

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

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

² - 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 ¹ (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 ² (interpretacja dla szczepów izolowanych z innych materiałów niż płyn mózgowo-rdzeniowy) | ≤1 | 2 | ≥4 |

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

² 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 ≤ 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 | ≥ 2 |
| Cefotaksym lub ceftriakson** | $\leq 0,12$ | - | - |
| Chloramfenikol | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 |
| Ciprofloksacyna* | $\leq 0,03$ | | $\geq 0,06$ |
| Rifampicyna** | $\leq 0,5$ | 1 | ≥ 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, β -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 β -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. |
| Kolistyna 10 µg* | wrażliwy ≥11mm, oporny <10 mm (wg. CLSI); strefy obowiązujące tylko dla <i>P.aeruginosa</i> |

*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 polimyksyny 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) 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