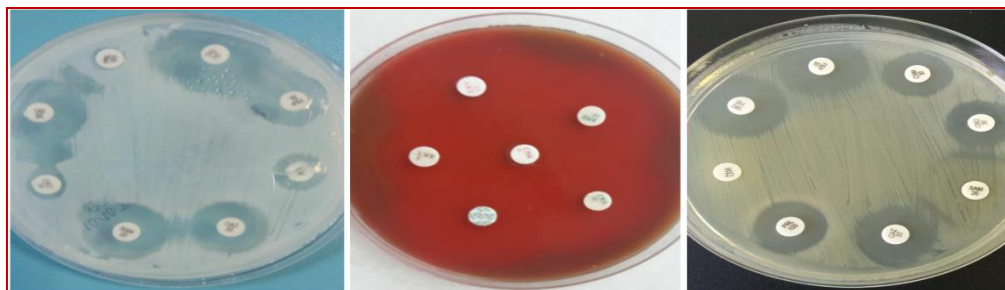


# Antibiograma interpretativă și fenotipurile de rezistență

Curs pentru medicii de laborator



Autor: As. univ. Dr. Delia Muntean

Disciplina de Microbiologie-Virusologie

Coordonator: Prof. univ. Dr. Monica Licker

**Editura „Victor Babeș”**

Piața Eftimie Murgu 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: [evb@umft.ro](mailto:evb@umft.ro)

[www.umft.ro/editura](http://www.umft.ro/editura)

**Director general: Prof. univ. dr. Dan V. Poenaru**

**Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc**

**Colecția: MANUALE**

**Indicativ CNCIS: 324**

© 2019 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

**ISBN 978-606-786-117-4**

# Cuprins

<b>Clasificarea principalelor chimioterapice antiinfecțioase</b>	<b>4</b>
<b>Antibiograma</b>	<b>9</b>
Definiție	9
Principiu	9
Standarde	9
Metoda difuzimetrică Kirby-Bauer	10
Metoda diluțiilor	17
Testul E	20
<b>Încadrarea tulpinilor în fenotipuri de rezistență</b>	<b>22</b>
Sensibilitatea stafilococului la meticilină	23
Fenotipuri de rezistență la beta-lactamine pentru <i>Enterobacteriaceae</i>	25
Fenotipuri de rezistență la beta-lactamine pentru <i>Pseudomonas</i> spp	41
Fenotipuri de rezistență la macrolide, lincosamide și streptogramine	44
<b>Rezistența naturală pentru cocii Gram-pozitivi</b>	<b>47</b>
<b>Rezistența naturală pentru <i>Enterobacteriaceae</i></b>	<b>48</b>
<b>Rezistența naturală pentru bacilii Gram-negativi nonfermentativi</b>	<b>49</b>
<b>Panelul de antibiotice pentru <i>Enterobacteriaceae</i></b>	<b>50</b>
<b>Alegerea antibioticelor pentru <i>Enterobacteriaceae</i></b>	<b>51</b>
<b>Panelul de antibiotice pentru bacilii Gram-negativi nonfermentativi</b>	<b>52</b>
<b>Alegerea antibioticelor pentru bacilii Gram-negativi nonfermentativi</b>	<b>53</b>
<b>Panelul de antibiotice pentru stafilococi</b>	<b>54</b>
<b>Alegerea antibioticelor pentru <i>Staphylococcus</i> spp.</b>	<b>55</b>
<b>Panelul de antibiotice pentru streptococi și enterococi</b>	<b>56</b>
<b>Alegerea antibioticelor pentru streptococi și enterococi</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografie selectivă</b>	<b>58</b>

# Clasificarea principalelor chimioterapice antiinfecțioase

## Beta-lactaminele

- **Peniciline:**
  - Peniciline standard: Benzilpenicilina
  - Penicilinele rezistente la acțiunea penicilinazelor: Meticilina, Oxacilina
- **Aminopeniciline** - Ampicilina, Amoxicilina
- **Carboxipeniciline (peniciline antipseudomonas)** - Ticarcilina
- **Ureidopeniciline (peniciline antipseudomonas)** - Piperacilina
- **Peniciline cu inhibitori de beta-lactaze (IBL)** - Amoxicilină+acid clavulanic
  - Ampicilină+sulbactam
  - Ticarcilină+acid clavulanic
  - Piperacilină+tazobactam
- **Cefalosporine**
  - Cefalosporine de generația I:** Cefazolin, Cefalexin, Cefalotin
  - Cefalosporine de generația a II-a:** Cefuroxim
  - Cefalosporine de generația a III-a:** Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefotaxim
  - Cefalosporine de generația a IV-a:** Cefepim, Cefpirom
  - Cefalosporine de generația a V-a (anti-MRSA):** Ceftobiprol, Ceftarolin
  - Cefalosporine cu IBL** - Ceftazidim+avibactam
- **Cefamicine:** Cefoxitin, Cefotetan
- **Monobactami** - Aztreonam
- **Carbapeneme:** Imipenem, Meropenem, Ertapenem
- **Carbapeneme cu IBL** - Imipenem+cilastatin

