

Antimicrobial susceptibility of *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* strains from Hungary (secondary publication)

Kreizinger Zsuzsa^{1*}
Makrai László²
Helyes Georgina¹
Magyar Tibor¹
Erdélyi Károly³
Gyuranecz Miklós¹

Zs. Kreizinger^{1*}
L. Makrai²
G. Helyes¹
T. Magyar¹
K. Erdélyi³
M. Gyuranecz¹

1. MTA Agrártudományi Kutatóközpont
Állatorvos-tudományi Intézet
H-1143 Budapest, Hungária krt. 21.

e-mail: zsuzsakreizinger@yahoo.com

2. SZIE ÁOTK Járványtani és
Mikrobiológiai Tanszék, Budapest

3. NÉBIH Állategészségügyi
Diagnosztikai Igazgatóság, Budapest

BAKTERIOLÓGIA

Hazai *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* törzsek antibiotikum-érzékenységének vizsgálata (másodközlés)

ÖSSZEFOGLALÁS

A *Francisella tularensis* a zoonotikus bakteriális fertőzés, a tularaemia kórokozója, potenciális biológiai fegyver. Magyarországon az évente bejelentett emberi megbetegedések száma 23 és 160 között alakult az elmúlt évtizedben, amelyek kórelőzményében leggyakrabban mezei nyúllal (*Lepus europaeus*) vagy rágcsálókkal történt közvetlen kontaktus, ill. kullancscsípés szerepelt. Az emberi tularaemia-megbetegedések antibiotikumok adásával gyógykezelhetők. A szerzők Magyarország különböző területeiről gyűjtött, 28 mezei nyútból és egy huszár-majomból (*Erythrocebus patas*) származó *F. tularensis* ssp. *holarctica* törzs *in vitro* érzékenységét határozták meg 11 antibiotikum iránt. Az összes törzs érzékeny volt aminoglikozidok, tetraciklinek, fluorokinolonok és klóramfenikol iránt, amely szerek az emberi tularaemia-esetek gyógykezelésére általánosan használatban vannak. Hatásos volt a rifampicin és a tigeciklin is, míg eritromicinre és linezolidra az összes törzs rezisztens volt. Az eredményeik alapján a szerzők elsődlegesen a ciprofloxacint, a levofloxacint, a doxiciklint és a gentamicint javasolják emberi megbetegedések kezelésére ebben a térségben.

SUMMARY

The etiological agent of the zoonotic bacterial infection, tularaemia, is *Francisella tularensis*, which is a potential biological warfare agent. During the past decade 23–160 human cases a year were reported in Hungary, usually with a history of close contact with rodents or brown hares (*Lepus europeus*) or tick bites. Infections in humans can be treated by the administration of antibiotics. This article provides information on the *in vitro* antibiotic susceptibility of *F. tularensis* ssp. *holarctica* strains originating from Hungary from 28 European brown hares and a patas monkey (*Erythrocebus patas*) to 11 antibiotics. All 29 strains were susceptible to aminoglycosides, tetracyclines, quinolones and chloramphenicol, which antibiotics are commonly used in therapy. The strains were also susceptible to rifampicin and tigecycline, while they were resistant to erythromycin and linezolid. Based on the results of the *in vitro* examinations ciprofloxacin, levofloxacin, doxycycline and gentamycin are recommended as first choice therapy for tularaemia infections in Hungary.

A *Francisella tularensis* egy igényes, Gram-negatív baktérium, a tularaemia kórokozója. A tularaemia egy zoonotikus megbetegedés, és a kórokozót nagy fertőzőképessége miatt potenciális biológiai fegyverként tartják számon (26). Magyarországon és Európa más országaiban a mérsékelt virulens *F. tularensis* ssp. *holarctica* alfaj endémiás. A *F. tularensis* számos gerinces és gerinctelen állatfajt képes megfertőzni. A kórokozóval a környezetből, a fertőzött egyeddel való közvetlen kapcsolat során, ill. vérszívó ízeltlábúak közvetítésével fertőződhet a fogékony állat, valamint az ember is (15). A baktérium fenntartó gazdája a különböző rágcsálófélék és nyúlalakúak rendjéhez tartozó állatfajok, Magyarországon egyik fontos rezervoárfaja a mezei nyúl (*Lepus europaeus*) (7).

