

**Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów**

**Narodowego Instytutu Leków**

**Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej**

**ZMIANY DO TEKSTU**

**„Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości  
bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2006”**

**WPROWADZONE W ROKU 2007**

**Waleria Hryniewicz, Marek Gniadkowski, Agnieszka Łuczak-Kadłubowska,**

**Marcin Kadłubowski, Elżbieta Stefaniuk, Dorota Żabicka**

Przedstawiamy Państwu zmiany i uzupełnienia do tekstu „Rekomendacje doboru testów do oznaczania lekowrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2006”. Zmiany zaproponowano w oparciu o zalecenia CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) „Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: seventeenth international supplement” CLSI M100-S17, Vol. 27, No. 1 oraz zalecenia EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) dotyczące wartości granicznych MIC dla poszczególnych grup antybiotyków, dostępne na stronie internetowej EUCAST ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)). W 2007 roku zrezygnowaliśmy z opublikowania nowych rekomendacji, ze względu na fakt, że w 2008 roku spodziewane jest zakończenie procesu ustanowienia europejskich wartości granicznych MIC dla poszczególnych grup antybiotyków i opublikowanie pełnego tekstu rekomendacji przez EUCAST. W momencie, gdy zostaną opublikowane zalecenia EUCAST będą one obowiązywać w krajach Unii Europejskiej. Jednak zalecenia do metody dyfuzyjno-krażkowej powstaną dopiero za kilka lat i do czasu ich opublikowania będą obowiązywać zalecenia CLSI oraz innych narodowych komitetów.

### 1. Oznaczanie wrażliwości *Staphylococcus spp.*

Wprowadzono zmianę wielkości stref zahamowania wzrostu bakterii dla krążka z cefoksytyną 30 µg w tabeli 1.4. Obecnie tabela ta zawiera następujące dane:

**Tab. 1.4.** Interpretacja wyników oznaczenia wrażliwości na metycylinę izolatów *Staphylococcus spp.* w metodzie dyfuzyjno-krażkowej.

Krążek z antybiotykiem <sup>1</sup>	<i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Staphylococcus lugdunensis</i>			Koagulazo-ujemne gronkowce, CNS (z wyjątkiem <i>S. lugdunensis</i> )	
	oporny MRSA	średnio wrażliwy <sup>2</sup>	wrażliwy MSSA	oporny MRCNS	wrażliwy MSCNS
Cefoksytyna 30 µg	≤21	-	≥22	≤24	≥25
Oksacylina 1 µg	≤10	11-12 <sup>2</sup>	≥13	≤17	≥18

<sup>1</sup> - Do oznaczania wrażliwości na metycylinę należy stosować wyłącznie krążki z cefoksytyną lub oksacyliną.

<sup>2</sup> - W każdym przypadku otrzymania wyniku średniowrażliwy dla *S. aureus* w metodzie dyfuzyjno-krażkowej z oksacyliną, należy bezwzględnie wykonać oznaczenie wrażliwości innymi metodami, tj.: oznaczyć wartość MIC lub wykonać badanie weryfikujące obecność białka PBP 2a (PBP 2') lub obecność genu *mecA* metodą PCR.

### Nowy lek - daptomycyna

Nowy lek z grupy lipopeptydów do stosowania perenteralnego.

Wskazania: leczenie powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, bakteriemii i prawostronnego infekcyjnego zapalenia wsierdza wywoływanych przez *Staphylococcus spp.* i *Streptococcus spp.*, z wyjątkiem *Streptococcus pneumoniae*.

Oznaczanie wrażliwości: oznaczanie MIC metodą rozcieńczeń w bulionie lub metodą Etestu.

Interpretacja wartości MIC: zgodnie z EUCAST wrażliwy ≤1 µg/ml oporny >1 µg/ml

Zmiany do tekstu rekomendacji 2006 wprowadzone w 2007 roku

## 2. Oznaczanie wrażliwości *Enterococcus spp.*

Nie wprowadzono zmian.

## 3. Oznaczanie wrażliwości *Streptococcus pneumoniae*

W tabeli 3.2 usunięto informację dotyczącą wartości MIC dla cefepimu, ze względu na słabe przenikanie tego leku do płynu mózgowo-rdzeniowego.

