

Europejski Komitet d/s Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST

Zasady interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów - zalecenia ekspertów EUCAST, wersja 1, kwiecień 2008.

ZASADY INTERPRETACJI WYNIKÓW OZNACZANIA LEKOWRAŻLIWOŚCI DROBNOUSTROJÓW - ZALECENIA EKSPERTÓW EUCAST

Polskie tłumaczenie pod red. prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz

Roland Leclercq (Laboratoire de Microbiologie, CHU Côte de Nacre, Caen Cedex, 14033, France); Rafael Cantón (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9,1, 28034-Madrid, Spain); Christian Giske (Department of Clinical Microbiology L2:02, Karolinska University Hospital, Solna, SE-17176 Stockholm, Sweden); Peter Heisig (Department of Pharmacy Biology & Microbiology, Institute of Pharmacy, University of Hamburg, Bundesstrasse 45, D-20146 Hamburg, Germany); David Livermore (Antibiotic Resistance Monitoring and Reference Laboratory, Health Protection Agency, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, UK); Patrice Nordmann (Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France); Gian Maria Rossolini (Dip. di Biologia Molecolare, Sezione di Microbiologia, Policlinico Le Scotte, 53100 Siena, Italy); Trevor Winstanley (Department of Microbiology, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Road, Sheffield S10 2JF, UK)

Komentarze oraz sugestie dotyczące uzupełnień do niniejszego dokumentu należy przesłać na adres Sekretarza Naukowego EUCAST (dane kontaktowe na stronie www.eucast.org).

PRZEDMOWA DO POLSKIEGO TŁUMACZENIA

Dokument „Zasady interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów – zalecenia ekspertów EUCAST” jest polskim tłumaczeniem dokumentu „EUCAST Expert rules In antimicrobial susceptibility testing, version 1, April 2008” obecnie dostępnym na stronie internetowej EUCAST www.eucast.org.

UWAGA! W związku z nowymi wartościami granicznymi cefalosporyn III i IV generacji oraz aztreonamu dla Enterobacteriaceae występuje brak zgodności pomiędzy wartościami granicznymi i zasadami interpretacji zamieszczonymi w obecnej publikacji w tabeli 9.1 i 9.3. Nowa, zgodna z wartościami granicznym, wersja zasad interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości jest spodziewana na początku 2011 roku. Obecna wersja dokumentu obowiązuje do czasu ukazania się na stronie internetowej EUCAST nowej wersji „Zasad interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów – zalecenia ekspertów EUCAST”. Wkrótce po jej opublikowaniu ukaże się uaktualnione polskie tłumaczenie.

W opracowaniu polskiego tłumaczenia brali udział członkowie Zespołu Roboczego ds. wprowadzania zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST:

dr n. med. Dorota Żabicka – Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów

dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

dr n. med. Krzysztof Burdynowski - Publiczny Samodzielny Zespół Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu

dr n. med. Krzysztof Golec - Szpital Wojewódzki Nr 2 im św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

mgr Paweł Gruszczyński – Wielkopolskie Centrum Pulmunologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu

dr n. med. Jolanta Kędzierska - Szpital Uniwersytecki w Krakowie

mgr Ewa Młodzińska – Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej

dr n. med. Elżbieta Stefaniuk – Narodowy Instytut Leków, Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej

którym bardzo dziękuję za zaangażowanie w przygotowanie tego dokumentu.

prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz

Przewodnicząca Zespołu Roboczego ds. wprowadzania

zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST:

Wstęp

Podkomitet ds. opracowania zasad interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów (przewodniczący Roland Leclercq) został powołany na początku 2006r. w celu przygotowania opracowania zasad pomocnych mikrobiologom w interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów. Stosowanie tych zasad przyczyni się również do zapewnienia jakości poprzez zwrócenie uwagi na wyniki nieprawidłowe lub nieprawdopodobne.

Proponowane zasady nie mogą stać w sprzeczności z wartościami granicznymi MIC proponowanymi przez EUCAST, jednak warto podkreślić jest fakt, że niektóre antybiotyki nie zostały uwzględnione w dokumencie prezentującym stężenia graniczne EUCAST, a wiele zasad interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości opracowywano przez lata, odnosząc się do rekomendacji zawierających inne wartości graniczne. Pierwsza publikowana obecnie wersja niniejszego dokumentu będzie obecnie wersja niniejszego dokumentu będzie aktualizowana i uzupełniana zależnie od zmian wartości stężeń granicznych EUCAST oraz oparciu o zebrane doświadczenia wynikające ze stosowania proponowanych zasad. Pragniemy wyrazić uznanie za) wkład wszystkich osób, które przesyłały uwagi do kolejnych wersji roboczych w trakcie prac nad niniejszym dokumentem.

Zasady przedstawiono w formie tabel, z podziałem na następujące zagadnienia: oporność naturalna (oporność własna), nietypowe fenotypy oporności oraz zasady interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości.

Oporność naturalna (tabele 1-4)

Oporność naturalna (oporność własna) jest dziedziczną (nie nabytą) opornością, która charakteryzuje wszystkich lub prawie wszystkich przedstawicieli danego gatunku drobnoustrojów. Przeciwbakteryjne działanie leku jest niewystarczające lub lekooporność drobnoustroju jest wrodzona lub tak powszechna, że lek uznaje się za klinicznie nieskuteczny, a oznaczanie lekowrażliwości za zbędne. Z tego względu wynik „wrażliwy” należy traktować z ostrożnością, gdyż najprawdopodobniej jest skutkiem błędnej identyfikacji lub nieprawidłowego oznaczania lekowrażliwości. Także w przypadku potwierdzenia wrażliwości, zastosowanie leku wymaga dokładnego rozważenia. W niektórych przypadkach oporność naturalna może być wyrażona na niskim poziomie. Wówczas wartość MIC jest bliska stężeniu granicznemu dla drobnoustrojów wrażliwych. Niemniej jednak taki antybiotyk należy uznać za klinicznie nieskuteczny. Przypadki braku aktywności antybiotyku *in vivo* przy zachowanej aktywności *in vitro* nie zostały ujęte w tabelach ze względu na kliniczny charakter tego problemu.

Wyjątkowe fenotypy oporności (tabele 5-7)

Oporność niektórych gatunków bakterii na pewne leki przeciwdrobnoustrojowe nie została jeszcze zaobserwowana lub występuje niezwykle rzadko. Wyjątkowe fenotypy oporności powinny być weryfikowane ze względu na możliwość błędnej identyfikacji lub nieprawidłowego oznaczania lekowrażliwości. W przypadku potwierdzenia oporności, izolaty należy przesłać do laboratorium referencyjnego w celu niezależnego potwierdzenia fenotypu oporności. . Prawdopodobnie lista wyjątkowych fenotypów oporności będzie z czasem modyfikowana ze względu na pojawianie się i narastanie zjawiska lekooporności. Może również występować zróżnicowanie regionalne lub dotyczące obszaru całego kraju, a fenotyp oporności niezwykle rzadki w jednej lokalizacji może powszechnie wystąpić w innej.

Zasady interpretacji (tabele 8-13)

Na podstawie identyfikacji izolatu oraz wyniku oznaczenia lekowrażliwości na poszczególne leki przeciwdrobnoustrojowe można pośrednio wnioskować o występowaniu określonych mechanizmów oporności oraz przewidywać oporność także na inne leki. Zastosowanie przedstawionych zasad interpretacji jest ograniczone liczbą i rodzajem przebadanych leków. W związku z powyższym laboratoria muszą samodzielnie podejmować decyzje o doborze antybiotyków przeznaczonych do oceny lekowrażliwości, z uwzględnieniem lokalnych uwarunkowań. Ponadto należy pamiętać, że dowody istotności klinicznej zasad interpretacji są zróżnicowane, stąd prezentowane w tabelach zasady interpretacji oznaczono symbolem literowym wg następującego klucza:

- A.** Istnieją dowody kliniczne, iż sklasyfikowanie szczepu jako wrażliwy prowadzi do niepowodzeń klinicznych
- B.** Dowody są słabe i oparte głównie na doniesieniach kazuistycznych lub modelach eksperymentalnych. Uważa się, iż sklasyfikowanie szczepu jako wrażliwy może prowadzić do niepowodzeń klinicznych
- C.** Brak dowodów klinicznych, jednakże dane mikrobiologiczne wskazują, że stosowanie leku w praktyce klinicznej nie jest zalecane.

Tabela 1: Oporność naturalna (R) rodziny Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae wykazują oporność naturalną na penicylinę G, glikopeptydy, kwas fusydowy, makrolidy (z pewnymi wyjątkami¹), linkosamidy, streptograminy, rifampicynę, daptomycynę oraz linezolid.