A tularaemiát okozó *F. tularensis* egyik legfontosabb hazai rezervoárfaja a mezei nyúl

A tularaemiának hat kórfarmája ismert emberekből:

- nyirokcsomó-gyulladásos
- fekélyes nyirokcsomó-gyulladásos
- szem- és nyirokcsomó-gyulladásos
- száj- és garatüreg-gyulladásos
- tüdőgyulladásos
- typhloid/vérfertőzéses

Az európai törzsek rezisztensek a legtöbb β -laktám antibiotikummal szemben, ill. nagyfokú az ellenálló képességük karbapenemek és monobaktámok esetén is

EMBERI MEGBETEGEDÉSEK ÉS GYÓGYKEZELÉSÜK

Hazánkban évente 23–160 emberi megbetegedést regisztráltak az elmúlt évtizedben, amelyek kórelőzményében leggyakrabban mezei nyulakkal történt közvetlen kapcsolat vagy kullancscsípés szerepelt (5). A tularaemiának hat kórfarmáját írták le emberben, ezek a nyirokcsomó-gyulladásos, fekélyes nyirokcsomó-gyulladásos, szem- és nyirokcsomó-gyulladásos, száj- és garatüreg-gyulladásos, tüdőgyulladásos és typhloid vagy vérfertőzéses formák (26). Jelenleg a tularaemia megelőzésére törzskönyvezett vakcina nem áll rendelkezésre. Korábban katonákat és laboratóriumi dolgozókat a gyengített élő vakcinatörzsszel (*F. tularensis* ssp. *holarctica* LVS) skarifikálva immunizálták, de a vakcinatörzs használata nem terjedt el, mivel fennáll a vakcinában lévő gyengített baktériumok okozta fertőzés lehetősége (9). A tularaemia gyógykezelésére használatban lévő antibiotikumok az aminoglikozidok, a tetraciklinek, a fluorokinolonok, és a klóramfenikol (26). A tetraciklinek, a klóramfenikol és az aminoglikozidok a baktérium fehérjeszintézisét gátolják, de csak az utóbbi csoportnak van baktericid hatása (14, 26). A fluorokinolonok a bakteriális DNS-giráz-enzim gátlásával baktericid hatásúak, valamint képesek a makrofágokban (a *Francisellák* elsődleges célsejtjeiben) feldúsulni (17).

ANTIBIOTIKUM-ÉRZÉKENYSÉGI VIZSGÁLATOK EURÓPÁBAN

Számos vizsgálatot végeztek Európa-szerte a különböző *Francisella*-törzsek antibiotikum-érzékenységének meghatározására. Bizonyították a baktériumtörzsek rezisztenciáját a legtöbb β -laktám antibiotikummal szemben, ill. nagyfokú ellenálló képességet figyeltek meg karbapenemek és monobaktámok esetében is (22, 24, 27). A makrolid antibiotikumok közé tartozó eritromicinre való érzékenység alapján két biotípust különböztetnek meg a *F. tularensis* ssp. *holarctica* alfajon belül: az I-es biotípusba az érzékeny, a II-es biotípusba a rezisztens törzsek tartoznak (18). A kontinens keleti részén előforduló törzsek többsége az eritromicinre rezisztens II-es biotípusba sorolható (4, 22, 23, 27). Egy török tanulmányban leírták a 2000-es években bevezetett linezolid és tigeciklin antibiotikumok *in vitro* hatékonyságát *F. tularensis* ssp. *holarctica* törzsekkel szemben (27).