# Clasificarea principalelor chimioterapice antiinfecțioase

- **Aminoglicozidele**
  - Kanamicină
  - Streptomycină
  - Gentamicină
  - Tobramicină
  - Netilmicină
  - Amikacină
  - Spectinomycină (exclusiv în infecții gonococice)
- **Quinolonele și Fluoroquinolonele**
  - Acid nalidixic
  - Ciprofloxacin
  - Levofloxacin
  - Pefloxacin
  - Ofloxacin
  - Norfloxacin (exclusiv în infecții urinare)
  - Moxifloxacin (exclusiv în infecții stafilococice)

# Clasificarea principalelor chimioterapice antiinfecțioase

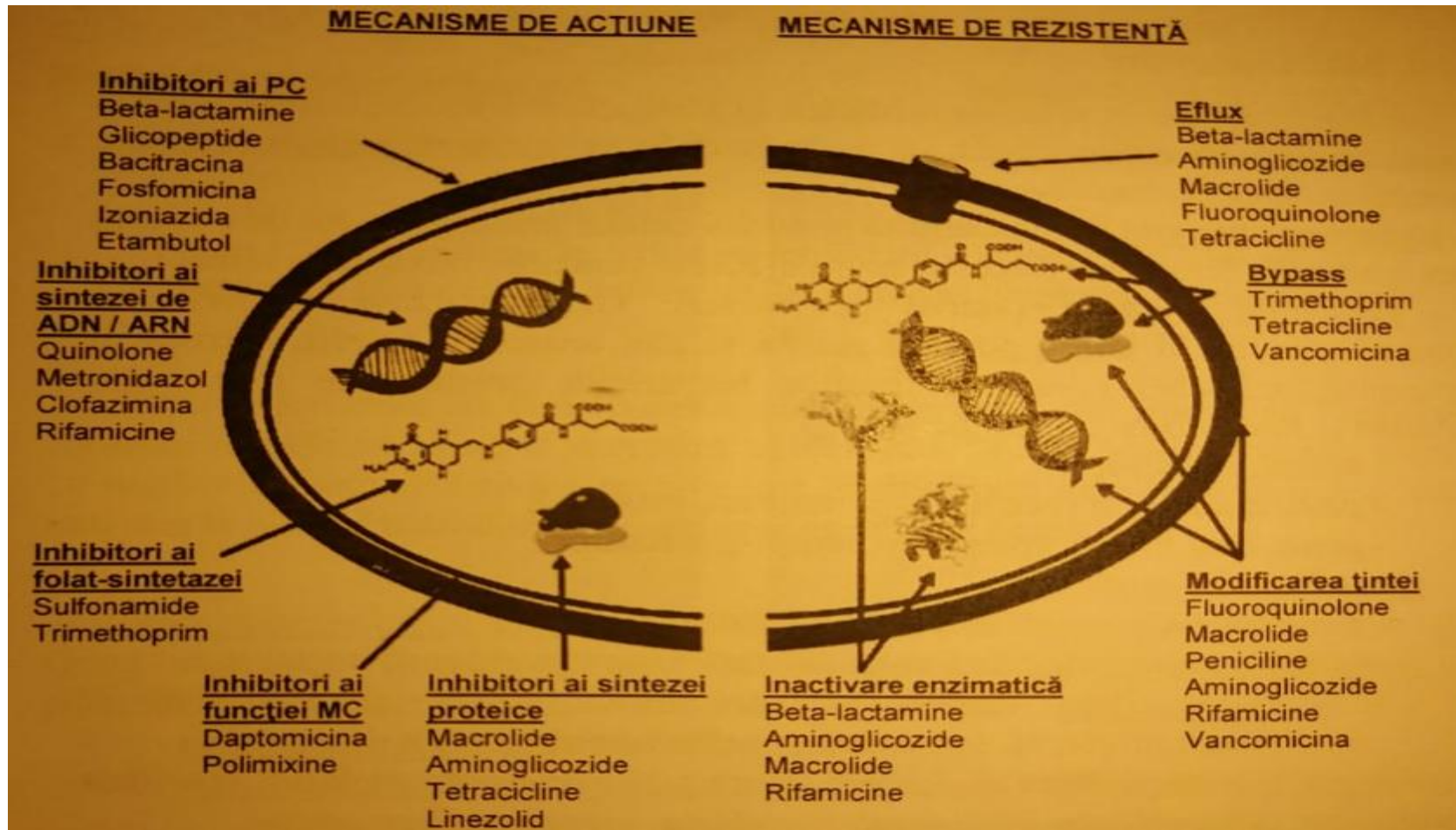
- **Macrolidele**
  - Eritromicină
  - Claritromicină
  - Azitromicină
- **Lincosamidele**
  - Clindamicină
  - Lincomicină
- **Streptograminele**
  - Quinupristina-Dalfopristina
- **Sulfamidele și Trimetoprimul**
  - Trimetoprim-sulfametoxazol
- **Furanii**
  - Nitofurantoin (exclusiv în infecții urinare)
- **Tetraciclinele**
  - Tetraciclină
  - Doxiciclină
- **Fosfonopeptidele**
  - Fosfomicină (exclusiv în infecții urinare)

# Clasificarea principalelor chimioterapice antiinfecțioase

## Antibiotice de rezervă

- **Glicilciline**
  - Tigeciclină
  - Minociclină
- **Glicopeptidele** (active pe bacteriile Gram-pozitive multirezistente)
  - Vancomicină
  - Teicoplanină
- **Lipoglicopeptidele** (active pe bacteriile Gram-pozitive multirezistente)
  - Dalbavancin
- **Oxazolidinonele** (active pe bacteriile Gram-pozitive multirezistente)
  - Linezolid
- **Polimixinele** (active pe bacteriile Gram-negative multirezistente)
  - Colistin

# Mecanismele de acțiune ale antibioticelor versus Mecanismele de rezistență bacteriană





# Antibiograma

## Definiție

Antibiograma reprezintă testarea sensibilității bacteriilor la chimioterapicele antiinfecțioase.