Zasada nr.	Organizmy	Ampicylina	Amoksylicyna kw.klawulanowy	Tikarcylina	Piperacylina	Cefazolina	Cefoksytyna	Cefamandol	Cefuroksym	Aminoglikozydy	Tetracykliny/ tigecyklina	Polimyksyna B/ Kolistyna	Nitrofurantoina
1.1	<i>Citrobacter koseri</i>	R		R	R								
1.2	<i>Citrobacter freundii</i>	R	R			R	R						
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R			R	R						
1.4	<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R			R	R						
1.5	<i>Escherichia hermannii</i>	R		R	R								
1.6	<i>Hafnia alvei</i>	R	R			R	R						
1.7	<i>Klebsiella</i> spp.	R		R	R								
1.8	<i>Morganella morganii</i>	R	R			R			R		R	R	R
1.9	<i>Proteus mirabilis</i>										R	R	R
1.10	<i>Proteus vulgaris</i>	R				R		R	R		R	R	R
1.11	<i>Proteus penneri</i>	R				R		R	R		R	R	R
1.12	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R			R				R ²		R	R
1.13	<i>Providencia stuartii</i>	R	R			R				R ²		R	R
1.14	<i>Serratia marcescens</i>	R	R			R		R	R	Uwaga ³		R	
1.15	<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R	R					
1.16	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>											R	

¹ Azytromycyna wykazuje skuteczność *in vivo* w leczeniu duru brzuszego, a erytromycyna może być stosowana do leczenia biegunki podróźnych.

² Wszystkie szczepy *Providencia* spp. produkują chromosomalny enzym AAC(2')-Ia. *Providencia* spp. należy uważać za odporne na wszystkie aminoglikozydy, z wyjątkiem amikacyny i streptomycyny. Niektóre izolaty wykazują słabą ekspresję enzymu i w oznaczeniach *in vitro* wydają się wrażliwe na netilmycynę, jednak powinny być raportowane jak odporne, ponieważ mutacja może prowadzić do nadprodukcji tego enzymu

³ Wszystkie *Serratia marcescens* produkują chromosomalny enzym AAC(6')-Ic, który może umiarkowanie ograniczać aktywność wszystkich aminoglikozydów, z wyjątkiem streptomycyny i gentamicyny.

Tabela 2: Oporność naturalna (R) bakterii Gram-ujemnych niefermentujących

Bakterie Gram-ujemne niefermentujące wykazują oporność naturalną na penicylinę G, cefazolinę, cefoksytynę, cefamandol, cefuroksym, glikopeptydy, kwas fusydowy, makrolidy, linkosamidy, streptograminy, rifampicynę, daptomycynę oraz linezolid.

Zasada nr.	Organizmy	Ampicylina	Amoksylicyna kw.klawulanowy	Tikarcylina	Tikarcylina kw.klawulanowy	Piperacylina	Piperacylina tazobaktam	Cefazolina	Cefotaksym	Ceftriakson	Ceftazydym	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloksacyna	Chloramfenikol	Aminoglikozydy	Trimetoprim	Fosfomycyna	Tetracykliny/ tlicecyklina	Polimyksyna B/ Kolistyna
2.1	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	R ¹	R ¹					R	R	R		R						R	R		
2.2	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	R						R	R	R		R									
2.3	<i>Burkholderia cepacia complex</i> ²	R	R	R	R			R				R	R		R	R	R ³	R	R		R
2.4	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	R		R	R			R	R	R	R	R	R	R							R
2.5	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R									
2.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R					R	R	R		R				R	Uwaga4	R ⁵		R	
2.7	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R		R	R	R	R	R	R ⁶	R	R	R			R ³	R ⁷	R		

1. *A. baumannii* może wykazywać wrażliwość na połączenia ampicylina – sulbaktam, ze względu na aktywność sulbaktamu wobec tego gatunku.

2. *Burkholderia cepacia complex* obejmuje różne gatunki bakterii. Niektóre szczepy mogą wykazywać wrażliwość na niektóre antybiotyki β laktamowe *in vitro*.

3. *Burkholderia cepacia* oraz *Stenotrophomonas maltophilia* wykazują oporność naturalną na wszystkie aminoglikozydy. Oporność naturalną przypisuje się niskiej przepuszczalności osłon komórkowych oraz czynnemu usuwaniu leku z komórki. Dodatkowo większość *Stenotrophomonas maltophilia* wytwarza enzym chromosomalny AAC(6')-Ic. W oznaczaniu wrażliwości na płytках agarowych bardziej wiarygodne wyniki oznaczania oporności na aminoglikozydy uzyskuje się po inkubacji w temperaturze 30°C lub w temperaturze pokojowej niż w temperaturze 35-37°C.

4. *Pseudomonas aeruginosa* wykazują naturalną oporność na kanamycynę i neomycynę, związaną z niską aktywnością enzymu AAC(3')-IIb

5. *Pseudomonas aeruginosa* zazwyczaj wykazują oporność naturalną na trimetoprim oraz umiarkowaną wrażliwość na sulfonamidy. Należy uznawać je także za odporne na trimetoprim/sulfametoksazol, chociaż mogą wykazywać wrażliwość *in vitro*.

6. *Stenotrophomonas maltophilia* należy uznawać za odporne na ceftazydym, chociaż mogą wykazywać wrażliwość *in vitro*.

7. *Stenotrophomonas maltophilia* zazwyczaj wykazują wrażliwość na trimetoprim/sulfametoksazol i oporność na sam trimetoprim.

Tabela 3: Oporność naturalna (R) innych bakterii Gram-ujemnych

Wykazują one naturalną oporność na glikopeptydy, linkosamidy, daptomycynę oraz linezolid.

Zasada nr.	Organizmy	Makrolidy	Kwas fusydowy	Streptograminy	Trimetoprim	Kwas nalidyksowy
3.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	R	R			
3.2	<i>Moraxella catarrhalis</i>				R	
3.3	<i>Neisseria spp.</i>				R	
3.4	<i>Campylobacter fetus</i>		R	R	R	R
3.5	<i>Campylobacter jejuni/ coli</i>		R	R	R	

Tabela 4: Oporność naturalna bakterii Gram-dodatnich

Bakterie Gram-dodatnie są również naturalnie odporne na aztreonam, temocylinę, polimyksynę B/ kolistynę i kwas nalidyksowy

Zasada nr.	Organizmy	Kwas fusydowy	Ceftazydym	Cefalosporyny (oprócz ceftazydymu)	Aminoglikozydy	Linkosamidy	Chinupristyna daifopristyna	Wankomycyna	Teikoplanina	Fosfomicyna	Nowobiocyna	Nitrofurantoina	Trimetoprim/sulfametoksazol
4.1	<i>Staphylococcus spprophyticus</i>		R							R	R		
4.2	<i>Staphylococcus cohnii, xylosus</i>		R								R		
4.3	<i>Staphylococcus capitis</i>		R							R			
4.4	Inne gronkowce koagulazo-ujemne oraz <i>Staphylococcus aureus</i>		R										
4.5	<i>Streptococcus</i> spp.	R			LLR								
4.6	<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R	LLR	R	R						(R) ¹
4.7	<i>Enterococcus gallinarum, casseliflavus</i>	R	R	R	LLR	R	R	R					(R) ¹
4.8	<i>Enterococcus faecium</i>	R	R	R	LLR ²								(R) ¹
4.9	<i>Corynebacterium</i> spp.									R			
4.10	<i>Listeria monocytogenes</i>		R	R									
4.11	<i>Leuconostoc, Pedicococcus</i>							R	R				
4.12	<i>Lactobacillus</i> spp. (niektóre gatunki)							R	R				

LLR: Oporność niskiego stopnia na aminoglikozydy. Połączenia aminoglikozydów z inhibitorami syntezy ściany komórkowej (penicyliny i glikopeptydy) wykazują działanie synergistyczne i bakteriobójcze wobec izolatów wrażliwych na inhibitory syntezy ściany komórkowej i niewykazujących oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy.

1. Enterokoki wykazują na ogół wrażliwość *in vitro* na połączenie trimetoprim/sulfametoksazol, chociaż są odporne na same sulfonamidy. Zastosowanie połączenia trimetoprim/sulfametoksazol w leczeniu zakażeń wywołanych przez enterokoki wzbudza kontrowersje. Najprawdopodobniej najlepiej unikać stosowania tego leku w przypadku ciężkich zakażeń.
2. Obok oporności niskiego stopnia na aminoglikozydy, *E. faecium* wytwarza również chromosomalny enzym AAC(6'), który jest odpowiedzialny za utratę synergizmu pomiędzy aminoglikozydami (z wyjątkiem amikacyny, streptomycyny i gentamicyny) a penicylinami lub glikopeptydami.

