

Válasz Prof. Dr. Szabó Dóra bírálataira

Tisztelt Professzor Asszony!

Hálásan köszönöm Professzor Asszonynak, hogy elvállalta disszertációm értékelését, valamint a részletes áttekintés után tett formai megjegyzéseit, illetve a tartalomra reflektáló kérdéseit.

A dolgozattal kapcsolatos megjegyzéseire az alábbiakban szeretnék reagálni.

A félreütésekkel, helyesírási hibákkal kapcsolatos megjegyzéseket köszönöm, ezek sajnos minden igyekezetem ellenére is a szövegben maradtak.

37. oldal 4. ábra. X tengelyén valóban csak a 2 hetes intervallumok kerültek feltüntetésre, az ábrát gyakorlatilag a közleményből emeltük át. A cikk írásakor szerzőtársaimmal megvitattuk, hogy érdemes lenne-e a kéthetes periódusoknál finomabb feloldást alkalmazni, de ez nem adott lényeges információt a közlendőnkhez, így maradtunk a két hetek mellett. A közlemény és a disszertáció szövegében ugyan szerepel, hogy 2011 tavaszán zajlott a járvány, de teljesen egyetértünk: teljesebb lett volna, ha az ábrán az évet, hónapokat is feltüntetjük.

Valóban, a 9. ábrán a minták forrásai angol nyelven szerepelnek. Ennek oka, hogy az eredeti, a minták analízisére szolgáló GelCompare programból származó ábrát csak a különböző karbapenemáz gének jelzéseivel láttuk el, de merő figyelmetlenségből, megtartottuk az osztályok rövidítésének és a minta forrásának angol nyelvű változatait.

A kérdésekre az alábbi válaszokat tudom adni:

1. Milyen esetekben volt a fajmeghatározás kérdéses? Az identifikálás rutinszerűen a beküldő kórházakban történt automata rendszerekben, és eredményét általában elfogadtuk. Voltak azonban olyan esetek, amikor ennek helyességével kapcsolatban gyanú merült fel szokatlan telepmorfológia (pl. "laktóz negatív" *Klebsiella pneumoniae*), szokatlan rezisztencia vagy érzékenység minta, illetve PFGE vizsgálat során a vélt fajnak megfelelő módszerrel tipizálhatatlan izolátum esetén. Ilyen esetekben, miután MALDI-TOF MS nem állt rendelkezésünkre, a 16S RNS-t kódoló gén egy szakaszának szekvenálásán alapú fajmeghatározást alkalmaztuk megerősítésnek.

2. Vizsgáltuk-e egyéb, nem TEM, SHV és CTX-M típusú ESBL beta-laktamázok jelenlétét a fenotípusosan ESBL termelő Shigellák esetén? Valóban sajnos csak a TEM, SHV és CTX-M típusok génjeit kerestük. Ennek akkor egyszerűen technikai és főleg pénzügyi okai voltak. Bár nem ez volt a project kuvaiti kollégák által meghatározott (és finanszírozott) célja, de teljesen egyetértünk abban, hogy jó lett volna

a vizsgálatot ritkább ESBL-ekre is kiterjeszteni. A mai lehetőségek, különösen a WGS birtokában ezt gondolkodás nélkül meg is tenném. Sajnos könnyen előfordulhat, hogy egy-két ritkább ESBL helyi leírását kényszerből “elmulasztottuk”.

3. Vizsgáltuk-e az ESBL plazmidokhoz kapcsolt *qnr* gének jelenlétét a csökkent ciprofloxacín érzékenységű salmonella és shigella törzsekben? Az ESBL termelők *qnr* génjeivel kapcsolatosan mi magunk a kezdetekkor nem végeztünk vizsgálatokat, ez kívül esett az akkori vizsgálataink spektrumán. Ugyanakkor a különböző *qnr* és ESBL gének kapcsolata régóta ismert. Korai összefoglalóként lásd pl.:

- Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control. 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S20-8; discussion S64-73.

A jelenség azóta természetesen az Arab-félszigeten sem ismeretlen:

- Shibl AM, et al. 2012. High prevalence of acquired quinolone-resistance genes among *Enterobacteriaceae* from Saudi Arabia with CTX-M-15 beta-lactamase. Diagn Microbiol Infect Dis. 73(4):350-353.

