

Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009

Oznaczanie wrażliwości ziarniaków Gram-dodatnich z rodzaju *Streptococcus* spp.

Dorota Żabicka¹, Radosław Izdebski³, Waleria Hryniewicz^{1,2}

1. Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków

2. Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej

3. Zakład Mikrobiologii Molekularnej, Narodowy Instytut Leków

3. Oznaczanie wrażliwości *Streptococcus pneumoniae*

3.1 Metody

Metoda dyfuzyjno-krażkowa: stosowane podłoże KBMHA (Mueller Hinton agar z 5% krwią barania), zawiesina bakteryjna o gęstości 0,5 McFarlanda, inkubacja 20-24h w temp. 35°C ± 2°C, w atmosferze 5% CO₂. Metody oznaczania MIC: metoda rozcieńczeń w agarze, mikrorozcieńczeń w bulionie lub metoda dyfuzji z paska zawierającego gradient antybiotyku [2, 8, 9, 10, 16].

3.2. Najważniejsze mechanizmy oporności

3.2.1 Mechanizmy oporności na antybiotyki β-laktamowe

Przez wiele lat penicylina była podstawowym lekiem w terapii zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae*. Jednakże sytuacja ta na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat zmieniła się, bowiem od początku lat 90. XXw. obserwuje się w wielu krajach szybki wzrost oporności na penicylinę i inne β-laktamy, której dodatkowo często towarzyszy niewrażliwość na inne grupy leków. Oporność na β-laktamy u *S. pneumoniae* jest wynikiem wytwarzania przez bakterie zmodyfikowanych białek PBP (2x, 2b i 1a) biorących udział w biosyntezie ściany komórkowej i jednocześnie będących celem działania tych leków. Zmienione białka

wykazują zmniejszone powinowactwo do antybiotyków β -laktamowych, aczkolwiek nie do wszystkich w równym stopniu, ze względu na zróżnicowany charakter zmian w genach kodujących białka PBP. Izolowano zarówno szczepy *S. pneumoniae* odporne na penicylinę i cefalosporyny III- generacji, jak i odporne na penicylinę i wrażliwe na cefalosporyny III-generacji oraz bardzo rzadko wrażliwe na penicylinę i jednocześnie odporne na cefalosporyny III-generacji [15]. Modyfikacje białek PBP związane są z nabywaniem przez pneumokoki wrażliwe na β -laktamy cząstek DNA zawierającego fragmenty lub całe geny *pbp* od opornych przedstawicieli tego samego gatunku lub gatunków pokrewnych takich jak *S. oralis* czy *S. mitis* [1, 6]. W wyniku tego procesu powstają białka o tzw. mozaikowej strukturze [5], kodowane przez geny wykazujące cechy genów zarówno dawcy, jak i biorcy DNA, niekiedy prezentujące wysoką homologię sekwencji z odpowiednimi genami gatunków komensalnych paciorkowców, takich jak *S. oralis* czy *S. mitis* [12, 13] W Polsce wartości MIC penicyliny dla szczepów *S. pneumoniae* o obniżonej wrażliwości wynoszą najczęściej 2-4 $\mu\text{g/ml}$, ale spotykane są także szczepy o MIC penicyliny dochodzącym do 16 $\mu\text{g/ml}$ [14].

Oznaczanie wrażliwości pneumokoków metodą dyfuzyjno-krażkową na oksacylinę z zastosowaniem krążka z oksacyliną 1 μg jest równoznaczne z oznaczeniem wrażliwości na ampicylinę, amoksycylinę, cefuroksym, cefotaksym, ceftriakson, cefepim, imipenem i meropenem. Aktywność *in vitro* dla każdego z wymienionych leków można oznaczyć stosując metody oznaczania MIC (metoda rozcieńczeń leku w bulionie lub metoda dyfuzji z paska z gradientem antybiotyku). [10]

Dla izolatów z zakażeń inwazyjnych bezwzględnie należy oznaczać MIC penicyliny i cefotaksymu lub ceftriaksonu, a w przypadku izolatów z płynu mózgowo-rdzeniowego dodatkowo także meropenemu, wankomycyny, rifampicyny i chloramfenikolu.