Tabela 5: Wyjątkowe fenotypy bakterii Gram – ujemnych

Zasada nr.	Organizmy	Wyjątkowe fenotypy
5.1	Wszystkie Enterobacteriaceae	Oporne na ertapenem, meropenem, imipenem (z wyjątkiem <i>Proteus</i> spp.)
5.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> i <i>Acinetobacter</i> spp.	Oporne na kolistynę
5.3	<i>Haemophilus influenzae</i>	Oporne na którąkolwiek z cefalosporyn trzeciej generacji, karbapenemy, fluorochinolony
5.4	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Oporne na ciprofloksacynę i którąkolwiek z cefalosporyn trzeciej generacji
5.5	<i>Neisseria meningitidis</i>	Oporne na penicylinę (MIC>1 mg/l), cefalosporyny trzeciej generacji, ciprofloksacynę
5.6	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Oporne na wszystkie cefalosporyny trzeciej generacji i spektinomycynę.

Tabela 6: Wyjątkowe fenotypy bakterii Gram – dodatnich

Zasada nr.	Organizmy	Wyjątkowe fenotypy
6.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Oporne na wankomycynę, linezolid, chinupristynę/dalfopristynę, daptomycynę, tigecyklinę
6.2	Gronkowce koagulazo-ujemne	Oporne na wankomycynę, linezolid, chinupristynę/dalfopristynę, daptomycynę, tigecyklinę
6.3	<i>Corynebacterium</i> , grupa JK	Oporne na wankomycynę, teikoplaninę, linezolid, chinupristynę/dalfopristynę, daptomycynę, tigecyklinę
6.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Oporne na imipenem, meropenem, wankomycynę, teikoplaninę, linezolid, chinupristynę/ dalfopristynę, daptomycynę, tigecyklinę, rifampicynę.
6.5	Paciorkowce β -hemolizujące grupy A, B, C i G	Oporne na penicylinę, cefalosporyny, wankomycynę, teikoplaninę, linezolid, chinupristynę/dalfopristynę, daptomycynę, tigecyklinę
6.6	<i>Enterococcus</i> spp.	Oporne na linezolid, daptomycynę, tigecyklinę Oporne na teikoplaninę ale nie na wankomycynę.
6.7	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i> , <i>Enterococcus avium</i>	Wrażliwe na chinupristynę/dalfopristynę. Należy rozważyć, czy nie doszło do błędnej identyfikacji. W przypadku jednocześnie potwierdzonej oporności na ampicylinę, prawie na pewno jest to szczep <i>E. faecium</i> .
6.8	<i>Enterococcus faecium</i>	Oporne na chinupristynę/ dalfopristynę. Należy rozważyć błędną identyfikację, zwłaszcza jeśli drobnoustroje wykazują jednocześnie wrażliwość na ampicylinę.

Tabela 7: Wyjątkowe fenotypy bakterii beztlenowych

Zasada nr.	Organizmy	Wyjątkowe fenotypy
7.1	<i>Bacteroides</i> spp.	Oporne na metronidazol, karbapenemy
7.2	<i>Clostridium difficile</i>	Oporne na metronidazol, wankomycynę

Tabela 8: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla antybiotyków β -laktamowych oraz ziarenkowców Gram – dodatnich

Zasada nr.	Drobnoustrój	Antybiotyk	Zasada	Wyjątki	Podstawa naukowa	Ocena zasady	Publikacje
8.1	<i>Staphylococcus</i> spp.	Penicyliny izoksazolilowe	W przypadku potwierdzonej oporności na penicyliny izoksazolilowe (wykrytej z zastosowaniem oksacyliny lub cefoksytyny, lub też przez wykrycie genu <i>mecA</i> lub PBP2a), szczep należy raportować jako oporny na wszystkie antybiotyki β -laktamowe	Nowe, w trakcie badań cefalosporyny działające na MRSA, np. ceftobiprol i ceftarolina	Wytwarzanie PBP2a (kodowanego przez gen <i>mecA</i>) prowadzi do oporności krzyżowej na β -laktamy z wyjątkiem ceftobiprolu i ceftaroliny.	A	Chambers H.F. i wsp., 1990 Page M.G. i wsp., 2006
8.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	Penicyliny	W przypadku stwierdzenia produkcji penicylinazy, izolat należy raportować jako oporny na wszystkie penicyliny, niezależnie od wartości MIC, z wyjątkiem penicylin izoksazolilowych, oraz połączeń z inhibitorami β laktamaz.	Oznaczanie wytwarzania penicylinazy może nie być zalecane w niektórych krajach, ze względu na częste występowanie szczepów produkujących penicylinazę (>90%) oraz trudności techniczne w wykonaniu testu. W takim przypadku za właściwe uznaje się klasyfikowanie wszystkich izolatów jako opornych na penicylinę benzylową, ampicylinę i amoksycylinę.	Produkcja penicylinazy prowadzi do oporności na wszystkie penicyliny z wyjątkiem penicylin izoksazolilowych.	C	Nathwani D. i wsp. Drugs. 1993
8.3	Paciorkowce β -hemolizujące (grupa A, B, C, G)	Penicylina benzylowa	Wrażliwość na penicylinę oznacza drażliwość na aminopenicyliny, cefalosporyny oraz karbapenemy. W przypadku stwierdzenia oporności na penicylinę należy sprawdzić identyfikację drobnoustroju oraz powtórzyć	Niektóre, rzadko występujące izolaty paciorkowców grupy B, mogą wykazywać obniżoną drażliwość na penicylinę.	Wrażliwość na penicylinę uznawana jest za zasadę obowiązującą. Dotychczas nie stwierdzono izolatów opornych na β -laktamy, z wyjątkiem paciorkowców grupy B (wartości MIC penicyliny do 0,6 mg/L)	C	Karlovsy J.A. i wsp., 2002 Casey J.R. i wsp., Clin. Infect. Dis., 2004

			oznaczenie lekowrażliwości.				
8.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Antybiotyki β -laktamowe	W przypadku stwierdzenia oporności w teście przesiewowym z użyciem krążka z oksacyliną, należy oznaczyć MIC dla penicyliny benzylowej, ampicyliny (lub amoksycyliny) oraz cefotaksymu (lub ceftriaksonu). O wrażliwości na cefalosporyny i karbapenemy nie można wnioskować na podstawie oznaczania wrażliwości na penicylinę. Klasyfikować zgodnie z wynikami uzyskanymi dla poszczególnych leków,		Powstawanie białek PBP o mozaikowej strukturze prowadzi do występowania różnych fenotypów oporności na leki β -laktamowe.	B	Nagai K. i wsp. 2002 File T.M. Jr, 2006
8.5	<i>Streptococcus</i> spp. grupa <i>viridans</i>	Penicylina benzylowa	W przypadku potwierdzonej oporności na penicylinę, należy oznaczyć wartość MIC dla penicyliny benzylowej, ampicyliny (lub amoksycyliny) oraz cefotaksymu (lub ceftriaksonu).. O wrażliwości na cefalosporyny i karbapenemy nie można wnioskować na podstawie oznaczania wrażliwości na penicylinę. Klasyfikować zgodnie z wynikami uzyskanymi dla poszczególnych leków.		Powstawanie białek PBP o mozaikowej strukturze prowadzi do występowania różnych fenotypów oporności na leki β -laktamowe	C	Jones M.E. i wsp., 2004 Kuriyama T. i wsp., 2002
8.6	<i>Enterococcus</i> spp.	Ampicylina	W przypadku potwierdzonej oporności na ampicylinę, należy izolat sklasyfikować jako odporny na ureidopenicyliny oraz karbapenemy.		Zmiany struktury białka PBP5 prowadzą do zmniejszenia powinowactwa do β -laktamów. W kilku krajach poza Europą izolowano pojedyncze szczepy wytwarzające penicylinazę.	C	Weinstein M.P. i wsp., 2004 Ono S. i wsp., 2005

Tabela 9: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla antybiotyków β -laktamowych oraz Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. oraz *Acinetobacter* spp.

Zasada nr.	Drobnoustrój	Antybiotyk	Zasada	Wyjątki	Podstawa naukowa	Ocena zasady	Publikacje
9.1	Enterobacteriaceae (dla <i>Klebsiella oxytoca</i> , oraz <i>Citrobacter koseri</i> – patrz zasada 9.3)	Oksymino – cefalosporyny, aztreonam	W przypadku oporności lub średniej wrażliwości na którąkolwiek z oksymino – cefalosporyn III lub IV generacji lub aztreonam, należy wykonać test na ESBL. W przypadku wyniku dodatniego, raportować wszystkie izolaty wrażliwe na te cefalosporyny (włącznie z cefalosporynami IV generacji) oraz aztreonam jako średniowrażliwe, zaś izolaty średniowrażliwe jako odporne. Szczepy wytwarzające ESBL mogą wydawać się wrażliwe na połączenia penicylin z inhibitorami β -laktamaz. Zastosowanie tych leków w terapii zakażeń wywołanych przez szczepy wytwarzające ESBL pozostaje kontrowersyjne i należy podchodzić do takiej terapii z ostrożnością. W przypadku ujemnego wyniku testu na ESBL, patrz zasada 9.2.		Nieliczni producenci ESBL mogą w testach <i>in vitro</i> wykazywać wrażliwość na oksymino – cefalosporyny III lub IV generacji bądź aztreonam. Skuteczność stosowania cefotaksymu, ceftazydymu oraz ceftriaksonu w terapii zakażeń wywołanych przez szczepy wytwarzające ESBL, o wartościach MIC leków niższych niż 2 mg/L dla tych leków wymaga dokładniejszego udokumentowania.	C	Brun-Buisson i wsp., 1987 Jarlier V. i wsp., 1988 Livermore D.M. i Brown D.F., 2001 Wong-Beringer A. i wsp., 2002 Paterson D.L. i Bonomo R.A., 2005 Paterson D.L., 2006 Paterson i wsp., 2004 Bhavnani i wsp., 2006
9.2	Enterobacteriaceae (<i>Klebsiella oxytoca</i> , oraz <i>Citrobacter koseri</i> – patrz zasada 9.3)	Oksymino – cefalosporyny	Izolaty odporne na cefotaksym, ceftazydym i ceftriakson, przy ujemnym wyniku testu na ESBL i wrażliwe na cefepim, raportować zgodnie z uzyskanymi wynikami.		Takie szczepy to prawdopodobnie izolaty z derepresją AmpC, lub AmpC kodowaną na plazmidzie. Cefepim pozostaje opcją	A	Sanders W.E. i wsp. 1996