## Principiu

Antibiograma se obține prin cultivarea bacteriilor in vitro, în condiții standard, în prezența unor cantități cunoscute de antibiotic.

## Standarde

În prezent, sunt utilizate două standarde pentru antibiogramă: cel american - CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) și cel european - EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

## Metoda difuzimetrică Kirby-Bauer

**Pricipiu:** însămânțarea tulpinii bacteriene pe suprafața unui mediu solid și depunerea microcomprimatelor cu antibiotice pe suprafața mediului (acestea vor difuza în mediu din aproape în aproape). Bacteriile vor dezvolta “o pânză” pe suprafața mediului până în zona unde antibioticele ating o concentrație corespunzătoare CMI. După incubare, 18-24 de ore la 37°C, se apreciază sensibilitatea bacteriei, în funcție de diametrul zonei de inhibiție care apare în jurul discului de antibiotic.

### **Materiale necesare:**

- ✓ mediu de cultură (Müller-Hinton sau Müller-Hinton suplimentat cu sânge pentru bacteriile pretențioase nutritiv),
- ✓ bacteria de testat, în cultură pură de 18-24 de ore. Mărimea inoculului în ser fiziologic steril este standardizată la 0,5 Mc Farland (corespunzător unei densități de  $10^8$  germeni/ml).
- ✓ substanțele antimicrobiene se prezintă sub forma unor microcomprimate (discuri), având inscripționate pe ambele fețe simbolul antibioticului și concentrația.

## **Tehnică:**

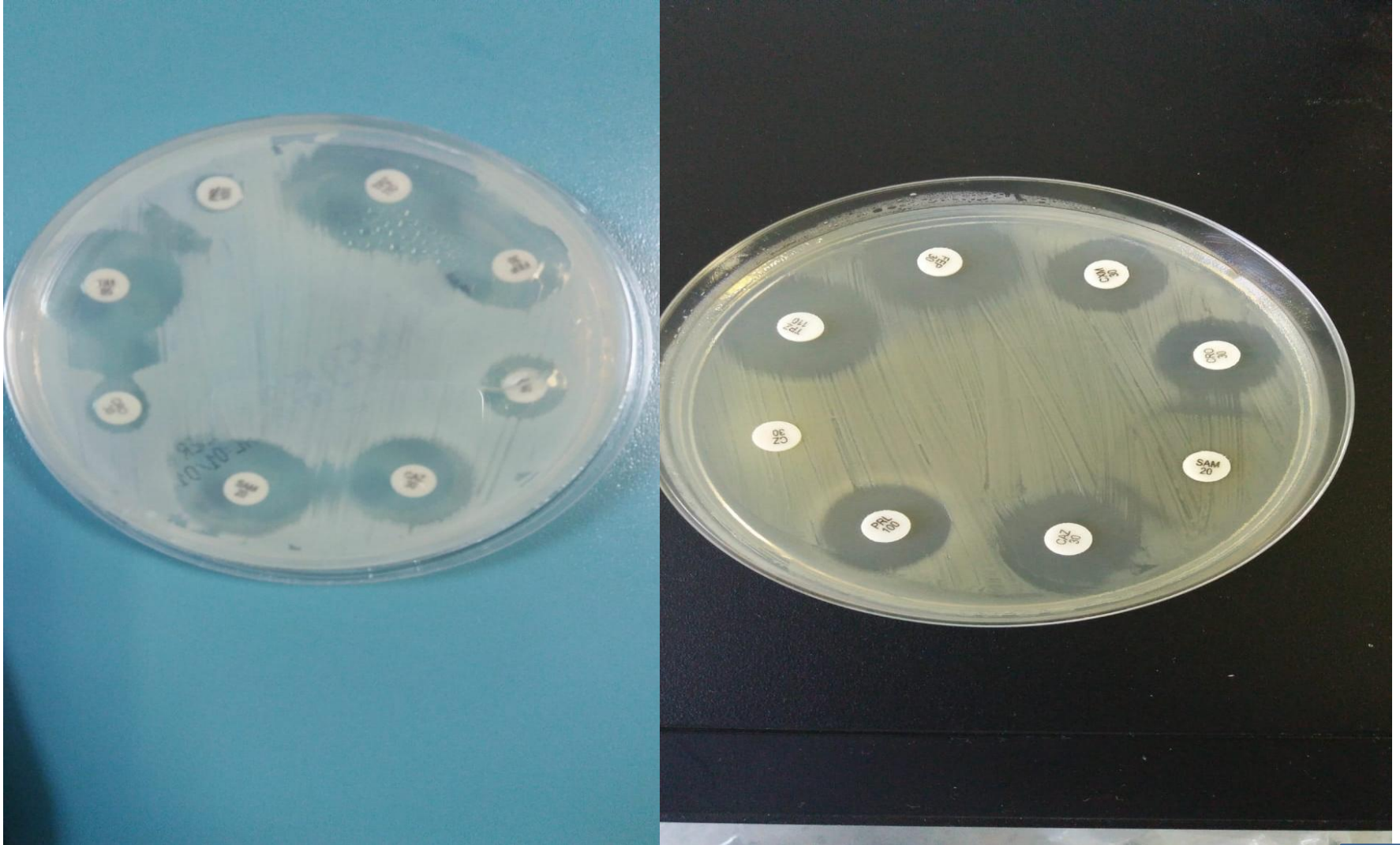
- Suspensia bacteriană, obținută prin emulsionarea în ser fiziologic steril a 2-3 colonii din cultura de 24 ore, este etalată pe suprafața mediului cu un tampon de vată steril: tamponul se scufundă în suspensie, se îndepărtează excesul prin presare de pereții tubului și se trece pe suprafața mediului în trei direcții până la acoperirea întregii suprafețe, efectuându-se și un striu marginal circular pentru a se obține un inocul uniform,
- plăcile se lasă aproximativ 5 minute la temperatura camerei pentru a facilita absorbția inoculului în mediu,
- se depun discurile cu antibiotice respectându-se distanța de minim 25 mm dintre discuri și 15 mm de marginea plăcii,
- termostatarea plăcilor, astfel pregătite, timp de 18-24 de ore la 37°C.