W zależności od wartości MIC penicyliny skuteczne leczenie z zastosowanie penicylin podawanych parenteralnie wymaga dobrania odpowiedniej dla wartości MIC penicyliny dawki leku. Interpretację wyników oznaczania MIC penicylin i cefalosporyn III-generacji podano w tabeli 3.3. [10]. Szczepy o wartości MIC penicyliny $\leq 0,06 \mu\text{g/mL}$ są wrażliwe na ampicylinę, amoksycylinę, cefuroksym, cefotaksym, ceftriakson, cefepim i meropenem. Szczepy o wartości MIC penicyliny $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ są najczęściej wrażliwe na amoksycylinę, cefotaksym, ceftraksom i cefepim, jednak w przypadku potrzeby użycia tych antybiotyków w terapii należy potwierdzić wrażliwość szczepu oznaczając ich MIC.

Ośrodki III stopnia referencyjności powinny przechowywać wielooporne szczepy pneumokoków izolowanych z zakażeń inwazyjnych i innych ciężkich zakażeń jako patogenów alarmowych.

Tab. 3.1. ANTYBIOGRAM PODSTAWOWY

Antybiotyk	Zawartość w krążku	Uwagi
Oksacylina	1 µg	Wrażliwość na oksacylinę (strefa ≥ 20 mm wokół krążka z oksacyliną) oznacza wrażliwość na penicylinę, aminopenicyliny, cefalosporyny, karbapenemy. Na podstawie wielkości strefy zahamowania wzrostu wokół krążka z oksacyliną nie można jednak podać interpretacji średniowrażliwy lub oporny. W tym celu należy oznaczyć MIC penicyliny. W przypadku szczepów izolowanych z zakażeń inwazyjnych oraz szczepów o obniżonej wrażliwości na penicylinę (strefa ≤ 19 mm wokół krążka z oksacyliną) należy bezwzględnie oznaczać MIC penicyliny, cefalosporyny III generacji (cefotaksymu lub ceftriaksonu), a w przypadku izolatów z płynu mózgowo-rdzeniowego dodatkowo meropenemu, wankomycyny i rifampicyny. Szczepy oporne na penicylinę są oporne na cefalosporyny I i II generacji, a niekiedy także III generacji.
Erytromycyna	15 µg	Wynik oznaczania wrażliwości na erytromycynę jest reprezentatywny dla roksytromycyny, klarytromycyny i azytromycyny. Metoda dwóch krążków patrz punkt 4.1. Interpretacja fenotypów oporności – patrz rycina 4.1.
Klindamycyna	2 µg	Metoda dwóch krążków patrz punkt 4.1. Interpretacja fenotypów oporności – patrz rycina 4.1.
Trimetoprim/sulfametoksazol	1,25/23,75 µg	W Polsce obserwuje się wysoki odsetek (około 50%) szczepów opornych.

Tab. 3.2. ANTYBIOGRAM ROZSZERZONY

Antybiotyk	Zawartość w krążku	Uwagi
Wankomycyna	30 µg	Badać rutynowo szczepy izolowane z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego i materiału pochodzącego z zakażeń inwazyjnych. Dla wszystkich tych izolatów należy oznaczać MIC wankomycyny. Dotychczas nie stwierdzono szczepów o podwyższonych wartościach MIC wankomycyny. Wszystkie izolaty, dla których strefa zahamowania wzrostu wokół krążka jest < 17 mm należy przesłać do KORLD
Tetracyklina	30 µg	Wrażliwość na tetracyklinę oznacza wrażliwość na doksycyklinę
Ofloksacyna	5 µg	Przy średniej wrażliwości na ofloksacynę należy oznaczyć MIC moksifloksacyny i lewofloksacyny.
Moksifloksacyna lub lewofloksacyna	5 µg 5 µg	Szczepy oporne na ofloksacynę lub ciprofloksacynę, a wrażliwe na lewofloksacynę lub moksifloksacynę mogą stać się oporne w trakcie terapii chinolonami. Szczepy oporne na lewofloksacynę lub moksifloksacynę należy raportować jako oporne na wszystkie fluorochinolony [3].
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 w terapii skojarzonej np. z wankomycyną w zakażeniu opon mózgowo-rdzeniowych, nigdy nie należy stosować w monoterapii.
Linezolid	30 µg	Nigdy jako lek pierwszego rzutu – zgodnie z rejestracją może być stosowany w leczeniu zapalenia płuc, skomplikowanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej

Tab. 3.3. Interpretacja wartości MIC dla penicylin i cefalosporyn III-generacji [10]