					terapeutyczną w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy z nadprodukcją AmpC. Fenotypowe potwierdzenie produkcji cefalosporynazy AmpC można wykonywać za pomocą testu synergizmu z zastosowaniem kwasu boronowego lub kloksacyliny, w połączeniu np. z cefotaksymem.		
9.3	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Citrobacter koseri</i>	Oksymino – cefalosporyny, aztreonam	W przypadku oporności na aztreonam, cefuroksym, ceftriakson oraz piperacylinę/tazobaktam, a wrażliwości na ceftazydym (cefotaksym i cefepim mogą wykazywać różną wrażliwość), należy wykonać test na ESBL. W przypadku wyniku dodatniego w teście z zastosowaniem ceftazydymu i inhibitora, postępować jak w przypadku producentów ESBL (patrz zasada 9.1). Jeśli wynik jest ujemny lub słabo dodatni dla ceftazydymu i inhibitora, izolat najprawdopodobniej charakteryzuje się zwiększoną produkcją chromosomalnej β-laktamazy i nie ma potrzeby modyfikacji wyniku.		Ceftazydym nie jest substratem dla chromosomalnej β-laktamazy <i>K. oxytoca</i> (K1/KOXY) oraz <i>C. koseri</i> , i nie wykazuje efektu inokulum. Ten mechanizm nie występuje w przypadku <i>K. pneumoniae</i> .	C	Potz N.A. i wsp, 2004
9.4	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>	Cefotaksym Ceftriakson Ceftazydym	W przypadku stwierdzenia wrażliwości <i>in vitro</i> , nie należy stosować cefotaksymu, ceftriaksonu lub ceftazydymu w monoterapii ze względu na ryzyko selekcji szczepów	Stosowanie cefalosporyn III generacji w połączeniu z aminoglikozydami może również prowadzić do	Obserwowana selekcja zmutowanych szczepów opornych z derepresją AmpC w trakcie terapii.	A (<i>Enterobacter</i>) B (pozos-tała)	Chow J.W. i wsp., 1991 Schwaber M.J. i wsp., 2003

			opornych. Raport powinien być opatrzone odpowiednim komentarzem lub wynikiem dla tych antybiotyków należy pominąć w raporcie z badania.	niepowodzenia terapeutycznego, na skutek selekcji opornych mutantów. Zaobserwowano jednakże pozytywny efekt ochronny w przypadku terapii skojarzonej z fluorochinolonami. Ryzyko selekcji szczepów opornych nie występuje lub jest znacznie zmniejszone w przypadku stosowania cefepimu.			
9.5	Enterobacteriaceae (przede wszystkim <i>Klebsiella</i> spp. oraz <i>E.coli</i>)	Piperacylina	Szczepy oporne na tikarcylinę i wrażliwe na piperacylinę, należy raportować jako oporne na piperacylinę.	Zasada ta nie dotyczy połączeń tych penicylin z inhibitorami.	β-laktamazy hydrolizujące tikarcylinę oddziałują również na piperacylinę, jednak oporność może być słabiej wyrażana w przypadku niskiego poziomu ekspresji β- laktamaz	C	Jarlier V. i wsp., 1986
9.6	Enterobacteriaceae, <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.	Karbapenemy	Wynik oznaczenia wrażliwości na jeden z karbapenemów (imipenem, meropenem, ertapenem) nie może podlegać ekstrapolacji na inne karbapenemy.	Tylko w przypadku <i>Enterobacteriaceae</i> : w przypadku stwierdzenia oporności na imipenem lub meropenem, należy raportować izolat jako oporny na ertapenem bez dalszego oznaczania.	Występuje zróżnicowana zdolność hydrolizy przez enzymy AmpC, zależność od poryn i zależność od pomp błonowych	C	
9.7	Enterobacteriaceae, <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.	Karbapenemy	W przypadku potwierdzenia produkcji metalo-β-laktamaz wyniki oznaczenia wrażliwości na antybiotyki β-laktamowe należy interpretować: wrażliwe jako średnio wrażliwe, średnio wrażliwe jako oporne, z		Metalo-β-laktamazy mają zdolność hydrolizy wszystkich antybiotyków β-laktamowych z wyjątkiem monobaktamów.	B	Walsh T. i wsp, 2005

			wyjątkiem aztreonamu, dla którego oznaczenia raportuje się zgodnie z uzyskanymi wynikami.				
9.8	Enterobacteriaceae	Karbapenemy, Oksyimino-cefalosporyny, aztreonam	W przypadku obniżonej wrażliwości na karbapenemy ORAZ oksyimino-cefalosporyny ORAZ aztreonam, oporność może być wynikiem obecności β -laktamaz KPC, IMI, GES lub może być związana z AmpC lub ESBL i równocześnie zmianami przepuszczalności osłon komórkowych. W każdym przypadku w grupie karbapenemów oporność w pierwszym rzędzie stwierdzana jest dla ertapenemu. Możliwy jest synergizm pomiędzy karbapenemami a kwasem klawulanowym, wobec enzymów KPC lub jednocześnie występowanie ESBL i zaburzeń przepuszczalności osłon komórkowych.		Karbapenemaza KPC lub jednocześnie występowanie ESBL lub AmpC ze zmianami przepuszczalności osłon komórkowych	C	Livermore D. i Woodford N., 2005 Bratu S. i wsp., 2005 Woodford N. i wsp., 2007

Tabela 10: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla antybiotyków β -laktamowych oraz innych bakterii Gram-ujemnych

Zasada nr.	Drobnoustrój	Antybiotyk	Zasada	Wyjątki	Podstawa naukowa	Ocena zasady	Przypisy
10.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicylina	Ampicylina jest przedstawicielem klasy dla amoksycyliny.			C	
10.2	<i>Haemophilus influenzae</i>	Penicyliny	Izolaty produkujące penicylinazy (dodatni test z nitrocefiną) należy raportować jako odporne na ampicylinę lub amoksycylinę.		Oporność na ampicylinę związana z produkcją β -laktamaz, może być błędnie zidentyfikowana z zastosowaniem metody dyfuzyjno-krażkowej. Wytwarzanie penicylinaz należy oceniać używając testu chromogennego	A	Thomas W.J. i wsp., 1974 Medeiros A.A. i O'Brien T.F., 1975
10.3	<i>Haemophilus influenzae</i>	Penicyliny i cefalosporyny	Izolaty odporne na ampicylinę, nie wytwarzające β -laktamazy (BLNAR), należy raportować jako odporne na amoksycylinę/ kwas klawulanowy, ampicylinę/ sulbaktam, cefaklor, cefamandol, cefetamet, cefprozil i cefuroksym		Izolaty BLNAR wykazują zmniejszone powinowactwo białek PBP do antybiotyków β -laktamowych.	C	Ubukata K. i wsp., 2001 Tristram S. i wsp., 2007 Kim I.S. i wsp., 2007
10.4	<i>Haemophilus influenzae</i>	Penicyliny i cefalosporyny	Izolaty wytwarzające β -laktamazę i odporne na amoksycylinę/ kwas klawulanowy (BLPACR), należy raportować jako odporne na ampicylinę/ sulbaktam, cefaklor, cefamandol, cefetamet, cefprozil, cefuroksym i piperacylinę/ tazobaktam.		Izolaty BLPACR wytwarzają β -laktamazy i wykazują zmniejszone powinowactwo białek PBP do antybiotyków β -laktamowych.	C	Tristram S. i wsp., 2007 Kim I.S. i wsp., 2007