Magyarországon 1972-ben végeztek rezisztenciavizsgálatot korongdiffúziós módszerrel, amely során 22 *Francisella*-törzs érzékenységét vizsgálták 21 antibiotikummal szemben. A törzsek rezisztensek voltak penicillinekre (penicillin, meticillin, oxacillin, ampicillin, karbenicillin), polipeptid antibiotikumokra (polimixin B, kolisztin, nisztatin), makrolidokra (eritromicin, oleandomicin, spiramicin) és vankomicinre. Az aminoglikozidok (sztreptomycin, gentamicin, neomicin, kanamicin, paromomicin), klóramfenikol, tetraciklin és a novobiocin hatékony volt az *in vitro* vizsgálatok során a baktériumokkal szemben, valamint a törzsek többsége mérsékelt érzékeny volt prisztamicinre is (16).

HAZAI *F. TULARENSIS* SSP. *HOLARCTICA* TÖRZSEK ANTIBIOTIKUM-ÉRZÉKENYSÉGÉNEK MEGÁLLAPÍTÁSA

ANYAG ÉS MÓDSZER

Magyarország különböző területeiről 2003 és 2010 között összesen 69 *F. tularensis* ssp. *holarctica* törzset gyűjtöttünk. A fertőzött állatokból egéroltás közbeiktatásával módosított Francis-féle agarra (1% glükózt és 0,1% ciszteint tartalmazó csokoládéagar) kioltva izoláltuk a baktériumokat. A törzseket hagyományos bakteriológiai módszerek segítségével azonosítottuk (6), majd pontmutációk kimutatása révén elemeztük genetikai rokonságukat (8, 25). A gyűjteményből földrajzi elterjedtség, gazdafaj és genetikai tulajdonságok alapján választottunk ki Bács-Kiskun, Békés, Csongrád, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar és Jász-Nagykun-Szolnok megyéből, 28 mezei nyúlból és egy huszármajomból (*Erythrocebus patas*) származó baktérium-törzset. A vizsgált hazai *F. tularensis* ssp. *holarctica* törzsek, hasonlóan a jellemzően Észak-, Kelet- és Közép-Európában izolált törzsekhez (8, 25), a B.13-as genetikai csoportba tartoznak, amelyen belül további hat különböző alcsoportba sorolhatók. Az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok során 11 féle antibiotikum (gentamicin, sztreptomycin, ciprofloxacin, levofloxacin, tetraciklin, doxiciklin, tigeciklin, rifampicin, linezolid, klóramfenikol és eritromicin) minimális gátlókoncentrációját (minimum inhibitory concentration, MIC) határoztuk meg kereskedelmi forgalomban kapható tesztcsíkok (Liofilchem s.r.l., Roseto degli Abruzzi, Olaszország) segítségével. A teszt során 5 mm vastag módosított Francis-féle agarra szélesztettük a baktérium-törzseket, 3–4 baktériumtelep 3 ml fiziológiás sóoldatban homogenizált, egységesen 0,5 McFarland-denzitású szuszpenziójából. A lemezek közepére MIC-tesztcsíkot helyeztünk, majd 48 órán át 5% szén-dioxid jelenlétében 37 °C-on inkubáltuk a baktériumtenyészeteket. Pozitív kontrollként a *F. tularensis* ssp. *holarctica* LVS (NCTC 10857), élő vakcinatörzset használtuk. A leolvasott MIC-értékeket a CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (2) által meghatározott, *F. tularensis*-re megadott határértékekkel vetettük össze. Azokban az esetekben, ahol *F. tularensis*-re specifikus MIC-határérték nem szerepel a CLSI-standardok között, az *Enterobacteriaceae* családra (tigeciklin), *Staphylococcus*-okra (rifampicin, linezolid), ill. *Streptococcus pneumoniae*-ra (eritromicin) érvényes határértéket használtuk.