Antybiotyk	Wartość MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	wrażliwy	średniowrażliwy	oporny
Penicylina (doustna penicylina V)	$\leq 0,06$	0,12-1	≥ 2
Penicylina parenteralna (interpretacja dla szczepów izolowanych z płynu mózgowo rdzeniowego)	$\leq 0,06$	-	$\geq 0,12$
Penicylina parenteralna (interpretacja dla szczepów izolowanych z innych materiałów niż płyn mózgowo rdzeniowy, (zakażenia bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego))	≤ 2	4	≥ 8
Amoksycylina¹ (interpretacja dla szczepów izolowanych z innych materiałów niż płyn mózgowo rdzeniowy, zakażenia bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego)	≤ 2	4	≥ 8
Cefotaksym lub ceftriakson (interpretacja dla szczepów izolowanych z płynu mózgowo rdzeniowego)	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Cefotaksym lub ceftriakson (interpretacja dla szczepów izolowanych z innych materiałów niż płyn mózgowo rdzeniowy, zakażenia bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego)	≤ 1	2	≥ 4

¹ Stosowanie jedynie dla szczepów izolowanych z materiałów innych niż płyn mózgowo-rdzeniowy.

3.3. Szczepy wzorcowe:

Streptococcus pneumoniae ATCC 49619

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

Zawarte w tym rozdziale rekomendacje obejmują paciorkowce β -hemolizujące należące do grup: A (*Streptococcus pyogenes*), B (*S. agalactiae*), grupy C i G oraz paciorkowców z grupy viridans. Kryteria interpretacyjne dla grupy viridans odnoszą się do paciorkowców zieleniących oraz rosnących w postaci małych kolonii paciorkowców β -hemolizujących posiadających antygen grupowy A, C, F lub G zaliczanych do grupy *Streptococcus anginosus* (dawniej *S. milleri*) [10].

4.1. Metody

Metoda dyfuzyjno-krażkowa: stosowane podłoże KBMHA (Mueller Hinton agar z 5% krwią baranią), zawiesina bakteryjna o gęstości 0,5 McFarlanda, inkubacja 20-24h w temp. $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, w atmosferze 5% CO_2 . Metody oznaczania MIC: metoda rozcieńczeń w agarze,

mikrorozcieńczeń w bulionie lub metoda dyfuzji z paska zawierającego gradient antybiotyku [2, 8, 9, 10, 16].

4.2. Najważniejsze mechanizmy oporności

4.2.1. Mechanizm oporności na penicylinę

Paciorkowce β -hemolizujące z grup A, C i G są wrażliwe na penicylinę. Bardzo rzadko stwierdzane są izolaty paciorkowców β -hemolizujących z grupy B o obniżonej wrażliwości na penicylinę (MIC penicyliny benzyłowej dochodzący do 0,6 $\mu\text{g/mL}$). U paciorkowców z grupy viridans obserwuje się różnorodny stopień oporności na penicylinę i inne antybiotyki β -laktamowe związane z modyfikacją struktury białek PBP. Podobnie jak w przypadku *S.pneumoniae* u paciorkowców z grupy viridans stwierdza się występowanie tzw. mozaikowych białek PBP, powstających na skutek wymiany fragmentów DNA pomiędzy gatunkami paciorkowców zieleniących [3]. W przypadku stwierdzenia oporności na penicylinę należy oznaczyć wartość MIC ampicyliny lub amoksycyliny oraz cefotaksymu lub ceftriaksonu. Izolaty wrażliwe na penicylinę są uznawane za wrażliwe na ampicylinę, amoksycylinę, cefazolinę i inne antybiotyki β -laktamowe [3,10].

4.2.2. Mechanizmy oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B

U paciorkowców obserwuje się następujące dwa mechanizmy oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B: modyfikacja miejsca docelowego działania leku lub mechanizm wypompowywania leku z komórki. Modyfikacja miejsca docelowego działania leku warunkowana jest obecnością genów *erm* (głównie *erm(A)*, *erm(B)*) kodujących metylazy rybosomalne i nadających oporność w mechanizmie MLS_B konstytutywnym lub indukcyjnym. W zależności od typu genu *erm* i poziomu jego ekspresji, fenotypowej oporności na erytromycynę może towarzyszyć zachowanie wrażliwości na linkosamidy (klindamycynę i linkomycynę). Jednak pomimo to, **w przypadku stwierdzenia mechanizmu MLS_B , zarówno konstytutywnego jak i indukcyjnego, w leczeniu nie powinno się stosować makrolidów, klindamycyny i streptogramin B ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.** Drugi mechanizm oporności związany jest z obecnością pomp błonowych aktywnie wypompowujących lek z komórki. U paciorkowców opisano tzw. M-fenotyp związany z obecnością pompy błonowej *mef(A)*, warunkującej oporność na erytromycynę i pozostałe makrolidy 14 i 15-członowe [3, 7].

