefoxitin, amoxicillin-klavulánsav, piperacillin-tazobaktám és moxifloxacin, illetve stagnálást az imipenem, meropenem és metronidazol esetén. Azonban a vizsgált régióban jelentős időbeli összehasonlításokra nincs lehetőség a vizsgálatok kevés száma miatt [21].

## Multidrogrezisztens törzsek

Az antibiotikumhasználat az antibiotikumrezisztencia emelkedését vonja általában magával. Így sok patogén számos antibiotikumra, illetve csoportra magas antibiotikumrezisztenciával rendelkezik, és ezek egymástól függően vagy függetlenül halmozódhatnak, amikor is a multidrog-rezisztencia különböző fokairól beszélhetünk (MDR – multidrog-rezisztencia, XDR – extrém drogrezisztencia és PDR – pándrog-rezisztencia). A multidrog-rezisztenciáról akkor beszélünk, ha a kórokozó a vizsgált antibiotikumok legalább 50%-ára rezisztens, vagy legalább 3 antibiotikum osztály antibiotikumaira mutat

rezisztens fenotípust [22]. Napjainkban a karbapenem- vagy colistinrezisztens *Enterobacteriaceae* törzsek vagy a PDR *Mycobacterium tuberculosis* jelenti a legsúlyosabb problémát. Az anaerob baktériumok esetén is izoláltak már MDR-törzseket. Ezek általában súlyos, életet veszélyeztető fertőzést okozó törzsek voltak, és összegző szemleciikk is jelent meg róluk [23]. A jelen tanulmány által tárgyalt régióban is leírtak már ilyen eseteket. Először görögországi szerzők írtak le két kóresetet [24], majd Magyarországról jelent megegy [25]. Előbbi tanulmányban egy gyulladáshoz vezető bélszindrómában és gyomorlimfómában szenvedő 71 éves férfi és egy gyomordaganatban szenvedő 75 éves férfi kórtörténetét írták le. Mindkét esetben a fertőzés halálhoz vezetett. Az elsőben a beteg hemokultúrájából egy *B. fragilis*, míg a másodikban a beteg drenázsából egy *Klebsiella pneumoniae* és egy *B. vulgatus* törzs tenyésztett. A *Bacteroides* törzsek egységesen rezisztensek voltak penicillin G-re, piperacillin-tazobaktámra, trikaricillin-klavulánsavra, cefoxitinre, imipenemre, meropenemre, klindamicinre és tetraciklinre, míg az első érzékeny és a második rezisztens volt metronidazolra. PCR és szekvenálási vizsgálatok szerint mindkét törzs hordozta a karbapenemrezisztenciát kódoló *cfiA* gént [24]. A szerzők kiemelték, hogy egyedi antibiotikumérzékenységi tesztekre van szükség olyan betegek esetén, ahol azok az empirikus terápiára nem válnak. A magyarországi esetben egy 57 éves férfi betegnél történt *B. fragilis* tenyésztése a vastagbélstoma gennyes váladékából. Alapbetegsége inzulindependens diabetes mellitus, osteomyelitis, amputációk és a később észlelt szigmoid tumor volt. A kitenyésztett *B. fragilis* rezisztensnek bizonyult penicillin G-re, amoxicillin-klavulánsavra, ampicillin-szulbaktámra, cefoxitinre, imipenemre, meropenemre, eritromicinre, klindamicinre és tetraciklinre, illetve érzékeny volt moxifloxacinra, metronidazolra, kloramfenikolra és tigeciklinre, valamint hordozta a *cfiA* és *nimD* géneket. A beteg lokális célzott antibiotikumterápia után gyógyult [25]. Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy (i) a *Bacteroides* és *Parabacteroides* törzsek fontos opportunistáknak számítanak speciális biológiai háttérrel, (ii) antibiotikumrezisztenciájuk hasonló számokat mutat a közép- és délkelet-európai régióban a más régiókban extenzívebben követett adatokhoz képest, és (iii) itt is megjelentek, habár kis számban, multidrogrezisztens törzsek, amelyek esetén az antibiotikumérzékenységi vizsgálat kritikus faktor lehet.