EREDMÉNYEK

A hazai *F. tularensis* ssp. *holarctica* törzsek *in vitro* antibiotikum-érzékenységét a törzsek 90%-át gátló MIC-értékek (MIC_{90}) és a CLSI-határértékek összehasonlítása alapján határoztuk meg. A törzsek érzékenységében az egyes antibiotikumokkal szemben jelentős különbségeket nem észleltünk, a MIC-értékek szűk határok között mozogtak (Táblázat). Az összes törzs rezisztens volt eritromicinre ($MIC_{90} > 256$ mg/l) és linezolidra (MIC_{90} 32 mg/l), míg aminoglikozidok (gentamicin MIC_{90} 0,75 mg/l; sztreptomycin MIC_{90} 6,0 mg/l), fluorokinolonok (ciprofloxacin MIC_{90} 0,047 mg/l; levofloxacin MIC_{90} 0,023 mg/l), tetraciklinek (tetraciklin MIC_{90} 0,5 mg/l; doxiciklin MIC_{90} 1,0 mg/l), rifampicin (MIC_{90} 1,0 mg/l), tigeciklin (MIC_{90} 0,19 mg/l) és klóramfenikol (MIC_{90} 1,5 mg/l) iránt érzékenységet mutattak (Ábra).

MEGVITATÁS

Az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) ajánlása alapján a tularaemia kezelésében elsősorban az aminoglikozidok javasoltak (10). Az aminoglikozidok baktericid hatásuknak köszönhetően általában a betegség fellángolása nélkül fojtják el a fertőzést. A sztreptomocint már az 1940-es évek óta eredményesen

A szerzők 28 mezei nyúlból és egy huszármajomból származó hazai törzs gyógyszer-érzékenységét vizsgálták 11 antibiotikum esetében

Az összes vizsgált törzs rezisztens volt eritromicinnel és linezollal szemben, míg aminoglikozidok, fluorokinolonok, tetraciklinek, rifampicin, tigeciklin és klóramfenikol iránt érzékenységet mutattak

TÁBLÁZAT. A vizsgált 11 antibiotikum in vitro aktivitása 29 magyar *F. tularensis* subsp. *holarctica* törzs és a vizsgálatban használt referens törzs (LVS) esetében, valamint a Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) által megadott határértékek.

TABLE In vitro activity of 11 antibiotics against 29 Hungarian *F. tularensis* subsp. *holarctica* isolates, a reference strain (LVS) from this study, and the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards.

	MIC (mg/l) értékek a vizsgált törzsek esetében			MIC (mg/l) értékek <i>F. tularensis</i> LVS (NCTC 10857) esetében	Határértékek (CLSI)
	MIC-tartomány	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
Sztreptomicin	3,0–8,0	4,0	6,0	0,38	< 8 ^a
Gentamicin	0,38–1,0	0,5	0,75	0,094	< 4 ^a
Ciprofloxacín	0,012–0,047	0,032	0,047	0,008	< 0,5 ^a
Levofloxacín	0,004–0,023	0,016	0,023	0,006	< 0,5 ^a
Tetraciklin	0,19–0,72	0,38	0,5	0,19	< 4 ^a
Doxiciklin	0,125–1,5	0,75	1,0	0,25	< 4 ^a
Klóramfenikol	0,5–1,5	1,0	1,5	1,0	< 8 ^a
Rifampicin	0,5–2,0	1,0	1,0	0,094	< 1 ^c
Tigeciklin	0,094–0,19	0,125	0,19	0,064	< 2 ^b
Eritromicin	> 256,0	> 256,0	> 256,0	> 256,0	< 1 ^d
Linezolid	12,0–48,0	24,0	32,0	6,0	< 4 ^c