Illetve későbbi vizsgálatainkban, a disszertációban XXIX. jelölésű publikációban magunk is írtunk *mcr-1* pozitív, 3. generációs cefalosporin és ciprofloxacín rezisztens CTX-M-15 termelő *K. pneumoniae* törzsekről, melyek *qnrB1*-t is hordoztak, illetve egy hasonló fenotípusú *Salmonella* Minnesota izolátumról, ami *mcr-1*-t, *bla_{CMY-2}*-t és *qnrB19*-t is hordozott.

4. A béta-laktamázok klasszifikációja. A dolgozatban nem definiáltuk a csoportokat és osztályokat, ezeket, a témával foglalkozó cikkek többségéhez hasonlóan, eleve ismertnek vettük. Röviden: Az évtizedek során számos kísérlet történt a béta-laktamázok osztályozására. A legelterjedtebb a molekula szerkezet alapján történő Ambler-féle osztályokba (A-D), és az enzimatis aktivitás szerinti funkcionális csoportokba (Bush-Jacoby-Medeiros séma) sorolás, melyek jelentős átfedést mutatnak. Az A, C és D osztályok tagjai szerin proteázok, míg a B csoport tagjai az ún. metallo-béta laktamázok. Az ESBL enzimek az A osztályba, 2be funkcionális csoportokba tartoznak. További, 3. generációs cefalosporin rezisztenciát okozó enzimek a C osztályba tartozó ampC cefalosporinázok, illetve a D osztályba tartozó OXA-cefalosporinázok. Karbapenemázok a C osztály kivételével minden osztályban előfordulnak. Lényeges, hogy míg a szerin enzimek egy része esetén rendelkezünk a klinikai gyakorlatban is használt hagyományos (tehát béta-laktám szerkezetű) és újabb, egyéb struktúrájú gátlószerekkel, a B csoport enzimjei esetén ilyen, a klinikai gyakorlatban is már használható gátlószereink egyelőre nincs. (Bush K. 2023. Classification for β -lactamases: historical perspectives, Exp. Rev. Antiinfect. Ther. 21(5): 513-522.) Néhány éve a szélesebb spektrumú béta-laktamázok (ESBL, AmpC enzimek és karbapenemázok) összevont osztályozására született egy elsősorban gyakorlati, klinikai szempontokat figyelembe vevő javaslat, de ez széles körben mind a mai napig nem terjedt el. (Gieske, Ch.G. et al 2009. Redefining extended-spectrum b-lactamases: balancing science and clinical need. JAC 63:1-4.)

5. A környezeti mintavételezés technikáinak előnyei és hátrányai. A környezeti mintavételezés számos módszerrel végezhető, melyek hatékonysága nagymértékben függ a mintázandó felszín tulajdonságaitól, a kórokozótól, a mintázó gyakorlottságától. A szükség ellenére, jelenleg sem hazánkban, sem nemzetközileg nincs elfogadott standard a kórházi felszínek mintavételezési módjának tekintetében. (v.ö. van de Schoor A.S. et al. 2022. Environmental sampling of innate hospital surfaces: a survey of current practices and the need for guidelines. J. Hosp. Infect. 128:92-95.) Röviden, az ún. direkt módszerek (a kontakt lemez, az ún. „dipslide” -ok és a Petrifilmek) előnye kvantálhatóságuk, ugyanakkor egyetlen felszín vizsgálatára csak a Petrifilmek, korlátozott mértékben a dipslide-ok alkalmasak. Az indirekt módszerek (különböző tupferek, szivacsok, törölkendők) előnye, hogy elvileg bármilyen domborzatú, akár nagyobb felületen is alkalmazhatóak, de megbízhatóan nem kvantálhatóak. A kérdéses projektben a mintavételezés technikai részleteibe nem volt beleszólásunk, azt a Szaúdiban dolgozó kollégák döntötték el, saját korábbi, nívós folyóiratban részletesen publikált szakmai tapasztalataik alapján (Al-Hamad A. et al. 2008. How clean is clean? Proposed methods for hospital cleaning assesment. J. Hosp. Infect. 70:328-334.) Összefoglalva, az általunk alkalmazott eljárás egy legitim, széles körben elfogadott eljárás, mely természetesen előnyei mellett hátrányokkal is rendelkezik: például nem kvantálható, de ez nem is volt célunk. (v.ö. Rawlinson S. et al. 2019. How to carry out microbiological sampling of healthcare environment surfaces? A review of current evidence. J. Hosp. Infect. 103:363-374, Downey A.S. et al. 2012. Impact of Processing Method on Recovery of Bacteria from Wipes Used in Biological Surface Sampling. Appl. Environ. Microbiol. 78:5872-588, Broadwater K. et al. 2022. Surface Sampling Guidance, Considerations, and Methods in Occupational Hygiene. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Manual of Analytical Methods. 5th ed. Dept. of Health and Human Services, USA, Santarpia, J.L. et al. 2023. Environmental sampling for disease surveillance: Recent advances and recommendations for best practice J. Air Waste Management Assoc. 73:434-461 és US Environmental Protection Agency 2021. Collection of Surface Samples Potentially Contaminated with Microbiological Agents Using Swabs, Sponge Sticks and Wipes).