4.3. Antybiogram dla paciorkowców β -hemolizujących z grup A, B, C i D

Przedstawione tabele zawierają rekomendacje oznaczanie lekowrażliwości dla tworzących duże kolonie ropotwórczych paciorkowców z grupy A (*S.pyogenes*), z grupy B (*S.agalactiae*) oraz z grup C i G [10]

Tab. 4.1. ANTYBIOGRAM PODSTAWOWY

Antybiotyk	Zawartość w krążku	Uwagi
Penicylina lub ampicylina	10 IU 10 μ g	W rutynowej diagnostyce można pominąć oznaczanie wrażliwości na penicylinę i inne antybiotyki β -laktamowe u prawidłowo zidentyfikowanych szczepów β -hemolizujących paciorkowców grup A i B, ponieważ zarówno <i>S. pyogenes</i> jak i <i>S. agalactiae</i> są powszechnie wrażliwe na penicylinę, ampicylinę i inne β -laktamy. Szczepy tych gatunków należy przesłać do KORLD jeżeli strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z penicyliną lub ampicyliną jest <24 mm lub MIC penicyliny $\geq 0,12$ μ g/mL, [3, 10]. Wrażliwość na penicylinę w przypadku paciorkowców β -hemolizujących z grupy A, B, C i G oraz paciorkowców zieleniących oznacza wrażliwość na wszystkie antybiotyki β -laktamowe [3, 10].
Erytromycyna	15 μ g	Wynik oznaczania wrażliwości na erytromycynę jest reprezentatywny dla roksytromycyny, klarytromycyny i azytromycyny. Metoda dwóch krążków patrz punkt 4.1. Interpretacja fenotypów oporności – patrz rycina 4.1. Oznaczanie wrażliwości na erytromycynę i klindamycynę jest szczególnie istotne w przypadku izolacji paciorkowców grupy B (<i>S. agalactiae</i>) od kobiety ciężarnej uczulonej na penicylinę, z wysokim ryzykiem wstrząsu anafilaktycznego, u której w profilaktyce okołoporodowej nie może być zastosowana standardowa terapia ampicyliną, penicyliną lub cefazoliną [10]
Klindamycyna	2 μ g	Metoda dwóch krążków patrz punkt 4.1. Interpretacja fenotypów oporności – patrz rycina 4.1. Oznaczanie wrażliwości na erytromycynę i klindamycynę jest szczególnie istotne w przypadku izolacji paciorkowców grupy B (<i>S. agalactiae</i>) od kobiety ciężarnej uczulonej na penicylinę, z wysokim ryzykiem wstrząsu anafilaktycznego, u której w profilaktyce okołoporodowej nie może być zastosowana standardowa terapia ampicyliną, penicyliną lub cefazoliną [10]

Tab. 4.2. ANTYBIOGRAM ROZSZERZONY

Antybiotyk	Zawartość w krążku	Uwagi
Ofloksacyna	5 μ g	
Lewofloksacyna	5 μ g	
Wankomycyna lub teikoplanina	30 μ g 30 μ g	Dotychczas nie stwierdzono szczepów o podwyższonych wartościach MIC wankomycyny. Należy oznaczać MIC w przypadku izolacji z zakażeń inwazyjnych.
Tertracyklina	30 μ g	Szczepy wrażliwe na tetracyklinę są także wrażliwe na doksycyklinę
Tigecyklina	15 μ g	Wrażliwe strefa ≥ 22 mm, oporny < 22 mm [10] Wartości MIC zgodnie z EUCAST i FDA wrażliwy $\leq 0,25$ μ g/mL, EUCAST oporny MIC $> 0,5$ μ g/mL Szczepy niewrażliwe należy przesłać do KORLD. [3, 4]

Daptomycyna	wyłącznie oznaczanie MIC	Oznaczać jedynie wtedy, gdy nie ma innej opcji terapeutycznej. Należy zawsze wykonać oznaczenie MIC. Metoda dyfuzyjno-krażkowa nie jest wiarygodna. Aktywność leku jest zależna od obecności jonów wapnia w podłożu; metodyka wykonania oznaczenia patrz punkt 8.4.3. Szczepy o wartościach MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ należy przesłać do KORLD.
Linezolid	30 μg	Oznaczać jedynie wtedy, gdy nie ma innej opcji terapeutycznej.