^a CLSI-határértékek *Francisella tularensis* esetében

^b CLSI-határértékek *Enterobacteriaceae* esetében

^c CLSI-határértékek *Staphylococcus*ok esetében

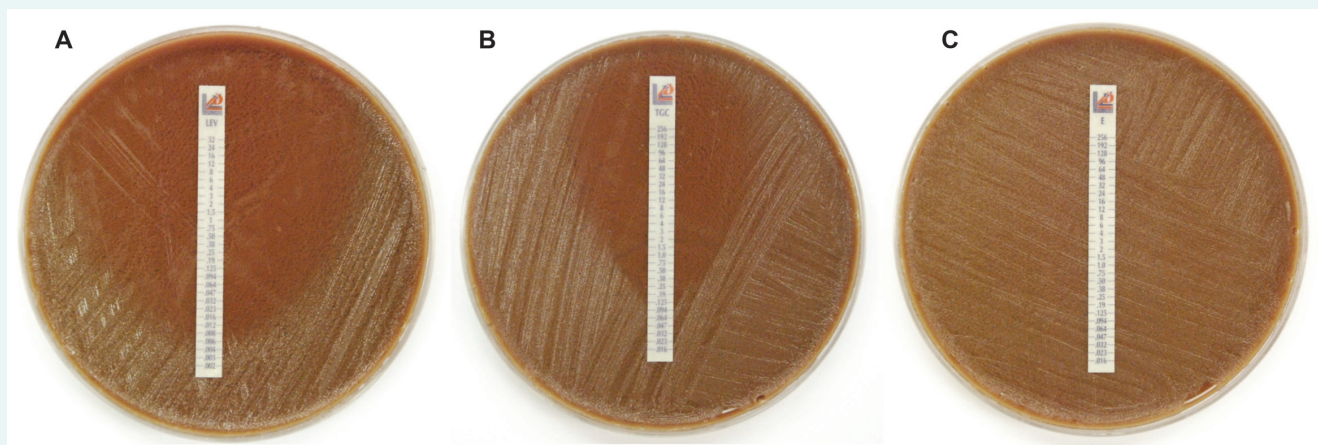
^d CLSI-határértékek *S. pneumoniae* esetében

Az OEK javaslatai szerint a tularaemia kezelésére aminoglikozidok, poszt-expozíciós profilaxisra ciprofloxacín és klóramfenikol javallott

használják, viszont a vestibularis rendszere és a vesékre gyakorolt toxikus hatása és a kezelőszemélyzetben előforduló hiperszenzitivitás miatt több országban háttérbe szorult, és helyette inkább a gentamicin adagolását javasolják (26). A vizsgálataink alapján a gentamicin és a sztreptomicin is hatékony volt a *Francisella*-törzsek növekedésének gátlásában. Fontos lehet azonban, hogy a húszármajomból származó törzs a sztreptomicin MIC-értéke (8 mg/l) alapján elérte az antibiotikum iránti érzékenység és a mérsékelt ellenálló képesség határát.

Szintén az OEK javaslatai értelmében posztexpozíciós profilaxis esetében a ciprofloxacín és a klóramfenikol adagolása javallott (10), habár az utóbbi antibiotikum csontvelőműködésre gyakorolt súlyos mellékhatásai miatt csak indokolt esetben, pl. tularaemiás agyhártyagyulladás kezelésére ajánlott (22, 27). Felnőttek és gyermekek fertőződése esetén is eredményesen használtak 10 napos ciprofloxacín-kezelést korábban (12, 13), de az Egészségügyi Világszervezet a fluorokinolonokat egyelőre csak a mérsékelt virulens *F. tularensis* ssp. *holarctica* alfaj okozta megbetegedések kezelésében javasolja (26). A vizsgált fluorokinolonok (ciprofloxacín és levofloxacín) és a klóramfenikol esetében is nagyon érzékenyek voltak a hazai törzsek.

Az Egészségügyi Világszervezet kiadványa alapján (26) a tularaemiás fertőzések kezelésében a tetraciklinek is használhatóak, de bakteriosztatikus hatásuk miatt az adagolás időtartama legalább 15 nap, hogy a szervezet sejtes immunválasza megfelelően alkalmazkodjon és a szaporodásukban gátolt, de életben maradt baktériumokat elpusztíthassa. A korábban közölt francia, osztrák, skandináv és török



ÁBRA. Hazai *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* törzsek antibiotikum-érzékenysége

A törzsek érzékeny voltak a terápiában általánosan javasolt fluorkinolonok (levofloxacin, **A**) és egy új, potenciálisan használatba vehető szer (tigeciklin, **B**) iránt, míg eritromicinre (**C**) rezisztensek voltak

FIGURE. Antimicrobial susceptibility of *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* strains originating from Hungary

The strains were susceptible to fluoroquinolons (levofloxacin, **A**) which are generally used in the therapy of tularaemia.