10.5	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Penicyliny	Należy raportować jako odporne na penicylinę benzylową, ampicylinę oraz amoksycylinę.	Rzadko spotykane są szczepy nie wytwarzające penicylinaz.	Oporność na ampicylinę związana z produkcją β -laktamazy (β -laktamaza BRO-1/2), może być błędnie identyfikowana z zastosowaniem metody dyfuzyjno krążkowej. Tym niemniej, ze względu na fakt, że ponad 90% szczepów <i>M.catarrhalis</i> jest zdolnych do produkcji β -laktamazy wykonywanie testu na obecność penicylinazy (test z nitrocefina) nie jest wymagane. Zaleca się raportowanie izolatów jak opornych na penicylinę, ampicylinę i amoksycylinę	C	Farmer T. i wsp., 1982
10.6	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Penicyliny	Szczepy wytwarzające penicylinazy (dodatni test cefinazowy) należy raportować jako odporne na penicylinę, ampicylinę oraz amoksycylinę.		Oporność na penicylinę może być związana z wytwarzaniem β -laktamaz kodowanych na plazmidzie (TEM1). Mutacje chromosomalne zmieniające powinowactwo do białek PBP, nieprzepuszczalność osłon komórkowych lub zjawisko pompy błonowej mogą powodować oporność również na połączenia penicylin z inhibitorami β -laktamaz. Wrażliwość na penicyliny izolatów nie wytwarzających β -laktamaz odzwierciedlają wartości graniczne. Wytwarzanie penicylinaz należy oceniać używając testu chromogennego	A	Dillon J.A. i Yeung K.H., 1989 Olesky M. li wsp, 2002 i 2006 Ropp P.A i wsp., 2004

Tabela 11: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla makrolidów, linkosamidów i streptogramin

Zasada nr.	Drobnoustrój	Antybiotyk	Zasada	Wyjątki	Podstawa naukowa	Ocena zasady	Publikacje
11.1	Wszystkie	Erytromycyna	Erytromycyna jest przedstawicielem klasy makrolidów 14- i 15-węglowych.		Oporność na erytromycynę wynika na ogół z wytwarzania metylazy rybosomalnej kodowanej przez geny <i>erm</i> , warunkującej fenotyp oporności typu MLS _B (makrolidy, linkosamidy i streptograminy B) lub z aktywnego wypompowywania leku z komórki przez pompy błonowe. W obu przypadkach występuje oporność krzyżowa pomiędzy erytromycyną a innymi makrolidami 14- i 15-węglowymi.	C	Leclercq R., 2002
11.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	Klindamycyna, Linkomycyna	W przypadku oporności na erytromycynę i wrażliwości na klindamycynę lub linkomycynę, należy wykonać test dwóch krążków wykrywający oporność indukowaną typu MLS _B . W przypadku wyniku ujemnego, izolat należy raportować jako wrażliwy na klindamycynę i linkomycynę. W przypadku wyniku dodatniego, raportować albo jako oporny na klindamycynę i linkomycynę, albo jako wrażliwy z dopiskiem: „W przypadku stosowania leczenia klindamycyną lub linkomycyną występuje niebezpieczeństwo niepowodzenia terapeutycznego na skutek selekcji szczepów o oporności indukowanej na te leki.”. Zaleca		Szczepy gronkowca odporne na makrolidy, a wrażliwe na linkosamidy (klindamycynę i linkomycynę) wytwarzają metylazę rybosomalną kodowaną przez geny <i>erm</i> , determinującą fenotyp oporności MLS _B , lub oporność wynika z aktywnego wypompowywania leku z komórki przez pompy błonowe. W przypadku oporności indukowanej typu MLS _B , może dojść do selekcji szczepów opornych po zastosowaniu w terapii linkosamidów. W przypadku izolatów opornych na makrolidy, posiadających mechanizm oporności związany z pompą błonową, ryzyko selekcji szczepów opornych na linkosamidy wynikające z ich stosowania w terapii nie jest większe niż w przypadku izolatów wrażliwych na erytromycynę. Istnieją doniesienia zarówno o niepowodzeniach jak i	B	Leclercq R., 2002 Lewis J.S. i Morgensen, 2005

			się unikanie stosowania klindamycyny/ linkomycyny w przypadku ciężkich zakażeń.		sukcesach terapeutycznych po zastosowaniu klindamycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez gronkowce o mechanizmie oporności indukowanej typu MLS _B . Fenotyp indukowanej oporności MLS _B w oznaczaniu metodą dyfuzyjno krążkową (metoda dwóch krążków) jest widoczny jako spłaszczenie strefy zahamowania wzrostu wokół krążka z klindamycyną od strony krążka z erytromycyną.		
11.3	<i>Streptococcus</i> spp.	Klindamycyna, Linkomycyna	W przypadku oporności na erytromycynę i wrażliwości na klindamycynę lub linkomycynę, należy wykonać test dwóch krążków wykrywający oporność indukowaną typu MLS _B . W przypadku wyniku ujemnego, izolat należy raportować jako wrażliwy na klindamycynę i linkomycynę. W przypadku wyniku dodatniego, izolat należy raportować jako oporny na klindamycynę i linkomycynę.		Szczepy paciorkowca mogą wykazywać oporność na makrolidy związaną z wytwarzaniem metylazy rybosomalnej kodowanej przez geny <i>erm</i> , determinującej fenotyp oporności MLS _B , lub związaną z aktywnym wypompowywaniem leku przez pompy błonowe kodowane przez geny klasy <i>mef</i> (A). W przypadku oporności indukowanej typu MLS _B , klindamycyna oraz linkomycyna mogą wykazywać lub nie wykazywać aktywności, zależnie od typu i poziomu ekspresji genu <i>erm</i> . W przypadku izolatów opornych na makrolidy, posiadających mechanizm oporności związany z pompą błonową, ryzyko selekcji szczepów opornych na linkosamidy wynikające z ich stosowania w terapii nie jest większe niż w przypadku izolatów wrażliwych na erytromycynę. Fenotyp indukowanej oporności MLS _B w oznaczaniu metodą dyfuzyjno krążkową (metoda dwóch krążków) jest widoczny jako spłaszczenie strefy zahamowania wzrostu wokół krążka z klindamycyną od strony krążka z erytromycyną.	C	Leclercq R., 2002
11.4	<i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.	Klindamycyna	Szczepy odporne na erytromycynę i wrażliwe na klindamycynę należy		Oporność <i>Peptostreptococcus</i> spp. i <i>Bacteroides</i> spp. na makrolidy wynika na ogół z wytwarzania metylazy	C	Reig M. i wsp., 1992a

			raportować jako odporne na klindamycynę.		rybosomalnej kodowanej przez geny <i>erm</i> , determinującej fenotyp oporności MLS _B . W przypadku oporności indukowanej typu MLS _B , oporność na klindamycynę jest słabo wyrażana <i>in vitro</i> i linkosamidy nie powinny być uznane za aktywne wobec w/w drobnoustrojów.		Reig M. i wsp., 1992b
11.5	<i>Staphylococcus</i> spp.	Chinupristyna - dalfopristyna	W przypadku potwierdzonej oporności na klindamycynę, konieczna uwaga o zmniejszonej aktywności bakteriobójczej chinupristyny-dalfopristyny (brak efektu bójczego)		Oporność na klindamycynę (związana z opornością na erytromycynę) jest markerem konstytutywnej oporności o fenotypie MLS _B (makrolidy, linkosamidy, streptograminy B). Oporność krzyżowa na streptograminy B prowadzi do zmniejszonej aktywności bakteriobójczej połączenia chinupristyny i dalfopristyny. Modele eksperymentalne gronkowcowego zapalenia wsierdzia pozwoliły ujawnić sprzeczne wyniki dotyczące skuteczności terapii chinupristyną-dalfopristyną zwierząt zakażonych izolatami o konstytutywnej oporności typu MLS _B .	C	Batard E. i wsp., 2002 Fantint B. i wsp., 1997 Entenza J.M. i wsp., 1995

Tabela 12: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla aminoglikozydów