## **Interpretare:**

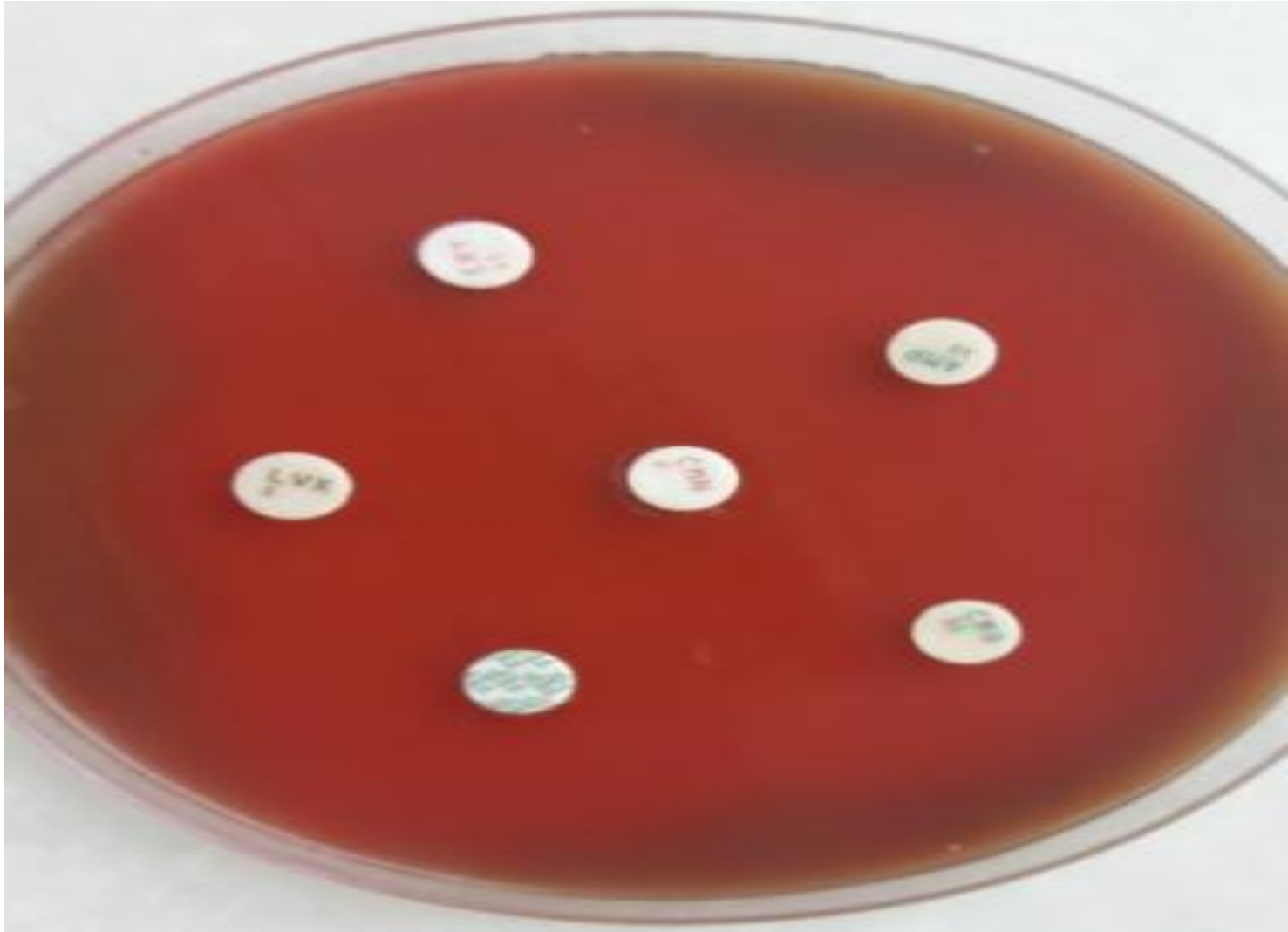
Citirea antibiogramelor presupune măsurarea, cu ajutorul unei rigle, a diametrelor zonelor de inhibiție. Corelația dintre diametrele zonelor de inhibiție și sensibilitatea bacteriei se face prin consultarea tabelelor corespunzătoare din standardele CLSI sau EUCAST.