The strains were also susceptible to tigecycline (**B**), a new antibiotic with potential in tularaemia therapy, but were all resistant to erythromycin (**C**).

törzsek vizsgálatához (11, 22, 24, 27) hasonlóan a magyar *F. tularensis* ssp. *holarctica* törzsek is érzékenyek voltak tetraciklin és doxiciklin iránt *in vitro* környezetben.

A tigeciklin hatékonyságát először YESILYURT és mtsai vizsgálták *Francisella*-törzsekkel szemben, és az *in vitro* módszerekkel meghatározott gátlókoncentrációk (MIC₉₀ 0,25 mg/l) alapján az antibiotikum bevezetése a humán kezelésbe ígéretes volt (27). Korábban leírták a tigeciklin *in vitro* és *in vivo* hatékonyságát több Gram-pozitív és -negatív, aerob és anaerob, valamint multidrog-rezisztens baktériummal szemben is (19). A hazai *Francisella*-törzsek növekedését már kis koncentrációban (MIC: 0,094–0,19 mg/l) is képes volt gátolni a tigeciklin, ami a török eredményekkel (27) együtt jövőbeli *in vivo* kísérleteket alapozhat meg, és jelentheti, hogy a későbbiekben akár az ember tularaemiás fertőzéseinek kezelésére is használható ez a szer.

A rifampicin *in vitro* hatékonyságát már több ízben bizonyították, de a tularaemia kezelésében önállóan nem javasolják, hogy elkerüljék a vele szembeni rezisztencia gyors kialakulását (24, 26). Az összes hazai *Francisella*-törzs érzékeny volt rifampicin iránt, bár a növekedést gátló antibiotikumkoncentráció-értékek (MIC: 0,5–2 mg/l) megközelítették, ill. akár meg is haladták az 1 mg/l értékhatárt, ami a *Staphylococcus*ok esetében már a mérsékelt ellenálló képességet jelenti.

A törzsek az eritromicin-rezisztencia alapján a *F. tularensis* ssp. *holarctica* II-es biotípusába sorolhatók, ahová többek között Ausztriából, Németországból, Svédországból és Törökországból származó törzsek is tartoznak (4, 15, 27).

Linezoliddal szembeni érzékenységet írtak le Törökországban izolált *F. tularensis* ssp. *holarctica* baktériumokban (0,5–4 mg/l MIC-értékekkel), annak ellenére, hogy ez az antibiotikum főleg Gram-pozitív baktériumokra hat, és elsősorban meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*szal vagy vankomicin-rezisztens *Enterococcus*okkal történt fertőzések gyógykezelésében alkalmazzák (27). Egy 2014-ben megjelent francia tanulmányban (21) leírták, hogy a linezolid a tüdő eredetű fibroblastsejtekben szaporodó *Francisella*-törzsekkel szemben már kisebb extracelluláris gátlókoncentráció-értékek (1 mg/l) mellett hatékony, mint *in vitro* módszer során vizsgálva (mikrohigítós módszer során a MIC-érték 8 mg/l).

A vizsgált törzsek az eritromicin-rezisztencia alapján az *F. tularensis* ssp. *holarctica* II-es biotípusába sorolhatók

A vizsgált törzsek az összes, hazánkban jelenleg a tularaemia kezelésére javasolt antibiotikum iránt érzékenyek voltak

A hazai törzsek esetében a MIC-értékek 8–48 mg/l közötti skálán mozogtak, ami a CLSI által *Staphylococcus*okra megadott határértékek alapján a linezolidra rezisztens tartományba esik.