Zasada nr.	Drobnoustrój	Antybiotyk	Zasada	Wyjątki	Podstawa naukowa	Ocena zasady	Publikacje
12.1	<i>Staphylococcus</i> spp.	Kanamycyna	W przypadku szczepów opornych na kanamycynę, następuje utrata synergizmu między kanamycyną i amikacyną a antybiotykami β -laktamowymi lub glikopeptydami. Izolaty należy raportować jako odporne na kanamycynę i amikacynę.		Oporność na kanamycynę wynika na ogół z wytwarzania APH(3')I-3, ANT(4') (4'')-I lub dwufunkcyjnego enzymu APH(2')-AAC(6), które warunkują utratę synergizmu między kanamycyną i amikacyną a antybiotykami β -laktamowymi lub glikopeptydami niezależnie od wartości MIC.	C	Courvalin P. i Davies J., 1977 Le Goffic F. i wsp., 1976
12.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	Tobramycyna	U szczepów opornych na tobramycynę, następuje utrata synergizmu między tobramycyną i amikacyną a antybiotykami β -laktamowymi lub glikopeptydami. Izolaty należy raportować jako odporne na kanamycynę, tobramycynę i amikacynę.		Oporność na kanamycynę wynika na ogół z wytwarzania ANT(4') (4'')-I lub dwufunkcyjnego enzymu APH(2')-AAC(6), które warunkują utratę synergizmu między kanamycyną, tobramycyną i amikacyną a antybiotykami β -laktamowymi lub glikopeptydami niezależnie od wartości MIC.	C	Le Goffic F. i wsp., 1976
12.3	<i>Staphylococcus</i> spp.	Gentamicyna	W przypadku szczepów opornych na gentamicynę, następuje utrata synergizmu między wszystkimi aminoglikozydami, a antybiotykami β -laktamowymi lub glikopeptydami. Izolaty należy raportować jako odporne na wszystkie aminoglikozydy (z wyjątkiem streptomycyny).	Streptomycyna	Oporność na gentamicynę wynika na ogół z wytwarzania dwufunkcyjnego enzymu APH(2')-AAC(6), który warunkuje utratę synergizmu między wszystkimi aminoglikozydami (z wyjątkiem streptomycyny) a antybiotykami β -laktamowymi lub glikopeptydami niezależnie od wartości MIC.	B	Martel A. i wsp., 1977 Asseray N. i wsp., 2002

12.4	<i>Enterococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	Streptomycyna	W przypadku oporności wysokiego stopnia na streptomycynę (MIC>1024 mg/L) izolaty należy raportować jako odporne wyłącznie na wysokie stężenia streptomycyny (HLSR).		Oporność wysokiego stopnia na streptomycynę jest związana z wytwarzaniem ANT(6) lub innych enzymów, względnie mutacją w genie kodującym podjednostkę 30S rybosomu. Nie obserwuje się oporności krzyżowej na inne aminoglikozydy. Oporność wysokiego stopnia na streptomycynę znosi synergizm między streptomycyną a antybiotykami β-laktamowymi lub glikopeptydami.	A (<i>Enterococcus</i>) B (<i>Streptococcus</i>)	Chow J.W., 2000
12.5	<i>Enterococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp	Kanamycyna	W przypadku oporności wysokiego stopnia na kanamycynę (MIC>512 mg/L) następuje utrata synergizmu między kanamycyną i amikacyną, a antybiotykami β-laktamowymi lub glikopeptydami. Izolat należy raportować jako odporny na wysokie stężenia kanamycyny i amikacyny.		Oporność wysokiego stopnia na kanamycynę wynika na ogół z wytwarzania APH(3')I-3, lub dwufunkcyjnego enzymu APH(2')-AAC(6), które warunkują utratę synergizmu między kanamycyną i amikacyną a antybiotykami β-laktamowymi lub glikopeptydami niezależnie od wartości MIC.	B (<i>Enterococcus</i>) C (<i>Streptococcus</i>)	Courvalin P. i Davies J., 1977 Thauvin C. i wsp., 1985
12.6	<i>Enterococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp	Gentamicyna	W przypadku oporności wysokiego stopnia na gentamicynę (MIC>128 mg/L) następuje utrata synergizmu między wszystkimi aminoglikozydami, a antybiotykami β-laktamowymi lub glikopeptydami. Izolaty należy raportować jako odporne na wysokie stężenia wszystkich aminoglikozydów (z wyjątkiem streptomycyny).	Streptomycyna	Oporność wysokiego stopnia na gentamicynę wynika na ogół z wytwarzania dwufunkcyjnego enzymu APH(2')-AAC(6), który warunkuje utratę synergizmu między wszystkimi aminoglikozydami (z wyjątkiem streptomycyny) a antybiotykami β-laktamowymi lub glikopeptydami niezależnie od wartości MIC	C	Mederski- Samoraj i wsp., 1983 Chow J.W., 2000
12.7	Wszystkie Enterobacteriaceae,	Tobramycyna	W przypadku średniej wrażliwości lub oporności na		Wytwarzanie nabytego enzymu AAC(6')I może nie	C	Benveniste R., Davies

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>		tobramycynę i wrażliwości na gentamicynę i amikacynę, izolaty Enterobacteriaceae należy sklasyfikować jako średnio wrażliwe na amikacynę, zaś izolaty <i>Pseudomonas</i> i <i>Acinetobacter</i> jako odporne na amikacynę.		skutkować widocznym w badaniach fenotypowych mechanizmem oporności pomimo modyfikacji amikacyny.		J. 1971a Galimand i wsp., 1993 Martin i wsp., 1988 Shaw K.J. i wsp., 1991
12.8	Wszystkie Enterobacteriaceae	Gentamicyna	W przypadku średniej wrażliwości na gentamicynę i wrażliwości na inne aminoglikozydy, izolaty należy raportować jako odporne na gentamicynę.		Produkcja enzymu ANT(3)I może odbywać się na niskim poziomie, a izolaty mogą wykazywać obniżoną wrażliwość na gentamicynę.	C	Witchitz J.L. i wsp., 1972 Shaw K.J. i wsp., 1993
12.9	Wszystkie Enterobacteriaceae	Tobramycyna	W przypadku średniej wrażliwości na tobramycynę, oporności na gentamicynę i wrażliwości na amikacynę, izolaty należy raportować jako odporne na tobramycynę.		Produkcja enzymu ANT(2'') może zachodzić na niskim poziomie, a izolaty mogą wykazywać obniżoną wrażliwość na tobramycynę.	C	Benveniste R., Davies J. 1971b Shaw K.J. i wsp., 1993
12.10	Wszystkie Enterobacteriaceae	Netilmycyna	W przypadku średniej wrażliwości na netilmycynę oraz średniej wrażliwości lub oporności na gentamicynę i tobramycynę, izolaty należy raportować jako odporne na netilmycynę.		Produkcja enzymów AAC(3'')II lub AAC(3'')V może zachodzić na niskim poziomie, a izolaty mogą wykazywać zmniejszoną wrażliwość na netilmycynę.	C	Le Goffic F. i wsp., 1974 Shaw K.J. i wsp., 1993
12.11	<i>Haemophilus influenzae</i>	Gentamicyna	W przypadku wrażliwości na gentamicynę, izolaty należy raportować jako wrażliwe na amikacynę, tobramycynę i netilmycynę. Powyższa zasada nie ma zastosowania w przypadku izolatów średniowrażliwych lub opornych na gentamicynę			C	

Tabela 13: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla chinolonów

Zasada nr.	Drobnoustrój	Antybiotyk	Zasada	Wyjątki	Podstawa naukowa	Ocena zasady	Publikacje
13.1	<i>Staphylococcus</i> spp.	Ofloksacyna Ciprofloksacyna	W przypadku oporności na ofloksacynę i ciprofloksacynę i wrażliwości na lewofloksacynę i moksyfloksacynę, na wyniku należy umieścić uwagę: nabycie mutacji punktowej może prowadzić do rozwoju oporności podczas leczenia innymi chinolonami.		Nabycie co najmniej jednej mutacji w genie <i>griA</i> , kodującym miejsce docelowe	C	Jones M.E. i wsp., 1999 Jacoby G.A. i wsp., 2005
13.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	Lewofloksacyna Moksifloksacyna	W przypadku oporności na lewofloksacynę lub moksifloksacynę, izolaty należy raportować jako odporne na wszystkie fluorochinolony.		Nabycie mutacji jednocześnie w genach <i>gyrA</i> i <i>griA</i> prowadzi do całkowitej lub częściowej oporności krzyżowej na wszystkie fluorochinolony.	C	Stein G.E. i wsp., 2003 Jones M.E. i wsp., 1999 Santos Sanchez I. i wsp., 2000
13.3	<i>Streptococcus</i> spp. grupa <i>viridans</i>	Lewofloksacyna	W przypadku oporności na lewofloksacynę, izolaty należy raportować jako odporne na wszystkie fluorochinolony.		Nabycie co najmniej jednej mutacji w genie <i>gyrA</i> lub <i>griA</i> kodującego miejsce docelowe	C	Razonable R.R. i wsp., 2002
13.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ofloksacyna Ciprofloksacyna	W przypadku oporności na ofloksacynę i ciprofloksacynę, i wrażliwości na lewofloksacynę i moksifloksacynę, na wyniku należy umieścić uwagę: nabycie mutacji punktowej może prowadzić do rozwoju oporności podczas leczenia innymi chinolonami.		Nabycie co najmniej jednej mutacji w genie kodującym miejsce docelowe np. genie <i>parC</i> (<i>parE</i>). Mutacje punktowe są lepiej wykrywane z użyciem krążka z norfloksacyną.	C	Montanari M.P. i wsp., 2004 Perez-Trallero E. i wsp., 2003 Urban C. i wsp., 2001 Varon E. i wsp., 2006
13.5	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Lewofloksacyna Moksifloksacyna	W przypadku oporności na lewofloksacynę lub moksifloksacynę, izolaty należy raportować jako odporne na wszystkie fluorochinolony.	.	Nabycie mutacji jednocześnie np. genach <i>parC</i> i <i>gyrA</i> prowadzi do całkowitej lub częściowej oporności krzyżowej	B	Davidson R. i wsp., 2002