6. A CLSI határértékek alkalmazása. A CLSI standard alkalmazásának oka, hogy az Egyesült Arab Emírátságokban (gyakorlatilag az egész Arab-Félszigeten) ezt használja minden laboratórium. Követve a nemzetközileg elfogadott eljárást arra az esetre, ha egy rendszer nem, míg egy másik rendelkezik határértékkel, mi is ezt tettük (a tényt szigorúan feltüntetve), így esett választásunk ez EUCAST-ra, ami a vizsgálatunk éveiben tigecklin határértéket adott meg Enterobacteriaceae izolátumokra faj megkötése nélkül (EUCAST v1.0 – v8.0). A tigecklin határértéket szintén megjelölő FDA sokkal kevésbé szigorú, azaz magasabb koncentrációjú rezisztencia határértéket alkalmaz, és valószínűleg az emiatti tapasztalatok okán kevésbé alkalmazott a klinikai mikrobiológiai szakirodalomban).

7. Az Acinetobacter környezeti kontaminációjának mértéke. A tapasztalt arány valóban figyelemre méltó, de ezt jelentősen befolyásolhatja a mintavételezés

technikája is. Miután nincs ismeretünk karbapenem rezisztens *A. baumannii* kórházi környezeti prevalenciájáról ezzel megegyező mintázó módszerrel végzett, így reálisan összehasonlítható vizsgálatokban, az eredmények összehasonlító értékelése kérdéses, ezért is tartózkodtunk tőle. Mindenesetre az ott dolgozó kollégáktól kapott informális jelzések szerint ők számos kivetni valót találtak a helyi takarításban, ami magyarázhatja ezeket az értékeket. A férfi belosztály magasabb környezeti értékeit, különösen, hogy ott a betegek hordozása nem volt kiugró, csak a helyi takarítás, dezinfekció hiányosságaival tudjuk magyarázni.

8. A 4.3.2.2. fejezetben mi a jelölt véleménye a disszeminációról? Elsősorban a plazmid IncX3, vagy a *K. pneumoniae* ST15 klón a felelős a disszeminációért?

A kérdéses vizsgálatban találtuk olyan törzseket, melyek esetén a klonális terjedés volt feltételezhető, pl. az ABC239, ABC264, ABC356 ST410-es *E. coli* törzsek, melyek mind egyforma 51479 bp nagyságú *bla_{OXA-181}* és *qnrS1* géneket hordozó IncX3 plazmidot tartalmaztak (25. táblázat). Ugyanakkor ugyanez a plazmid fellelhető volt egy más szekvencia típusú (ST167) *E. coli* törzsben is. Bár kicsit bonyolultabb a kép, de szintén klonális terjedésre utalnak az *K. pneumoniae* ST11 törzsek is, bár esetükben már megfigyelhetőek a *bla_{NDM-1}* és vagy *bla_{SHV-11}* vagy *bla_{SHV-12}* géneket hordozó plazmidok apróbb eltérései is. (lásd 15. ábra, 25. táblázat). Ugyanakkor nem szabad elfelejteni, hogy ebben a vizsgálatban egy előre szelektált csoport (IncX3 hordozó törzsek) tagjait vizsgáltuk, tehát ezek alapján nem lehet azt eldönteni, hogy a helyi járvány-helyzetnek a kettő (klonális vagy plazmid terjedés) közül melyik a „meghatározóbb” motorja. Az évek során a régióban szerzett tapasztalataim alapján az a véleményem, hogy a teljes képet tekintve a klonális terjedés gyakoribb, dominánsabb, erre épül rá a törzsek, klónok, fajok közötti „plazmid epidemiológia”, illetve a plazmidok folyamatos evolúciója (lásd 16. ábra). Igaz, ennek szerepe esetenként igen jelentős lehet (lásd a kuvaiti VIM-kódoló plazmid járványt leíró munkánkat a 4.3.2.9. fejezetben).