4.4. Antybiogram dla paciorkowców z grupy viridans

Przedstawione tabele zawierają rekomendacje oznaczania lekowrażliwości dla paciorkowców zieleniących oraz rosnących w postaci małych kolonii paciorkowców β -hemolizujących posiadających antygen grupowy A, C, F lub G zaliczanych do grupy *Streptococcus anginosus* (dawniej *S. milleri*) [10].

Tab. 4.3. ANTYBIOGRAM PODSTAWOWY

Antybiotyk	Zawartość w krążku	Uwagi
Penicylina lub ampicylina	Wyłącznie oznaczanie MIC	W przypadku paciorkowców z grupy zieleniących izolowanych w czystej hodowli z miejsc jałowych w warunkach fizjologicznych (krew, płyn mózgowo rdzeniowy, kości) należy oznaczać MIC penicyliny. Metoda dyfuzyjno-krażkowa dla tej grupy paciorkowców nie jest wiarygodna. Wrażliwość na penicylinę w przypadku paciorkowców zieleniących oznacza wrażliwość na wszystkie antybiotyki β -laktamowe.[3, 10] Kryteria interpretacyjne: CLSI szczepy wrażliwe: MIC penicyliny $\leq 0,12 \mu\text{g/mL}$, MIC ampicyliny $\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$, szczepy odporne MIC penicyliny $\geq 4 \mu\text{g/mL}$, MIC ampicyliny $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ [10] EUCAST; szczepy wrażliwe MIC penicyliny $\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$, MIC ampicyliny $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$, szczepy odporne MIC penicyliny $> 2 \mu\text{g/mL}$, MIC amicyliny $> 2 \mu\text{g/mL}$ [3]. W przypadku szczepów o obniżonej wrażliwości na penicylinę może być niezbędne zastosowanie terapii skojarzonej z aminoglikozydami.

Tab. 4.4. ANTYBIOGRAM ROZSZERZONY

Antybiotyk	Zawartość w krążku	Uwagi
Cefotaksym lub Ceftriakson lub Cefepim	30 μg 30 μg 30 μg	Oznaczać jedynie wobec paciorkowców z grupy zieleniących o obniżonej wrażliwości na penicylinę.
Ofloksacyna	5 μg	
Lewofloksacyna	5 μg	W przypadku stwierdzenia oporności na lewofloksacynę należy raportować oporność na wszystkie fluorochinolony [3].
Erytromycyna	15 μg	Wynik oznaczania wrażliwości na erytromycynę jest reprezentatywny dla roksytromycyny, klarytromycyny i azytromycyny. Metoda dwóch krążków patrz punkt 4.1. Interpretacja fenotypów oporności – patrz rycina 4.1. Oznaczanie głównie w celu przewidzenia wrażliwości na klindamycynę, ponieważ są niedostateczne dane wskazujące na skuteczność terapii [3]
Klindamycyna	2 μg	Metoda dwóch krążków patrz punkt 4.1. Interpretacja fenotypów oporności – patrz rycina 4.1.
Wankomycyna lub teikoplanina	30 μg 30 μg	Dotychczas nie stwierdzono szczepów o podwyższonych wartościach MIC wankomycyny. Należy oznaczać MIC w przypadku izolacji z zakażeń inwazyjnych.

Daptomycyna	wyłącznie oznaczanie MIC	Oznaczać jedynie wtedy, gdy nie ma innej opcji terapeutycznej. Należy zawsze wykonać oznaczenie MIC. Metoda dyfuzyjno-krażkowa nie jest wiarygodna. Aktywność leku jest zależna od obecności jonów wapnia w podłożu; metodyka wykonania oznaczenia patrz punkt 1.4.3. Szczepy o wartościach MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ należy przesłać do KORLD
Linezolid	30 μg	Oznaczać jedynie wtedy, gdy nie ma innej opcji terapeutycznej.