					na wszystkie fluorochinolony.		
13.6	Enterobacteriaceae	Ciprofloksacyna	W przypadku oporności na ciprofloksacynę, izolaty należy raportować jako odporne na wszystkie fluorochinolony.		Nabycie co najmniej dwóch mutacji w genach kodujących miejsce docelowe: <i>gyrA</i> plus <i>parC</i> lub <i>gyrA</i> .	B	Komp Lindgren P. i wsp., 2003
13.7	<i>Salmonella</i> spp.	Kwas nalidyksowy	W przypadku oporności na kwas nalidyksowy, izolaty należy raportować jako odporne na wszystkie fluorochinolony		Dowody niepowodzeń klinicznych w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy odporne na kwas nalidyksowy, ze względu na nabycie przynajmniej jednej mutacji w genie kodującym miejsce docelowe <i>gyrA</i> .	A (<i>S. typhi</i>) B (inne <i>Salmonella</i> spp.)	Helms M. i wsp., 2002 Kadhiravan T. i wsp., 2005 Slinger R. i wsp., 2004
13.8	<i>Haemophilus influenzae</i>	Kwas nalidyksowy	W przypadku oporności na kwas nalidyksowy, należy oznaczyć MIC dla fluorochinolonu, który będzie stosowany w terapii (ofloksacyna, ciprofloksacyna, lewofloksacyna lub moksifloksacyna).		Oporność wysokiego stopnia na fluorochinolony spowodowana mutacjami w genach kodujących miejsce docelowe jest rzadko opisywana u <i>H. influenzae</i> .	C	Rodriguez - Martinez J.M. i wsp., 2006
13.9	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ciprofloksacyna	W przypadku oporności na ciprofloksacynę lub ofloksacynę, izolaty należy raportować jako odporne na wszystkie fluorochinolony.			C	Knapp J.S. i wsp., 1997

Publikacje

Tabela 8: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla antybiotyków beta-laktamowych oraz ziarenkowców Gram – dodatnich

- Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis*, 2004;11:1526-1534
- Chambers HF, Sachdeva M, Kennedy S. Binding affinity for penicillin-binding protein 2a correlates with in vivo activity of beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*, 1990;162:705-710
- File TM Jr. Clinical implications and treatment of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Clin Microbiol Infect*, 2006, Suppl 3;31-41.
- Jones ME, Draghi DC, Karlowsky JA, Sahm DF, Bradley JS. Prevalence of antimicrobial resistance in bacteria isolated from central nervous system specimens as reported by U.S. hospital laboratories from 2000 to 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2004;3:3
- Karlowsky JA, Jones ME, Mayfield DC, Thornsberry C, Sahm DF. Ceftriaxone activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens isolated in US clinical microbiology laboratories from 1996 to 2000: results from The Surveillance Network (TSN) Database-USA. *Int J Antimicrob Agents*, 2002;5: 413-26.
- Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Nakamura S, Yamamoto E. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 beta-lactam antibiotics. *Oral Microbiol Immunol.*, 2002;5:285-9.
- Metzidie E, Manolis EN, Pournaras S, Sofianou D, Tsakris A. Spread of an unusual penicillin- and imipenem-resistant but ampicillin-susceptible phenotype among *Enterococcus faecalis* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*, 2006;1:158-60.
- Nagai K, Davies TA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Effects of amino acid alterations in penicillin-binding proteins (PBPs) 1a, 2b, and 2x on PBP affinities of penicillin, ampicillin, amoxicillin, cefditoren, cefuroxime, cefprozil, and cefaclor in 18 clinical isolates of penicillin-susceptible, -intermediate, and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002;5:1273-80.
- Nathwani D, Wood MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 1993; 6: 866-894.
- Ono S, Muratani T, Matsumoto T. Mechanisms of resistance to imipenem and ampicillin in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005;7:2954-8.
- Page MG. Anti-MRSA beta-lactams in development. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;5:480-485.
- Weinstein MP, Mirrett S, Kannagara S, Monahan J, Harrell LJ, Wilson AC, Reller LB. Multicenter evaluation of use of penicillin and ampicillin as surrogates for in vitro testing of susceptibility of enterococci to imipenem. *J Clin Microbiol*, 2004;8:3747-51.

Tabela 9: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla antybiotyków beta-laktamowych oraz Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. oraz *Acinetobacter* spp.

- Bhavnani SM, Ambrose PG, Craig WA, Dudley MN, Jones RN; SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diag Microbiol Infect Dis*, 2006; 54, 231-6.
- Bratu S, Mooty M, Nichani S, Landman D, Gullans C, Pettinato B, Karumudi U, Tolaney P, Quale J. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005;49:3018-20.
- Brun-Buisson CLegrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet*, 1987;2:30
- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med*, 1991;115:585-90.
- Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*, 1988;10:867-78.

Jarlier V, Soussy CJ, Chanal M, Sirot D, Le Van Thoi J, Bismuth R, Grosset J, Duval J, Cluzel R. In vitro effect of piperacillin on aerobic bacteria. Variations according to the phenotypes of resistance to beta-lactam antibiotics. *Presse Med*, 1986;15:2272-8.

Livermore DM, Brown DF. Detection of beta-lactamase-mediated resistance. *J Antimicrob Chemother*, 2001;48 Suppl 1:59-64.

Livermore DM, Woodford N. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol*, 2006;14:413-20.

Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia implications of production of extended spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*, 2004;39:31-37.

Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*, 2005;18:657-86.

Paterson DL. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. *Amer J Med*, 2006;119:S20-8.

Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*, 2006;12:826-36.

Potz NA, Colman M, Warner M, Reynolds R, Livermore DM. False-positive extended-spectrum beta-lactamase tests for *Klebsiella oxytoca* strains hyperproducing K1 betalactamase. *J Antimicrob Chemother*, 2004;53:545-7.

Sanders WE Jr, Tenney JH, Kessler RE. Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant *Enterobacter* species. *Clin Infect Dis*, 1996;23:454-61.

Schwaber MJ, Graham CS, Sands BE, Gold HS, Carmeli Y. Treatment with a broad-spectrum cephalosporin versus piperacillin-tazobactam and the risk for isolation of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Enterobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003;47:1882-6.

Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*, 2005;18:306-25.

Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, Quinn JP, Bush K. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis*, 2002;34:135-46.

Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, Quinn JP, Bush K. Molecular correlation for the treatment outcomes in blood stream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis*, 2002;34:135-46.

Woodford N, Dallow J, Hill, RLR, Palepou M-F, Pike R, Ward ME, Warner M, Livermore D. Mechanisms of ertapenem resistance among *Klebsiella* and *Enterobacter* submitted in the United Kingdom to a reference laboratory. *Int J Antimicrob Agents*, 2007;29:456-9.

Tabela 10: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla antybiotyków beta-laktamowych oraz innych bakterii Gram-ujemnych

Dillon JA, Yeung KH. Beta-lactamase plasmids and chromosomally mediated antibiotic resistance in pathogenic *Neisseria* species. *Clin Microbiol Rev*, 1989;2:S125-33.

Farmer T, Reading C. Beta-Lactamases of *Branhamella catarrhalis* and their inhibition by clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother*, 1982;21:506-8.

Kim IS, Ki CS, Kim S, Oh WS, Peck KR, Song JH, Lee K, Lee NY. Diversity of ampicillin resistance genes and antimicrobial susceptibility patterns in *Haemophilus influenzae* strains isolated in Korea. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007;51:453-60.

Medeiros AA, O'Brien TF. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type B possessing a TEM-type beta-lactamase but little permeability barrier to ampicillin. *Lancet*, 1975;7909:716-9.

Olesky M, Zhao D, Rosenberg RL, Nicholas RA. Porin-mediated antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: ion, solute, and antibiotic permeation through PIB proteins with *penB* mutations. *J Bacteriol*, 2006;188:2300-8.

Olesky M, Hobbs M, Nicholas RA. Identification and analysis of amino acid mutations in porin IB that mediate intermediate-level resistance to penicillin and tetracycline in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002;46:2811-20.

Ropp PA, Hu M, Olesky M, Nicholas RA. Mutations in *ponA*, the gene encoding penicillin-binding protein 1, and a novel locus, *penC*, are required for high-level chromosomally mediated penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002;46:769-77.

Thomas WJ, McReynolds JW, Mock CR, Bailey DW. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* meningitis. *Lancet*, 1974;7852:313.

Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. Clin Microbiol Rev, 2007;20:368-89.
Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Hasegawa K, Takeuchi Y, Sunakawa K, Inoue M, Konno M. Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother, 2001;45:1693-9.