9. A teljes genom szekvenálás szerepe a korszerű járványkezelésben.

Meggyőződésem, hogy ennek a technikának a szerepe megkérdőjelezhetetlen, és helye már a nagyobb kórházakban, vagy az azokat ellátó regionális laboratóriumokban van (lenne), hiszen ezek tudják (tudnák) ma már szinte valós időben a szükséges eredményeket a járványügyi szakemberek rendelkezésére bocsátani. Ugyanez áll a közösségekben terjedő járványok regionális vizsgálatára is. Az teljesen nyilvánvaló, hogy a fenotípusos vizsgálatokon alapuló módszerek, de valószínű, hogy az olyan kvázi „molekuláris” módszerek is, mint a PFGE előbb-utóbb át fogják adni a helyüket a WGS-alapú megközelítéseknek, hiszen ezek gyakorlatilag faj-függetlenek, egyre jobban automatizálhatóak és egyre inkább felhasználó-barát programokkal értékelhetőek. Arról nem is beszélve, hogy a WGS alapja teljesen exakt (szekvencia), így más laboratóriumok eredményeivel összehasonlítható és az epidemiológiai célon túl számos egyéb módon is felhasználhatók a nyert adatok (pl. virulencia vizsgálat, de akár bizonyos mértékig antibiotikum rezisztencia predikció is). Röviden, jelenleg ez a legjobb módszer minden olyan kérdés tekintetében, ahol törzsek összehasonlítására,

hasonlóságuk mértékének megállapítására van szükség. Hogy ez milyen mértékben lesz felhasználható a kolonizáltak felismerésében, az antibiotikum stewardship elősegítésében mind azon múlik, hogy milyen közel tudjuk ezt vinni a betegágyhoz – e tekintetben, a hazai viszonyok között egyelőre csak mérsékelt optimista vagyok.

10. Az EUCAST és CLSI különböző interpretációinak oka. Mindkét rendszer elsődleges célja, hogy a laboratóriumban mért gátlási zóna átmérők, illetve MIC értékek alapján a klinikus számára az antibiotikus kezelés szempontjából értelmezhető javaslatot tegyen, azaz a célja a két rendszernek azonos. Ennek megfelelően, illetve a két bizottság közötti rendszeres egyeztetések okán, nem meglepő, hogy dominálnak a határérték azonosságok. A meglévő különbségek oka többrétű. Egyrészt a határértékek megállapítása, minden experimentáció, óriási adathalmazokon alapuló elemzések és modellezés ellenére nem teljes mértékben exakt, abból – a bizottságok által vállaltan és elismerten - a szubjektív megítélés és az adatok értelmezése teljesen nem küszöbölhető ki. (Turnidge, J és Paterson DL. 2007 Setting and Revising Antibacterial Susceptibility Breakpoints Clin Microbiol Rev 20:391-408; Humphries, RM et al. 2019 Understanding and Addressing CLSI Breakpoint Revisions: a Primer for Clinical Laboratories J. Clin. Microbiol. 57:e00203-19; EUCAST 2021 Setting breakpoints for new antimicrobial agents. EUCAST SOP 1.4) Feltételezem, nem zárható ki annak hatása sem, hogy míg az EUCAST mentes az ipari befolyástól, a CLSI -ban jelen vannak az ipar képviselői. És nem felejtkezhetünk el az olyan alapvető, szinte filozófiai különbségekről sem, mint pl. a különböző interpretációs kategóriák alkalmazása: az EUCAST esetén az Érzékeny, Megnövelt expozíció mellett Érzékeny és Rezisztens, míg a CLSI rendszerben: Érzékeny, Dózis-függően érzékeny, Mérsékelt érzékeny, Rezisztens, Nem-érzékeny kategóriák léteznek. (Ennek részletes magyarázatát az EUCAST taglalja is : Kahlmeter G et al. 2019. Point-Counterpoint: Differences between the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical and Laboratory Standards Institute recommendations for reporting antimicrobial susceptibility results. J. Clin. Microbiol. 57:e01129-19.) Több tanulmány hasonlította össze a két rendszer határértékbéli különbözőségeinek az eredményközlésre gyakorolt hatását. Nem meglepő módon ennek megléte és mértéke szerenként és mikroorganizmusonként változik. Ugyanakkor az semmiképpen nem mondható ki, hogy az egyik rendszer általában megengedőbb vagy szigorúbb lenne, mint a másik. (Sánchez-Bautista, A. et al. 2018. From CLSI to EUCAST guidelines in the interpretation of antimicrobial susceptibility: What is the effect in our setting? Enferm Infecc Microbiol Clin. 36:229–232 illetve Cusack, TP et al. 2019. Impact of CLSI and EUCAST breakpoint discrepancies on reporting of antimicrobial susceptibility and AMR surveillance. CMI 25:910-911). Jóllehet globális tendenciánk tűnik, hogy egyre több laboratórium áll át az EUCAST rendszerre, megbízható klinikai mikrobiológiai munka mindkét szisztéma alkalmazásával végezhető. Ami nem elfogadható, ha létező határértékek esetén egy laboratórium válogat, hogy mely kórokozó és szer esetén melyiket követi. Abban az esetben, ha a laboratórium által alkalmazott rendszerben nincs, a másikban van határérték, az alkalmazható, de ilyenkor a felhasználó (cikk esetén az olvasó, klinikai