Rezultatele se exprimă în sensibil, rezistent și intermediar sensibil.

# Antibiogramme difuzimetric



# Antibiogramă difuzimetrică pentru *Streptococcus agalactiae*



## Alegerea antibioticelor testate ține cont de:

### ✓ Rezistența naturală

Exemple:

- *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Serratia marcescens* sau *Staphylococcus* spp. sunt rezistente la Colistin
- Ciclinele și Nitrofurantoinul nu se testează pentru *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.
- *Enterococcus* spp. este rezistent la cefalosporine, Trimetoprim-sulfametoxazol și lincosamide
- *Streptococcus pyogenes* și *Streptococcus agalactiae* sunt rezistenți la Trimetoprim-sulfametoxazol
- *Pseudomonas* spp. prezintă rezistență la aminopeniciline, cefalosporine de generația I și II și Trimetoprim-sulfametoxazol

### ✓ Localizarea infecției

Exemple:

- Nitrofurantoinul, Norfloxacinul, Fosfomicina nu se testează decât pentru tulpinile implicate în infecțiile urinare
- Macrolidele și lincosamidele nu se testează pe tulpinile izolate din uroculturi

- ✓ Riscul de multirezistență a tulpinilor testate: pentru tulpinile izolate de la pacienți spitalizați se efectuează antibiograme extinse
- ✓ Din principalele clase de chimioterapice, la care există sensibilitate naturală, se vor alege reprezentanți astfel încât să poată fi decelate eventualele mecanisme de rezistență dobândită

Exemplu: pentru testarea sensibilității la beta-lactamine a *Enterobacteriaceae*-lor

- Aminopeniciline: Ampicilina (10 μg)
- Ureidopeniciline: Piperacilina (100 μg)
- Cefalosporine generația I: Cefazolin (30 μg)
- Cefalosporine generația a II-a: Cefuroxim (30 μg)
- Cefalosporine generația a III-a:
  - Ceftazidim (30 μg),
  - Cefotaxim (30 μg) sau Ceftriaxon (30 μg)
- Cefalosporine generația a IV-a: Cefepim (30 μg)
- Carbapeneme: Imipenem (10 μg), Meropenem (10 μg)
- Beta-lactamine+IBL:
  - Amoxicilină+acid clavulanic (20/10 μg) sau Ampicilină+sulbactam (10/10 μg)
  - Piperacilină+tazobactam (100/10 μg)
  - Ticarcilină+acid clavulanic (75/10 μg)

## Surse de eroare în cazul antibiogramei prin metoda difuzimetrică

- preparare improprie a mediului de cultură (erori în măsurarea pH, utilizarea unor medii de cultură expirate sau a unor plăci petri stocate necorespunzător),
- variabilitatea agarurilor Mueller Hinton impune necesitatea verificării fiecărui nou lot prin însămânțarea unei tulpini de control,
- depozitarea necorespunzătoare a microcomprimatelor,
- standardizarea neadecvată a culturilor în ser fiziologic (fie prea concentrate, fie prea diluate),
- turbiditatea inadecvată a standardului de referință,
- curențe în îndepărtarea excesului de lichid de pe tampon înainte de însămânțare,
- prelungirea excesivă a timpului dintre însămânțarea plăcilor și aplicarea comprimatelor sau între standardizarea culturii și inocularea plăcilor,
- citirea rezultatelor înainte de 16-18 ore de incubare,
- greșeli în măsurarea zonelor de inhibiție,
- înregistrarea greșită a rezultatelor etc.



## Metoda diluțiilor

Permite stabilirea CMI și CMB.

- **concentrația minimă inhibitorie (CMI)**, reprezentată de cantitatea minimă de antibiotic care inhibă complet multiplicarea bacteriilor;
- **concentrația minimă bactericidă (CMB)**, reprezentată de cantitatea minimă de antibiotic capabilă să distrugă  $\geq 99,99\%$  din bacterii.

### Determinarea CMI

*Principiu:* se realizează diluții crescânde de antibiotic în mediu lichid, care se pun în contact cu cantități fixe din cultura bacteriană, se incubează 18-24 de ore la 37°C și se stabilește concentrația cea mai mică de antibiotic care nu permite creșterea bacteriană. Aceasta va fi CMI.

!!! Pentru testarea sensibilității la Colistin a bacililor Gram-negativi, în prezent, este recomandată numai metoda diluțiilor.