4.1. Oznaczanie wrażliwości na makrolidy - metoda dwóch krążków (dla *S. pyogenes*, *S. agalactiae* i paciorkowców β -hemolizujących grupy C i G) [7, 10]

Podłoże KBMHA (Mueller Hinton agar z 5% krwią barania).

Zawiesina bakteryjna o gęstości 0,5 McFarlanda.

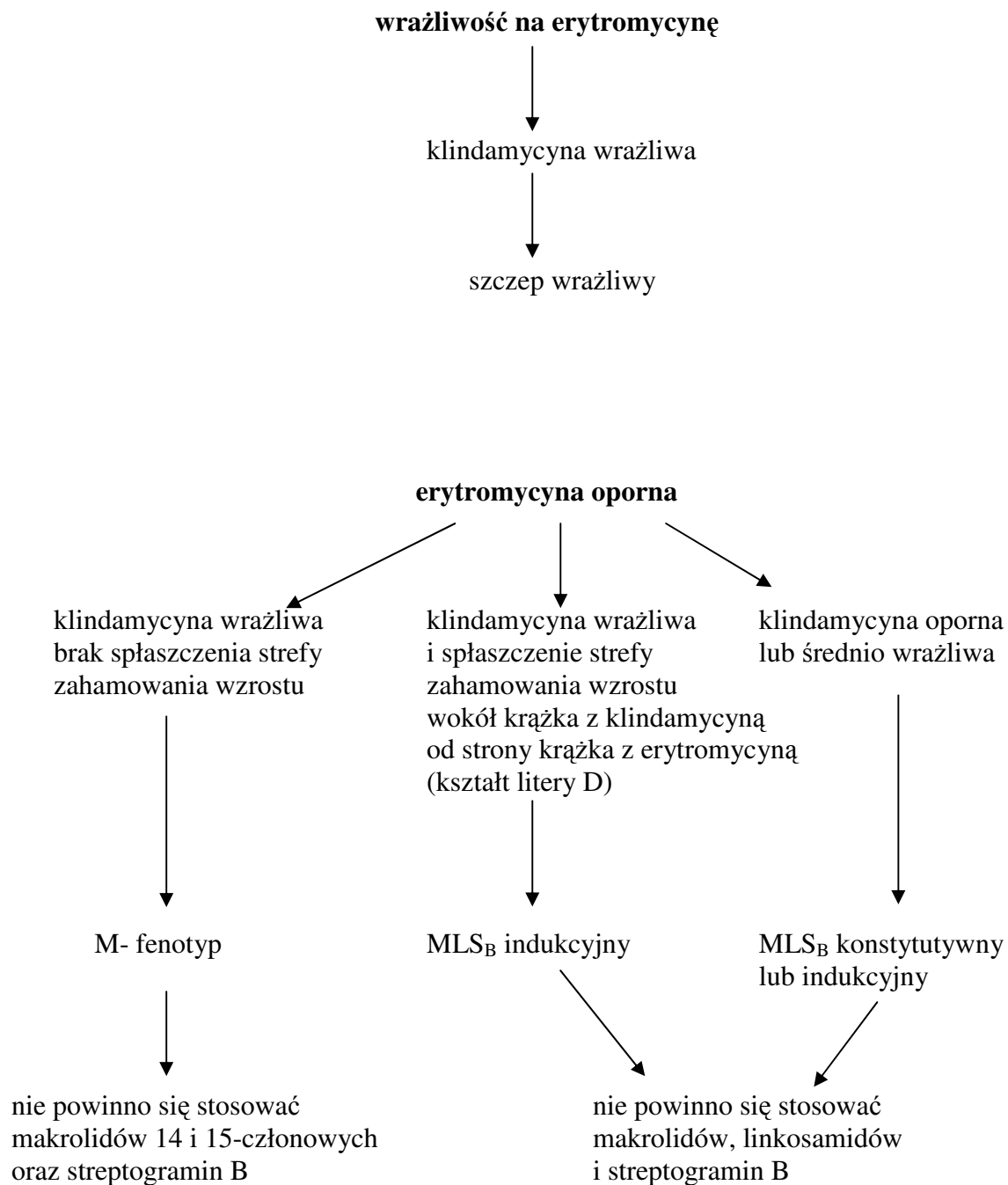
Nanieść zawiesinę na podłoże jałową wymazówką, w ciągu 15-20 minut nałożyć krążki z erytromycyną 15 μg i klindamycyną 2 μg w odległości 15-26 mm pomiędzy brzegami krążków.