eredmény esetén a klinikus) értesítendő a megszokott rendszerből való kilépés tényéről.

11. Miért nem terjedt el nagyobb mértékben az *mcr* gén a karbapenem rezisztens Enterobacterales baktériumok között? Ha tisztességes és rövid választ szeretnék adni, akkor csak annyit írhatok: nem tudom. Az bizonyos, hogy a kolisztin használata CRE fertőzésekben egy jó ideig az egyik lehetséges választás volt, és így ezek a törzsek ki voltak téve szelekciós nyomásnak. Ennek megfelelően láttunk magas arányú kolisztin rezisztenciát a magas CRE arányú országokban, pl. Olaszországban, Görögországban (Giamarellou Int J Antimicrob Agents 2016;48:614-621) vagy épp az Emirátusokban. A spekulatív magyarázatom arra, hogy ez miért nem plazmid mediált *mcr* gén felvételével alakul ki, miért inkább kromoszomális mutációk okán, az az, hogy valószínűleg sokkal nagyobb az esélye egy, pl. az *mgr* rendszerben akár csak egyetlen bázist érintő pontmutáció kialakulásának, vagy egy IS elem génbe történő inszertálódásának, mint egy, a plazmid, a donor és recipiens esetén is számos feltételen múló *mcr* plazmid átadásának, felvételének. Ráadásul a mutáció vélhetően sokkal kisebb energia-terhet jelenhet a sejt számára, mint egy plazmid felvétele, pláne megtartása. Ezen felül az *mcr*-plazmid donor baktériumnak jelen kellene lennie a humán mikrobiótában, amire ugyan akad példa (Hoang VT, et al. Acquisition of multidrug-resistant bacteria and encoding genes among French pilgrims during the 2017 and 2018 Hajj. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40:1199-1207), azonban az *mcr*-termelő baktériummal történő kolonizáció sokkal valószínűbb haszonállatokban, aminek feltehető oka az állatgyógyászatban nagy mennyiségben használt kolisztin (Nordhoff K. et al, Epidemiology and zoonotic transmission of *mcr*-positive and carbapenemase-producing Enterobacterales on German turkey farms. Front Microbiol. 2023;14:1183984., Fournier C, Aires-de-Sousa M, Nordmann P, Poirel L. Occurrence of CTX-M-15-and MCR-1-producing Enterobacterales in pigs in Portugal: Evidence of direct links with antibiotic selective pressure. Int J Antimicrob Agents. 2020;55:105802., Shen C, et al. Dynamics of *mcr*-1 prevalence and *mcr*-1-positive *Escherichia coli* after the cessation of colistin use as a feed additive for animals in China: a prospective cross-sectional and whole genome sequencing-based molecular epidemiological study. Lancet Microbe. 2020 May;1(1):e34-e43., Umair M, et al. International manufacturing and trade in colistin, its implications in colistin resistance and One Health global policies: a microbiological, economic, and anthropological study. Lancet Microbe. 2023;4:e264-e276.). Ennek ellenére, vannak olyan régiók, ahol multirezisztens humán Enterobacterales izolátumok relatíve nagy aránya MCR-termelés miatt rezisztens kolisztinre (Zhong LL et al. High Rates of Human Fecal Carriage of *mcr*-1-Positive Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Emerge in China in Association With Successful Plasmid Families. Clin Infect Dis. 2018;66:676-685.). Következésképpen, nem zárható ki, hogy a jövőben ezek az izolátumok globálisan is megjelennek. Épp ezért, véleményem szerint nagy jelentősége lenne mind az emberi, mind az állati kolonizáció aktív surveillance-ának.