*Exemplu:*

Metoda microdiluțiilor pe sistemul Vitek (BioMerieux, France)

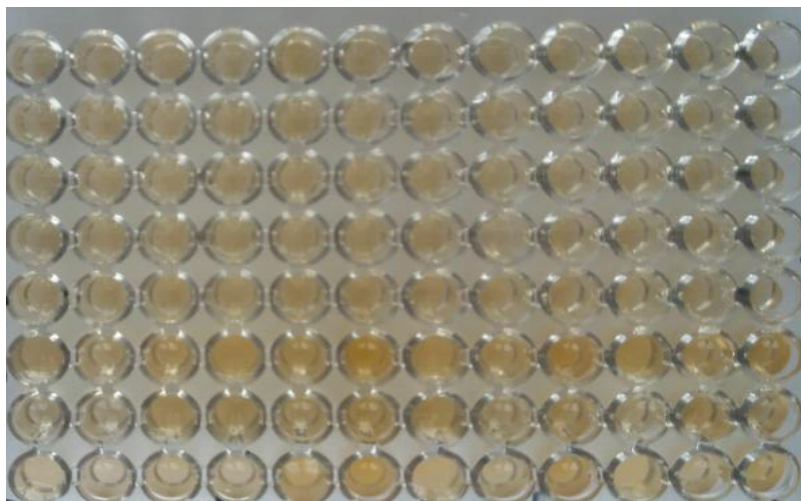
## **Card Vitek 2 Compact**



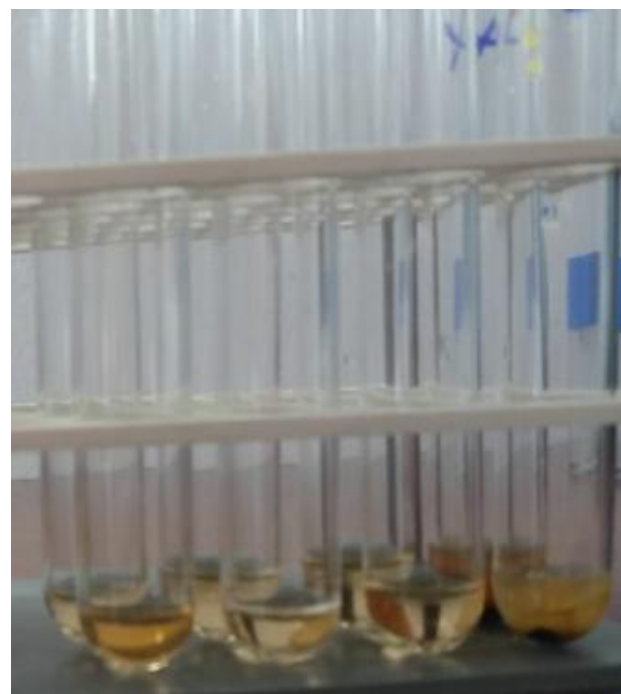
## Determinarea CMB

*Principiu:* după citirea CMI-ului, se transferă o cantitate fixă, din eprubetele în care microorganismul nu a crescut, pe un mediu de cultură solid. Se incubează 18-24 de ore la 37°C, după care se notează cea mai mică concentrație la care bacteriile nu au mai crescut. Aceasta va reprezenta CMB.

Determinarea CMI prin metoda microdilutiilor



Determinarea CMI prin metoda macrodilutiilor



## Testul E

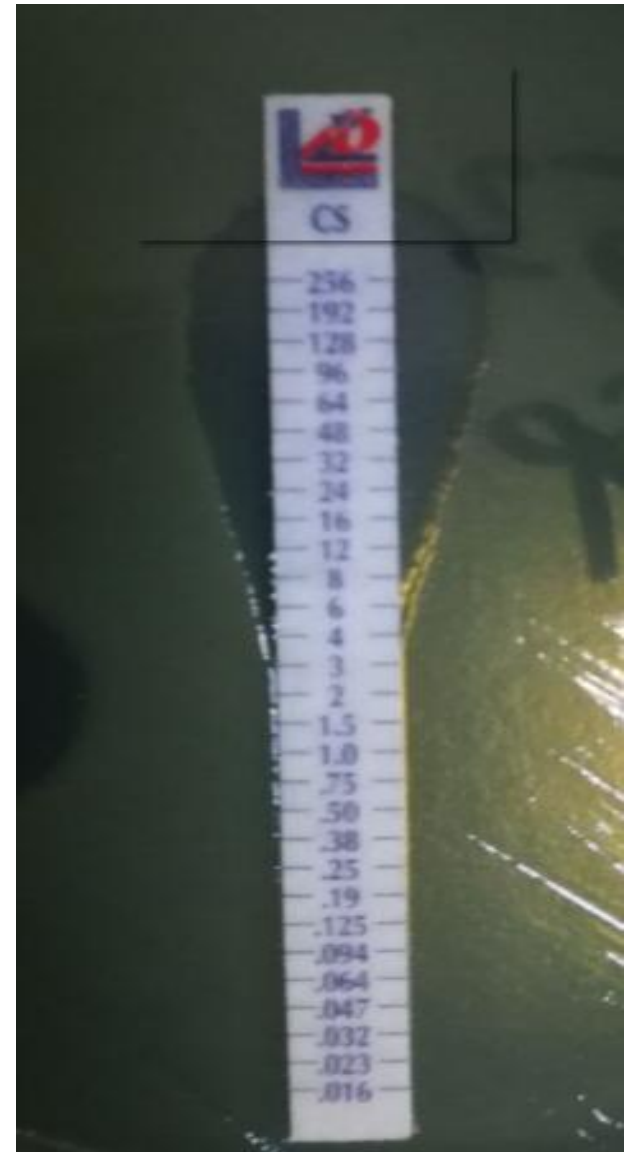
**Definiție:** este o variantă de antibiogramă pe mediu solid, care permite stabilirea precisă a CMI.