## Irodalom

- Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):593-621.
- Könönen E, Wade WG, Citron DM. Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium, and other anaerobic Gram-negative rods. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Edition: American Society of Microbiology; 2011.
- Nagy E. Anaerobic infections: Update on treatment considerations. *Drugs.* 2010;70(7):841-58.
- Sóki J. Extended role for insertion sequence elements in the antibiotic resistance of Bacteroides. *World Journal of Clinical Infectious Diseases.* 2013;3(1):1-12.
- Sóki J, Wareham DW, Rátkai C, Aduse-Opoku J, Urbán E, Nagy E. Prevalence, nucleotide sequence and expression studies of two proteins of a 5.6 kb, Class III, Bacteroides plasmid frequently found in clinical isolates from European countries. *Plasmid.* 2010;63(2):86-97.
- Rasmussen BA, Bush K, Tally FP. Antimicrobial resistance in Bacteroides. *Clinical Infectious Diseases.* 1993;16:S390-400.
- Clinical breakpoints [database on the Internet]. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2015-01. Available from: [www.eucast.org/clinical:breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical:breakpoints/).
- Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, Approved Standard, Document M11-A8 Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne PA.; 2012.
- Nagy E, Justesen US, Eitel Z, Urbán E. Development of EUCAST disk diffusion method for susceptibility testing of the Bacteroides fragilis group isolates. *Anaerobe.* 2015;31:65-71.
- Nagy E, Maier T, Urban E, Terhes G, Kostrzewa M. Species identification of clinical isolates of Bacteroides by matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clinical Microbiology and Infection.* 2009;15(8):796-802.
- Nagy E, Becker S, Sóki J, Urbán E, Kostrzewa M. Differentiation of division I (cfiA-negative) and division II (cfiA-positive) Bacteroides fragilis strains by matrix-assisted laser desorption/ionization time of-flight mass spectrometry. *Journal of Medical Microbiology.* 2011;60(11):1584-90.
- Johansson Å, Nagy E, Sóki J. Detection of carbapenemase activities of Bacteroides fragilis strains with matrix-assisted laser desorption ionization – Time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Anaerobe.* 2014;26:49-52.
- Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer R, Golan Y, Goldstein EJC, et al. National survey on the susceptibility of Bacteroides fragilis group: report and analysis of trends in the United States from 1997-2004. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2007;51(5):1649-55.
- Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Golan Y, Goldstein EJC, Harrell L, et al. Update on resistance of Bacteroides fragilis group and related species with special attention to carbapenems 2006–2009. *Anaerobe.* 2011;17(4):147-51.
- Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Golan Y, Hecht DW, Goldstein EJC, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: Historical perspective and review of most recent data (2005-2007). *Clinical Infectious Diseases.* 2010;50(Suppl1):S26-33.
- Philips I, King A, Nord CE, Hoffstedt B on behalf of the ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance of Anaerobic Bacteria. Antibiotic sensitivity of Bacteroides fragilis group in Europe. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 1992;11(4):292-304.
- Hedberg M, Nord CE on behalf of the ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance of Anaerobic Bacteria. Antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group isolates in Europe. *Clinical Microbiology and Infection.* 2003;9(6):475-88.
- Nagy E, Urbán E, Nord CE on behalf of the ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance of Anaerobic Bacteria. Antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group isolates in Europe 20 years of experience. *Clinical Microbiology and Infection.* 2011;17(3):371-9.
- Labbé A-C, Bourgault A-M, Vincelette J, Turgeon PL, Lamothe F. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of the Bacteroides fragilis group from 1992 to 1997 in Montreal, Canada. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1999;43(10):2517-9.
- Wybo I, Van den Bossche D, Soetens O, Vekens E, Vandoorslaer K, Claeys G, et al. Fourth Belgian multicentre survey of antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2014 January 1, 2014;69(1):155-61.
- Boyanova L, Kolarov R, Mitov I. Recent evolution of antibiotic resistance in the anaerobes as compared to previous decades. *Anaerobe.* 2015;31:4-10.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection.* 2012;18(3):268-81.
- Hartmeyer GN, Sóki J, Nagy E, Justesen US. Multidrug-resistant Bacteroides fragilis group on the rise in Europe? *Journal of medical microbiology.* 2012 December 1, 2012;61(Pt 12):1784-8.
- Katsandri A, Papaparaskevas J, Pantazatou A, Petrikos GL, Thomopoulos G, Houhoula DP, et al. Two cases of infections due to multidrug-resistant Bacteroides fragilis group strains. *Journal of Clinical Microbiology.* 2006 September 1, 2006;44(9):3465-7.
- Urbán E, Horváth Z, Sóki J, Lázár G. First Hungarian case of an infection caused by multidrug-resistant Bacteroides fragilis strain. *Anaerobe.* 2015;31(0):55-8.
- Cuchural G. J.; Tally FPJ, N. V.; Cleary, T.; Finegold, S. M.; Hill, G.; Iannini, P.; O'Keefe, P. O.; Pierson, C. Comparative activities of newer  $\beta$ -lactam agents against members of the Bacteroides fragilis group. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1990;34(3):479-80.
- Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA. Evaluation of the in vitro activities of doripenem, a new broad spectrum carbapenem, against recent clinical anaerobic isolates with emphasis on the Bacteroides fragilis group. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2008(Journal Article).
- Marina M, Ivanova M, Kantardjiev T. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in Bulgaria. *Anaerobe.* 2009;15(4):127-32.
- Nagy E, Szőke I, Gacs M, Csiszár K. Antibiotic susceptibility of Bacteroides fragilis group strains in Hungary. *Anaerobe.* 1995 1995/10/01;1(5):269-74.