12. Jelenleg elérhető terápiás lehetőségek a kolisztinre is rezisztens multirezisztens törzsek esetében. Mára, ez a kérdés az alternatív és a kolisztinnél hatékonyabb szerek elérhetősége miatt szerencsére kibővült, és ezeket az újabb, alább felsorolt antibiotikumokat nemcsak kolisztin rezisztencia esetén alkalmazhatjuk multirezisztens bélbaktériumok, vagy nem fermentáló Gram negatív pálcák által okozott fertőzések kezelésére. A polimixinek, különösképpen a kolisztin háttérbe szorulásának oka az, hogy szisztémásan pro-drog formában nehezen adagolható, toxikus, egy adott betegben várható farmakokinetikája gyakorlatilag előre megjósolhatatlan, és szint-monitorozás nélkül valószínűleg nem ritkán a valóban hatásos dózis alatt kerül alkalmazásra, míg a hatásos szint eléréséhez gyakran toxikus koncentrációkra lenne szükség. A multi-, illetve karbapenem rezisztens fenotípusú Gram-negatív baktériumokra adhatóak "régebbi" szerek, mivel nem béta-laktám antibiotikumokkal szemben *per se* nem rezisztensek. Így elvileg szóba jöhetnek olyan klasszikus alternatívák, mint a tigecklin, aminoglikozidok (és ezek újabb változatai is), a fluorokinolonok, vagy akár a szulfa szerek, de a gyakorlatban az ezekkel szemben megtartott érzékenység viszonylag ritka. Ennek megfelelően alkalmazásuk karbapenem rezisztens izolátum-gyanú esetén egy súlyos fertőzésben empirikusan semmiképpen nem javasolt. Szintén igazolt érzékenység esetén, *E. coli* okozta fertőzésekben, kombináció tagjaként felmerül a parenterális foszfomicin lehetősége is. A kolisztin rezisztenciától függetlenül a karbapenem rezisztens törzsek esetén a fő hangsúly a béta laktám szerek alkalmazásán van. Egyik lehetőség a különböző béta-laktamáz gátlókkal kombinált szerek adása, empirikus alkalmazásuk esetén messzemenően figyelembe véve a helyi viszonyokat (pl. a hazai MBL dominancia okán a ceftazidim-avibaktám kombináció empirikus adagolása nem javasolható). Az MBL termelők esetén, a BL-BLI csoportból természetesen az aztreonam-avibaktám kombináció jön szóba akár a várhatóan hamarosan érkező szer, akár aztreonam plusz ceftazidim-avibaktám adagolás formájában. A *P. aeruginosa* törzseknél, nem MBL okozta rezisztencia esetén a ceftazidim-avibaktám mellett a ceftolozán-tazobaktám, imipenem-relebaktám, meropenem-vaborbaktám válhatnak be (itt nem említem a jelenleg még EUCAST határértékkel még nem rendelkező újabb kombinációkat). Természetesen ígéretes, elsősorban a OMP mutációik révén karbapenem rezisztenssé vált törzsek esetén a cefiderocol, főleg bélbaktériumok, *Pseudomonas aeruginosa* és *Stenotrophomonas maltophilia* esetén, míg ennek hatásossága a multirezisztens *Acinetobacter baumannii* fertőzésekben még nem mentes az ellentmondásoktól. Kétségkívül a szer jelentős ellenállást mutat számos karbapenemázzal szemben is, de véleményem szerint az MBL-ekkel szembeni ellenállásával kapcsolatban még túl sok a kivétel ahhoz, hogy MBL gyanú esetén súlyos fertőzésben, az érzékenység igazolása nélkül, empirikusan adagoljuk.

Még egyszer köszönöm Professzor Asszony bírálatát és megtisztelő támogató véleményét, és tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Pécs, 2024. július 12.



Dr. Sonnevend Ágnes