**Principiu:** pe suprafața mediului de cultură gelificat și însămânțat de aceeași manieră cu cea descrisă la metoda difuzimetrică se aplică în locul microcomprimatelor de antibiotice fâșii de hârtie de filtru impregnate cu antibiotic în concentrație crescândă. La un capăt al fâșiei concentrația este minimă, iar la celălalt este maximă. Interpretarea zonei de inhibiție permite aflarea CMI.

!!! Există și situații în care această metodă este singura recomandată, de CLSI sau EUCAST, pentru testarea sensibilității, ca de exemplu:

- testarea sensibilității la Ceftriaxon a pneumococilor,
- testarea sensibilității la antibiotice pentru germenii anaerobi.

# Teste E



# Încadrarea tulpinilor în fenotipuri de rezistență

# *Sensibilitatea stafilococului la meticilină*

Stafilococul meticilino-rezistent (atât *S. aureus* - **MRSA** cât și coagulazo-negativ - **MRSCN**) reprezintă unul dintre cei mai importanți patogeni nosocomiali.

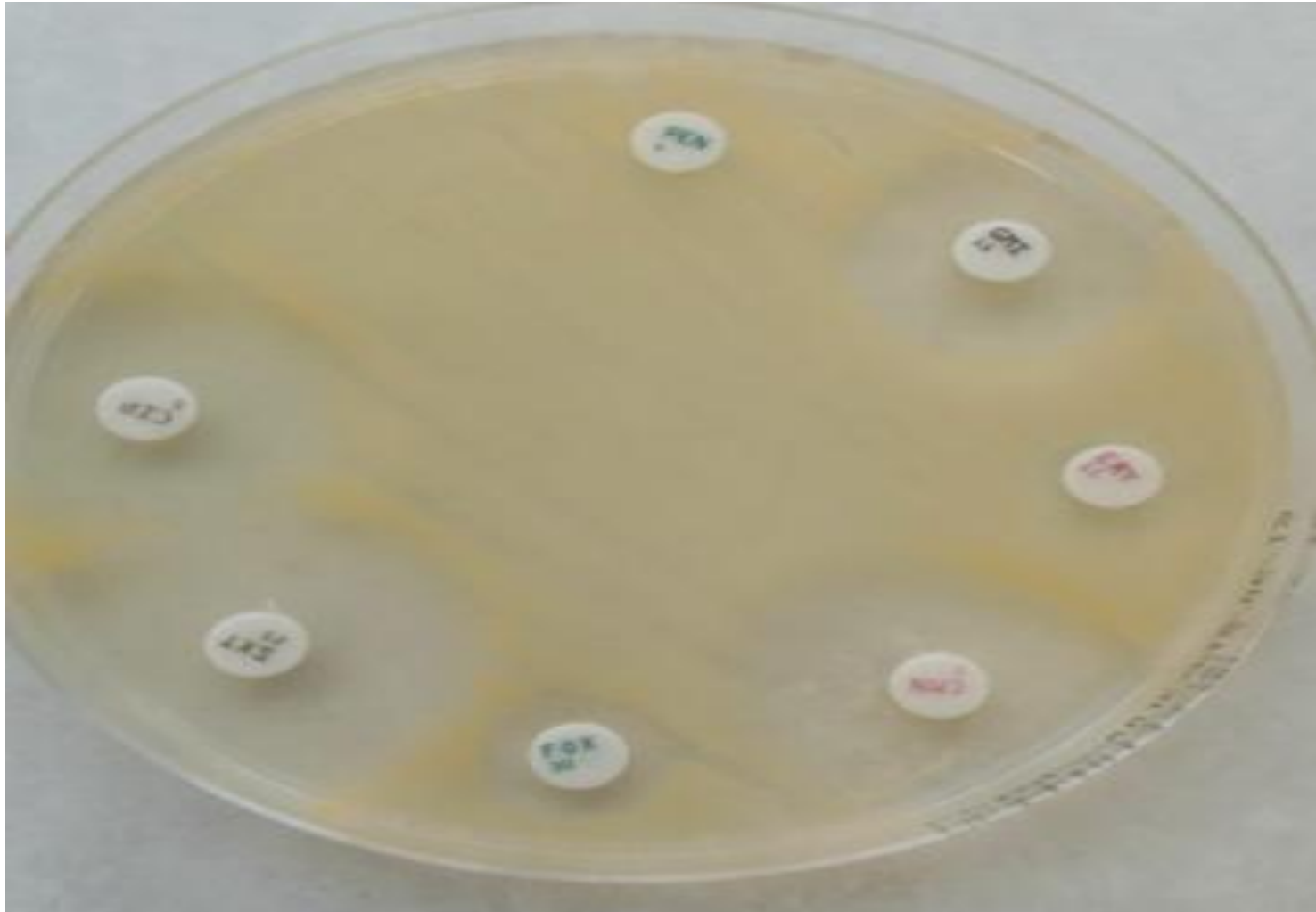
Rezistența la Meticilină presupune rezistență la beta-lactamine (inclusiv cefalosporine de generația I-IV și carbapeneme), cu excepția cefalosporinelor de generația a V-a.