A tularaemia természetes fertőződés során emberről emberre nem terjed (3), ill. a *Francisella*-nemzetség tagjainak genomja meglehetősen konzervatív, a sejtek között horizontális örökítőanyag-csere nem fordul elő (8, 25), így antibiotikum-rezisztens törzsek kialakulásának az esélye a környezetben kicsi (26). Mégis, a használatban lévő antibiotikumok sokszor hosszan tartó adagolása és az okozott mellékhatások súlyossága indokolják a *Francisella*-törzsek különböző antibiotikumokkal szembeni érzékenységének feltérképezését. Nem mellesleg a bioterrorizmus szempontjából is fontos a *Francisella*-törzsek antibiotikum-érzékenységének minél alaposabb megismerése, hiszen korábbi kísérletek során már képesek voltak sztreptomycin-, tetraciklin- és fluorokinolon-rezisztens mutáns törzseket is kitenyészteni (20, 26). A vizsgálataink során a baktériumtörzsek az összes, Magyarországon jelenleg a tularaemia kezelésére javasolt antibiotikum iránt érzékenyek voltak. Eredményeink és korábbi vizsgálatok tapasztalatai alapján hazánkban tularaemiafertőzés esetén elsősorban po. ciprofloxacin (2 héten át napi 2 × 500 mg felnőtteknek, 2 × 10–15 mg/kg gyermeknek), levofloxacin (2 héten át napi 500 mg felnőtteknek) vagy doxiciklin (3 héten át napi 2 × 100 mg felnőtteknek, 2 × 2,2 mg/kg gyermeknek) adagolása javasolt. Súlyosabb fertőzés esetén pedig ajánlott gentamicin intravénás adagolása 10 napon át (felnőtteknek napi 5 mg/kg egyszerre vagy két adagban, gyermekeknek 2,5 mg/kg naponta három adagban) (1, 26). Nagyfokú érzékenységet mutattak a vizsgált törzsek *in vitro* környezetben a tigecklinnel szemben is, amely antibiotikum a későbbiekben bevezethető szer lehet a tularaemia kezelésére. Az eritromicinre kimutatott rezisztencia alapján a makrolidok adagolása Magyarországon *Francisella* okozta fertőzés esetén nem javallott.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálatok anyagi forrását a Magyar Tudományos Akadémia Lendület pályázata (LP2012–22) biztosította. Az eredmények első közzélése a *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* c. folyóirat 2013. évi 68. kötetében jelent meg (ZSUZSA KREIZINGER, LÁSZLÓ MAKRAI, GEORGINA HELYES, TIBOR MAGYAR, KÁROLY ERDÉLYI, AND MIKLÓS GYURANECZ: Antimicrobial susceptibility of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strains from Hungary, Central Europe. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013. 68. 370–373).

IRODALOM

1. BOSSI, P. – TEGNELL, A. et al.: Bichat guidelines for the clinical management of tularaemia and bioterrorism-related tularaemia. *Euro. Surveill.*, 2004. 9. 9–10.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards of antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth Informational Supplement M100–S17*. CLSI. Wayne, Pennsylvania, USA, 2007.
3. DENNIS, D. T. – INGLESBY, T. V. et al.: Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *J. Am. Med. Assoc.*, 2001. 285. 2763–2773.
4. GEORGI, E. – SCHACHT, E. et al.: Standardized broth microdilution antimicrobial susceptibility testing of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strains from Europe and rare *Francisella* species. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012. 67. 2429–2433.
5. GYURANECZ M. – FODOR L. – MAKRAI L. – MONSE L. – KRISZTALOVICS K. – DÉNES B. – SZÉPE B. – FÜLEKI M. – ERDÉLYI K.: A tularaemia járványtana, különös tekintettel a mezei nyúl (*Lepus europaeus*) fertőződésére. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2010. 132. 39–46.
6. GYURANECZ, M. – ERDÉLYI, K. – FODOR, L. – JÁNOSI, K. – SZÉPE, B. – FÜLEKI, M. – SZŐKE, I. – DÉNES, B. – MAKRAI, L.: Characterization of *Francisella tularensis* strains, comparing their carbon source utilization. *Zoonoses Public Health*, 2010. 57. 417–422.
7. GYURANECZ, M. – REICZIGEL, J. – KRISZTALOVICS, K. – MONSE, L. – SZABÓNÉ KÜKEDI, G. – SZILÁGYI, A. – SZÉPE, B. – MAKRAI, L. – MAGYAR, T. – BHIDE, M. – ERDÉLYI, K.: Factors influencing emergence of tularemia, Hungary, 1984–2010. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012. 18. 1379.
8. GYURANECZ M. – BIRDSELL, D. N. et al.: Phylogeography of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica*, Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012. 18. 290–293.
9. HEPBURN, M. J. – PURCELL, B. K. et al.: Live vaccine strain *Francisella tularensis* is detectable at the inoculation site but not in blood after vaccination against tularemia. *Clin. Infect. Dis.*, 2006. 43. 711–716.
10. HERPAY M. – SZABÓ Zs. – PÁLYI B.: Veszélyes kórokozó baktériumok diagnosztikájának aktuális kérdéseiről I. Alapismeretek és a bakteriológiai laboratóriumok együttműködése *Bacillus anthracis*,