**Tab. 3.2.** Interpretacja wartości MIC dla penicyliny i cefalosporyn III-generacji

Antybiotyk	Wartość MIC (µg/ml)		
	wrażliwy	średniowrażliwy	oporny
Penicylina	≤0,06	0,12-1	≥2
Amoksycylina <sup>1</sup> (interpretacja dla szczepów izolowanych z innych materiałów niż płyn mózgowo-rdzeniowy)	≤2	4	≥8
Cefotaksym lub ceftriakson (interpretacja dla szczepów izolowanych z płynu mózgowo-rdzeniowego)	≤0,5	1	≥2
Cefotaksym lub ceftriakson <sup>2</sup> (interpretacja dla szczepów izolowanych z innych materiałów niż płyn mózgowo-rdzeniowy)	≤1	2	≥4

<sup>1</sup> Stosowanie jedynie dla szczepów izolowanych z materiałów innych niż płyn mózgowo-rdzeniowy.

<sup>2</sup> Dla szczepów izolowanych z materiałów innych niż płyn mózgowo-rdzeniowy należy podawać także interpretację dla cefotaksymu i ceftriaksonu właściwą dla izolatów z płynu.

W tabeli 3.3 zmieniono komentarz dotyczący konieczności oznaczania wrażliwości na wankomycynę.

**Tab. 3.3.** ANTYBIOGRAM ROZSZERZONY

Wankomycyna 30 µg	Badać rutynowo szczepy izolowane z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego i materiału pochodzącego z zakażeń inwazyjnych (oznaczać MIC wankomycyny dla takich izolatów). Wszystkie izolaty, dla których strefa zahamowania wzrostu wokół krążka jest <17 mm należy przelać do laboratorium referencyjnego.
Tetracyklina 30 µg	Wrażliwość na tetracyklinę oznacza wrażliwość na doksycylinę, tigecyklinę.
Ofloksacyna 5µg	Przy średniej wrażliwości na ofloksacynę należy oznaczyć MIC moksifloksacyny i lewofloksacyny.
Moksifloksacyna 5µg lub lewofloksacyna 5µg	
Chloramfenikol 30 µg	Stosować wyjątkowo tylko w zakażeniach OUN. Zawsze oznaczyć MIC, w przypadku szczepów opornych na penicylinę oznaczyć MBC.
Rifampicyna 5 µg	Stosować wyjątkowo, nie należy stosować w monoterapii.
Chinupristyna/dalfopristyna 15 µg	
Linezolid 30 µg	
Telitromycyna 15 µg	

Zmiany do tekstu rekomendacji 2006 wprowadzone w 2007 roku

#### 4. Oznaczanie wrażliwości *Streptococcus spp.* innych niż *Streptococcus pneumoniae*

##### Nowy lek - daptomycyna

Nowy lek z grupy lipopeptydów do stosowania perenteralnego

Wskazania: leczenie powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, bakteriemii i prawostronnego infekcyjnego zapalenia wsierdza wywoływanych przez *Staphylococcus spp.* i *Streptococcus spp.*, z wyjątkiem *Streptococcus pneumoniae*.

Oznaczanie wrażliwości: oznaczanie MIC metodą rozcieńczeń w bulionie lub metodą Etestu.

Interpretacja wartości MIC : zgodnie z EUCAST wrażliwy  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  oporny  $> 1 \mu\text{g/ml}$

#### 5. Oznaczanie wrażliwości *Moraxella catarrhalis*

Nie wprowadzono zmian.