Inkubacja: 20-24h w temp. $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, w atmosferze 5% CO_2 .

Odczyt:

- 1). strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z erytromycyną wskazująca na średnią wrażliwość (16-20 mm) lub oporność (≤ 15 mm) i spłaszczenie strefy przy krążku z klindamycyną (tzw. D strefa) oznacza oporność na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B typu indukcyjnego - iMLS_B;
- 2). Strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z erytromycyną i klindamycyną wskazująca na oporność (≤ 15 mm) oznacza oporność na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B typu konstytutywnego - cMLS_B;
- 3). Strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z erytromycyną wskazująca na średnią wrażliwość (16-20 mm) lub oporność (≤ 15 mm) oraz brak spłaszczenia strefy wokół krążka z klindamycyną oznacza oporność typu M – rycina 4.1.

W przypadku stwierdzenia mechanizmu MLS_B, zarówno konstytutywnego jak i indukcyjnego, w leczeniu nie powinno się stosować makrolidów, klindamycyny i streptogramin B ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.



Ryc. 4.1. Identyfikacja i interpretacja fenotypów oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B u paciorkowców [7].

4.2. Szczepy wzorcowe:

Streptococcus pneumoniae ATCC 49619

4.2.1. Szczepy kontrolne do metody dwóch krążków:

Streptococcus pyogenes MIKROBANK 15.001 – służy do kontroli jakości oznaczania wrażliwości na makrolidy metodą dwóch krążków, szczep o fenotypie iMLS_B

Streptococcus pyogenes MIKROBANK 15.002 - służy do kontroli jakości oznaczania wrażliwości na makrolidy metodą dwóch krążków, szczep o fenotypie kMLS_B

Streptococcus pyogenes MIKROBANK 15.003 - służy do kontroli jakości oznaczania wrażliwości na makrolidy metodą dwóch krążków, szczep o fenotypie M

Piśmiennictwo

1. Dowson, C. G., A. Hutchison, J. A. Brannigan, R. C. George, D. Hansman, J. Linares, A. Tomasz, J. M. Smith, and B. G. Spratt. Horizontal transfer of penicillin-binding protein genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Proc Natl Acad Sci U S A, 86, 8842-8846. (1989)
2. ETM, Etest Technical Manual www.abbiotest.com
3. EUCAST documents www.escmid.org/research_projects/eucast/
4. FDA charakterystyka leków www.fda.gov
5. Hakenbeck, R. 1998. Mosaic genes and their role in penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Electrophoresis, 19, 597-601. (1998)
6. Laible, G., B. G. Spratt, and R. Hakenbeck. Interspecies recombinational events during the evolution of altered PBP 2x genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Mol Microbiol, 5, 1993-2002 (1991)
7. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and linkosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin. Infect. Dis., 34, 482-492 (2002)
8. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – eighth edition. M07-A8, Vol. 29, No. 2 (2009)
9. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard – tenth edition. CLSI M02-A10, Vol. 29, No. 1 (2009)

10. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI M100-S19, Vol. 29, No.3 (2009)
11. Rekomendacje Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii. www.sfm.asso.fr
12. Potgieter, E., L. J. Chalkley. Relatedness among penicillin-binding protein 2b genes of *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Microb. Drug Resist.*, 1, 35-42 (1995)
13. Reichmann, P., A. König, J. Linares, F. Alcaide, F. C. Tenover, L. McDougal, S. Swidsinski, and R. Hakenbeck. A global gene pool for high-level cephalosporin resistance in commensal *Streptococcus* species and *Streptococcus pneumoniae*. *J. Infect. Dis.*, 176, 1001-1102 (1997)
14. Sadowy, E., R. Izdebski, A. Skoczynska, P. Grzesiowski, M. Gniadkowski, and W. Hryniewicz. Phenotypic and molecular analysis of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates in Poland. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51, 40-47 (2007)
15. Smith A. M., Botha R. F., Koornhof H. J., Klugman K. P. Emergence of pneumococcal clone with cephalosporin resistance and penicillin susceptibility. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 45, 2648-2650 (2001)
16. www.oxid.com