- Brucella* spp., *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Burkholderia mallei* és *Burkholderia pseudomallei*. *Mikrobiol. Közlevél*, 2011. 11. 13–24.
11. IKÄHEIMO, I. – SYRJALA, H. et al.: *In vitro* antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000. 46. 287–290.
12. JOHANSSON, A. – URICH, S.K. et al.: *In vitro* susceptibility to quinolones of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis*. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2002. 34. 327–330.
13. JOHANSSON, A. – BERGLUND, L. et al.: Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000. 19. 449–453.
14. JOHANSSON, A. – BERGLUND, L. et al.: Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clin. Infect. Dis.*, 2001. 33. 267–268.
15. KEIM, P. – JOHANSSON, A. – WAGNER, D. M.: Molecular epidemiology, evolution and ecology of *Francisella*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2007. 1105. 30–66.
16. KEMENES F. – FÜZI M.: Hazai *Francisella tularensis* törzsek antibiotikum-érzékenysége. *Orv. Hetil.*, 1972. 113. 2103–2105.
17. MEMISH, Z. A. – MAH, M. W.: Less usual indications: Mycobacterial, *Brucella*, *Yersinia*, *Francisella* and other infections. In: RONALD, A. L. – LOW, D. (EDS): *Fluoroquinolone antibiotics*. Birkhäuser Verlag. Basel, Switzerland, 2003. 245–250.
18. OLSUFJEV, N. G. – MESHCHERYAKOVA, I. S.: Intraspecific taxonomy of tularemia agent *Francisella tularensis* McCoy et Chapin. *J. Hyg. Epid. Microb. Im.*, 1982. 26. 291–299.
19. PANKEY, G. A.: Tigecycline. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005. 56. 470–480.
20. SUTERA, V. – LEVERT, M. et al.: Evolution toward high-level fluoroquinolone resistance in *Francisella* species. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014. 69. 101–110.
21. SUTERA, V. – CASPAR, Y. et al.: A new dye uptake assay to test the activity of antibiotics against intracellular *Francisella tularensis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2014. 4. 36.
22. TOMASO, H. – AL DAHOUK, S. et al.: Antimicrobial susceptibilities of Austrian *Francisella tularensis holarctica* biovar II strains. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2005. 26. 279–284.
23. URICH, S. K. – PETERSEN, J. M.: *In vitro* susceptibility of isolates of *Francisella tularensis* types A and B from North America. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008. 52. 2276–2278.
24. VALADE, E. – VAISSAIRE, J. et al.: Susceptibility of 71 French isolates of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* to eight antibiotics and accuracy of the Etest method. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008. 62. 208–210.
25. VOGLER, A. J. – BIRDSHELL, D. N. et al.: Phylogeography of *Francisella tularensis*: global expansion of a highly fit clone. *J. Bacteriol.*, 2009. 191. 2474–2484.
26. WHO *Guidelines on Tularemia*. World Health Organization. Geneva, 2007. 125. www.cdc.gov/tularemia/resources/whotularemiamanual.pdf (utolsó hozzáférés: 2015. 01. 14.)
27. YESILYURT, M. – KILIC, S. et al.: Antimicrobial susceptibilities of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strains isolated from humans in the Central Anatolia region of Turkey. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011. 66. 2588–2592.

Közlésre érkező: 2015. jan. 20.