#### 6. Oznaczanie wrażliwości *Neisseria meningitidis*

Z tabeli 6.1 usunięto informacje dotyczące meropenemu, azytromycyny, minocykliny i lewofloksacyny. Wprowadzono także zmiany odnośnie interpretacji wartości MIC ciprofloksacyny (kategorii wrażliwości), zgodnie z zaleceniami EUCAST. Obecnie tabela 6.1 zawiera następujące informacje:

**Tab. 6.1.** Interpretacja wartości MIC antybiotyków dla *N. meningitidis*

Antybiotyk	Wartość MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	wrażliwy	średniowrażliwy	oporny
Penicylina	$\leq 0,06$	0,12-0,25	$\geq 0,5$
Ampicylina	$\leq 0,12$	0,25-1	$\geq 2$
Cefotaksym lub ceftriakson**	$\leq 0,12$	-	-
Chloramfenikol	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Ciprofloksacyna*	$\leq 0,03$		$\geq 0,06$
Rifampicyna**	$\leq 0,5$	1	$\geq 2$

\*antybiotyki używane w profilaktyce zakażeń o etiologii *N. meningitidis*. \*\*antybiotyki używane w profilaktyce i leczeniu zakażeń o etiologii *N. meningitidis*.

#### 7. Oznaczanie wrażliwości *Haemophilus influenzae*

Uzupełniono treść uwagi pod tabelą 7.1. Obecnie ma ona następujące brzmienie:

**\*Uwaga:** Szczepy *H. influenzae* odporne na ampicylinę,  $\beta$ -laktamazo-ujemne (BLNAR) występują w Polsce coraz częściej. Szczepy BLNAR powinny być traktowane jako klinicznie odporne na amoksycylinę z kw. klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem, cefaklor, cefprozil, cefuroksym i cefetamet, pomimo iż *in vitro* niektóre z tych szczepów mogą wykazywać wrażliwość na wymienione leki. Mechanizm ten wynika ze zmian w PBP i jest trudny do wykrycia. Obniżona wrażliwość na ampicylinę, brak wytwarzania  $\beta$ -laktamazy w teście cefinazowym, a zwłaszcza niepowodzenie terapeutyczne, powinny skłonić do przypuszczenia, że możemy mieć do czynienia ze szczepem BLNAR. Do tej pory nie ma jednolitego schematu wykrywania tej oporności w oparciu o testy

Zmiany do tekstu rekomendacji 2006 wprowadzone w 2007 roku

fenotypowe. Optymalnym postępowaniem byłoby zastosowanie metod biologii molekularnej (PCR) w celu wykrycia mutacji w genie *ftsI*, kodującym białko PBP2. Z metod fenotypowych najlepsze wyniki uzyskiwano stosując jednocześnie krążki z ampicyliną (2 µg) oraz z amoksycyliną/kw. klawulanowym (2 µg/1 µg). Strefa zahamowania wzrostu dla szczepów BLNAR (dla obu krążków) jest ≤13 mm, dla szczepów wrażliwych ≥17 mm. MIC ampicyliny (**lub amoksycyliny**) dla szczepów BLNAR ma na ogół wartość ≥1 µg/ml, jednak opisywano szczepy tzw. lowBLNAR z wartościami MIC=0,5 µg/ml. Dla szczepów wrażliwych MIC ampicyliny ma zazwyczaj wartość 0,25 µg/ml lub mniejszą. Na świecie, a ostatnio także w Polsce opisano już szczepy *H. influenzae* dysponujące jednocześnie dwoma mechanizmami oporności na ampicylinę, czyli zmianami w białkach PBP (BLNAR) i jednocześnie wytwarzające β-laktamazę, tzw. szczepy BLPACR (ang. β-lactamase-producing, amoxicillin-clavulanic acid-resistant). Szczepy podejrzane o fenotyp BLNAR należy przesyłać do KORLD.

### 8. Oznaczanie wrażliwości pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*

Nie wprowadzono zmian.

### 9. Oznaczanie wrażliwości pałeczek niefermentujących

W tabeli 9.2 zmieniono komentarz dotyczący tetracyklin. Tabela 9.2 zawiera obecnie następującą treść:

**Tab. 9.2.** ANTYBIOGRAM PODSTAWOWY DLA SZCZEPÓW IZOLOWANYCH Z MOCZU

Piperacylina 100 µg	
Karbenicylina 100 µg	
Ceftazydym 30 µg	
Gentamicyna 10 µg	
Tetracyklina 30 µg	Szczepy wrażliwe na tetracyklinę można uważać za wrażliwe na doksycyklinę i minocyklinę. Szczepy średniowrażliwe lub odporne na tetracyklinę mogą być wrażliwe na doksycyklinę lub minocyklinę lub na oba te leki. Uwaga: dla <i>Acinetobacter spp.</i> szczep odporny ≤11 mm, średnio wrażliwy 12-14 mm, wrażliwy ≥15 mm
Norfloksacyna 10 µg lub ofloksacyna 5 µg	
Trimetoprim/sulfametoksazol 1,25/23,75 µg	