30. Papaparaskevas J, Pantazatou A, Katsandri A, Legakis NJ, Avlami A. Multicentre survey of the in-vitro activity of seven antimicrobial agents, including ertapenem, against recently isolated Gram-negative anaerobic bacteria in Greece. *Clinical Microbiology and Infection*. 2005;11(10):820-4.
31. Papaparaskevas J, Pantazatou A, Katsandri A, Houhoula DP, Legakis NJ, Tsakris A, et al. Moxifloxacin resistance is prevalent among *Bacteroides* and *Prevotella* species in Greece. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62(1):137-41.
32. Grisold AJ, Wendelin I, Presterl E, Raggam RB, Masoud L, Badura A, et al. In vitro activity of ten antibiotics, including tigecycline, against *Bacteroides* species in Austria. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. [journal article]. 2007;26(7):525-7.
33. Novak A, Rubic Z, Dogas V, Goic-Barisic I, Radic M, Tonkic M. Antimicrobial susceptibility of clinically isolated anaerobic bacteria in a University Hospital Centre Split, Croatia in 2013. *Anaerobe*. 2015;31:31-6.
34. Székely E, Eitel Z, Molnár S, Szász IÉ, Bilca D, Sóki J. Analysis of Romanian *Bacteroides* isolates for antibiotic resistance levels and the corresponding antibiotic resistance genes. *Anaerobe*. 2015;31:11-4.
35. Kierzkowska M, Majewska A, Sawicka-Grzelak A, Mlynarczyk A, Chmura A, Kwiatkowski A, et al. Antibiotic resistance profiles of strictly anaerobic Gram-negative *Bacteroides* spp. and *Parabacteroides* spp. bacilli isolated from infected inpatients on surgical wards. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2016;7:128-9.
36. Jeverica S, Kolenc U, Mueller-Premru M, Papst L. Evaluation of the routine antimicrobial susceptibility testing results of clinically significant anaerobic bacteria in a Slovenian tertiary-care hospital in 2015. *Anaerobe*. 2017;47:64-9.