Tabela 11: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla makrolidów, linkozamidów i streptogramin

Batard E, Jacqueline C, Boutoille D, Hamel A, Drugeon HB, Asseray N, Leclercq R, Caillon J, Potel G, Bugnon D. Combination of quinupristin-dalfopristin and gentamicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: experimental rabbit endocarditis study. Antimicrob Agents Chemother, 2002;46:2174-8.
Entenza JM, Drugeon H, Glauser MP, Moreillon P. Treatment of experimental endocarditis due to erythromycin-susceptible or-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with RP 59500. Antimicrob Agents Chemother, 1995;39:1419-24.
Fantin B, Leclercq R, Garry L, Carbon C. Influence of inducible cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B-type antibiotics in *Enterococcus faecium* on activity of quinupristin-dalfopristin in vitro and in rabbits with experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother, 1997;41:931-5.
Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis, 2002;34:482-92.
Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in Staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? Clin Infect Dis, 2005;40:280-5.
Reig M, Fernandez MC, Ballesta JP, Baquero F. Inducible expression of ribosomal clindamycin resistance in *Bacteroides vulgatus*. Antimicrob Agents Chemother, 1992a;36:639-42.
Reig M, Moreno A, Baquero F. Resistance of *Peptostreptococcus* spp. to macrolides and lincosamides: inducible and constitutive phenotypes. Antimicrob Agents Chemother, 1992b;36:662-4.

Tabela 12: Zasady lekowrażliwości interpretacji dla aminoglikozydów

Asseray N, Caillon J, Roux N, Jacqueline C, Bismuth R, Kergueris MF, Potel G, Bugnon D. Different aminoglycoside-resistant phenotypes in a rabbit *Staphylococcus aureus* endocarditis infection model. Antimicrob Agents Chemother, 2002;46:1591-3.
Benveniste R, Davies J. Enzymatic acetylation of aminoglycoside antibiotics by *Escherichia coli* carrying an R factor. Biochemistry, 1971a;10:1787-96.
Benveniste R, Davies J. R-factor mediated gentamicin resistance: A new enzyme which modifies aminoglycoside antibiotics. FEBS Lett, 1971b;14:293-296.
Chow JW. Aminoglycoside resistance in enterococci. Clin Infect Dis, 2000;31:586-9.
Courvalin P, Davies J. Plasmid-mediated aminoglycoside phosphotransferase of broad substrate range that phosphorylates amikacin. Antimicrob Agents Chemother, 1977; 11:619-24
Galimand M, Lambert T, Gerbaud G, Courvalin P. Characterization of the *aac(6')-Ib* gene encoding an aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase in *Pseudomonas aeruginosa* BM2656. Antimicrob Agents Chemother, 1993;7:1456-62.
Le Goffic F, Martel A, Witchitz J. 3-N enzymatic acetylation of gentamicin, tobramycin, and kanamycin by *Escherichia coli* carrying an R factor. Antimicrob Agents Chemother, 1974;6:680-4.
Le Goffic F, Baca B, Soussy CJ, Dublanquet A, Duval J. [ANT(4')I: a new aminoglycoside nucleotidyltransferase found in "*Staphylococcus aureus*". Ann Microbiol (Paris), 1976; 127:391-9.
Martel A, Moreau N, Capmau ML, Soussy CJ, Duval J. 2"-O-phosphorylation of gentamicin components by a *Staphylococcus aureus* strain carrying a plasmid. Antimicrob Agents Chemother, 1977;12:26-30.
Martin P, Jullien E, Courvalin P. Nucleotide sequence of *Acinetobacter baumannii* aphA-6 gene: evolutionary and functional implications of sequence homologies with nucleotide-binding proteins, kinases and other aminoglycoside-modifying enzymes. Mol Microbiol, 1988;2:615-25.

Mederski-Samoraj BD, Murray BE. High-level resistance to gentamicin in clinical isolates of enterococci. *J Infect Dis*, 1983;147:751-7.
Shaw KJ, Hare RS, Sabatelli FJ, Rizzo M, Cramer CA, Naples L, Kocsi S, Munayyer H, Mann P, Miller GH, Verbist L, Van Landuyt H, Glupczynski Y, Catalano M, Woloj M. Correlation between aminoglycoside resistance profiles and DNA hybridization of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991;35:2253-61.
Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev*, 1993;57:138-63.
Thauvin C et al. Antagonistic effect of penicillin-amikacin combinations against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985;28:78-83.
Witchitz JL. Plasmid-mediated gentamicin resistance not associated with kanamycin resistance in Enterobacteriaceae. *J Antibiot*, 1972;25: 622-4.

Tabela 13: Zasady interpretacji lekowrażliwości dla chinolonów

Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, Fleming C, Low DE. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*, 2002;346:747-50.
Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Molbak K. Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella typhimurium*. *Emerg Infect Dis*, 2002;8:490-5.
Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis*, 2005;41 Suppl 2:S120-6.
Jones ME, Visser MR, Klootwijk M, Heisig P, Verhoef J, Schmitz FJ. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999;43:421-3.
Kadhiravan T, Wig N, Kapil A, Kabra SK, Renuka K, Misra A. Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid-resistant *Salmonella typhi*. *BMC Infect Dis*, 2005;5:37.
Knapp JS, Fox KK, Trees DL, Whittington WL. Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis*, 1997;3:33-9.
Komp Lindgren P, Karlsson A, Hughes D. Mutation rate and evolution of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003;47:3222-32.
Montanari MP, Tili E, Cochetti I, Mingoia M, Manzin A, Varaldo PE. Molecular characterization of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolones emerging in Italy. *Microb Drug Resist*, 2004;10:209-17.
Perez-Trallero E, Marimon JM, Gonzalez A, Ercibengoa M, Larruskain J. In vivo development of high-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*, 2005;41:560-4.
Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, Piper KE, Rouse MS, Patel R. Bacteremia due to viridans group Streptococci with diminished susceptibility to levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis*, 2002;34:1469-74.
Rodríguez-Martínez JM, López L, García I and Pascual A. Characterization of a clinical isolate of *Haemophilus influenzae* with a high level of fluoroquinolone resistance. *Antimicrob Chemother*, 2006; 57: 577-8.
Santos Sanches I, Mato R, de Lencastre H, Tomasz A; CEM/NET Collaborators and the International Collaborators. Patterns of multidrug resistance among methicillin-resistant hospital isolates of coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci collected in the international multicenter study RESIST in 1997 and 1998. *Microb Drug Resist*, 2000;6:199-211.
Slinger R, Desjardins M, McCarthy AE, Ramotar K, Jessamine P, Guibord C, Toye B. Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to *Salmonella* spp. with reduced fluoroquinolone susceptibility: a case series. *BMC Infect Dis*, 2004;4:36.
Stein GE, Schooley S, Tyrrell KL, Citron DM, Goldstein EJ. Bactericidal activities of methoxyfluoroquinolones gatifloxacin and moxifloxacin against aerobic and anaerobic respiratory pathogens in serum. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003;47:1308-12.
Urban C, Rahman N, Zhao X, Mariano N, Segal-Maurer S, Drlica K, Rahal JJ. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. *J Infect Dis*, 2001;184:794-8.

Varon E, Houssaye S, Grondin S, Gutmann L, Groupe des Observatoires de la Resistance du Pneumocoque. Nonmolecular test for detection of low-level resistance to fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006;50:572-9.

Zhao X, Eisner W, Perl-Rosenthal N, Kreiswirth B, Drlica K. Mutant prevention concentration of garenoxacin (BMS-284756) for ciprofloxacin-susceptible or –resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003;47:1023-7.

Słownik terminów

Makrolidy 14- i 15-węglowe	Azytromycyna, klarytromycyna, diryromycyna i roksyromycyna
Aminoglikozydy	Amikacyna, gentamicyna, kanamycyna, netilmycyna i tobramycyna
ESBL	β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym
Glikopeptydy	Wankomycyna i teikoplanina
Oporność naturalna	Oporność naturalna jest opornością dziedziczną (nie nabytą), która charakteryzuje wszystkich lub prawie wszystkich przedstawicieli danego gatunku drobnoustrojów. Przeciwbakteryjne działanie leku jest niewystarczające lub lekooporność drobnoustroju jest wrodzona lub tak powszechna, że lek uznaje się za klinicznie nieskuteczny, a oznaczanie lekowrażliwości za zbędne.
Penicyliny izoksazolilowe	Kloksacylina, flukloksacylina, dikloksacylina, meticylina, oksacylina, nafcylina
Linkosamidy	Klindamycyna, linkomycyna
Makrolidy	Erytromycyna, roksyromycyna, klarytromycyna, diryromycyna, azytromycyna, spiramycyna, josamycyna
MLS _B	Fenotyp oporności na makrolidy, linkosamidy, streptograminy B
MRSA	<i>S.aureus</i> oporny na metycylinę
Oksymino-cefalosporyny	Cefepim, cefotaksym, cefpirom, cefpodoksym, ceftazydym, ceftriakson
Streptograminy	Pristynamycyna, chinupristyna-dalfopristyna
Ureidopenicyliny	Azlocylina, mezlocylina, piperacylina