W tabeli 9.3 zmieniono dane dotyczące kolistyny. Tabela 9.3 zawiera obecnie następującą treść:

**Tab. 9.3.** ANTYBIOGRAM ROZSZERZONY

Tikarcylina/kw.klawulanowy 75/10 µg	
Ampicylina/sulbaktam 10/10 µg	Oznaczać wrażliwość wyłącznie dla <i>Acinetobacter spp.</i> ze względu na dobrą aktywność sulbaktamu wobec tego rodzaju.
Piperacylina/tazobaktam 100/10 µg	
Cefepim 30 µg	
Cefoperazon 75 µg	

**Cd. Tab. 9.3. ANTYBIOGRAM ROZSZERZONY**

Cefotaksym 30 µg lub ceftriakson 30 µg	
Aztreonam 30 µg	
Imipenem 10 µg	
Meropenem 10 µg	
Amikacyna 30 µg	
Netilmicyna 30 µg	
Ciprofloksacyna 5 µg	
Trimetoprim/sulfametoksazol 1,25/23,75 µg	<i>P. aeruginosa</i> jest naturalnie oporny. W przypadku <i>Acinetobacter</i> spp. lek może być włączony do antybiogramu podstawowego
Chloramfenikol 30 µg	<i>P. aeruginosa</i> jest naturalnie oporny. Może być badany dla <i>Acinetobacter</i> spp.
<b>Kolistyna 10 µg*</b>	<b>wrażliwy ≥11mm, oporny &lt;10 mm (wg. CLSI); strefy obowiązujące tylko dla <i>P.aeruginosa</i></b>

\*W ciężkich zakażeniach, niepowodzeniach terapeutycznych oraz w przypadku szczepów *Pseudomonas aeruginosa* wieloopornych zawsze oznaczać MIC, ze względu na możliwość niewykrycia oporności przy użyciu metody dyfuzyjno-krażkowej. Zgodnie z zaleceniami CLSI w przypadku kolistyny i polimiksyny B interpretacja MIC (dla obu leków) jest następująca: szczep wrażliwy: MIC ≤ 2 µg/ml, szczep średnio wrażliwy MIC = 4 µg/ml, szczep oporny MIC ≥ 8 µg/ml. Zgodnie z rekomendacjami francuskimi ([www.sfm.asso.fr](http://www.sfm.asso.fr)) dla *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Acinetobacter* spp. interpretacja MIC kolistyny jest następująca: szczep wrażliwy MIC ≤ 2 µg/ml, szczep oporny MIC > 2 µg/ml, krążek z kolistyną 50 µg wrażliwy ≥ 15 mm, oporny < 15 mm.

**Szczepy, które należy przesyłać do KORLD w celu potwierdzenia fenotypu oporności:**

1. szczepy *S. aureus* odporne na wankomycynę - VRSA
2. szczepy *S. aureus* średniowrażliwe na wankomycynę o heterogennej ekspresji oporności - hVISA oraz średniowrażliwe na wankomycynę - VISA
3. szczepy *S. aureus* odporne na linezolid
4. *Enterococcus faecalis* odporne na penicylinę lub na ampicylinę
5. enterokoki odporne na wankomycynę - VRE
6. szczepy *S. pyogenes* odporne na penicylinę
7. szczepy *S. pneumoniae* odporne na wankomycynę
8. szczepy *H. influenzae* o fenotypie BLNAR
9. szczepy *H. influenzae* odporne na fluorochinolony
10. szczepy *H. influenzae* odporne na cefalosporyny III-generacji
11. szczepy *N. meningitidis* odporne na penicylinę
12. szczepy różnych gatunków wytwarzające nabyte β-laktamazy MBL
13. szczepy różnych gatunków odporne na tigecyklinę