Pentru depistarea acestui fenotip se folosește un singur agent antimicrobian – Cefoxitinul, care este mai stabil decât Meticilina la condițiile de conservare, permițând depistarea cu mai multă ușurință a speciilor rezistente.

Conform standardelor CLSI și EUCAST, rezultatul testării la **Cefoxitin** este raportat pentru **Oxacilină**.

# MRSA

rezistența la Cefoxitin a unei tulpini de *S. aureus*





# Fenotipuri de rezistență la beta-lactamine pentru Enterobacteriaceae

Enterobacteriile au fost împărțite în 4 grupe, în funcție de rezistența lor naturală la beta-lactamine:

grupa I – *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.;

grupa II – *Klebsiella* spp., *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonicus*, *Escherichia hermanii*;

grupa III – *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Morganella* spp.;

grupa IV – *Yersinia enterocolitica*

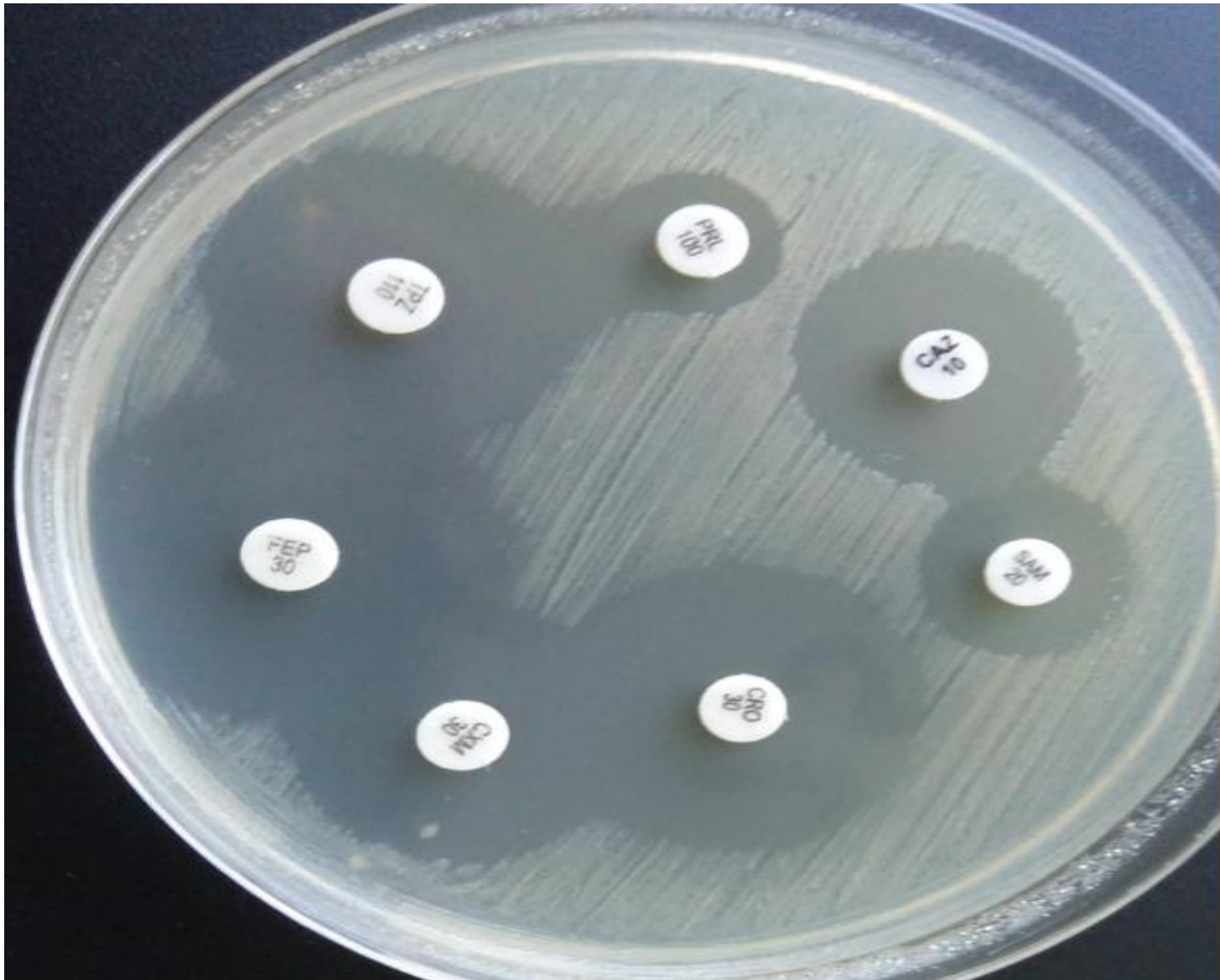
## Fenotip sălbatic la beta-lactamine

Antibiotic	grupa I	grupa II (nivel scăzut de penicilinază)	grupa III (cefalosporinază inductibilă)
Aminopeniciline	S	R	R
Aminopeniciline+IBL	S	S	R
Carboxipeniciline	S	R	S
Ureidopeniciline	S	I	S
Cefalosporine I	S	S	R
Cefalosporine II	S	S	S/R
Cefalosporine III	S	S	S
Cefalosporine IV	S	S	S
Cefamicine	S	S	S/R
Carbapeneme	S	S	S

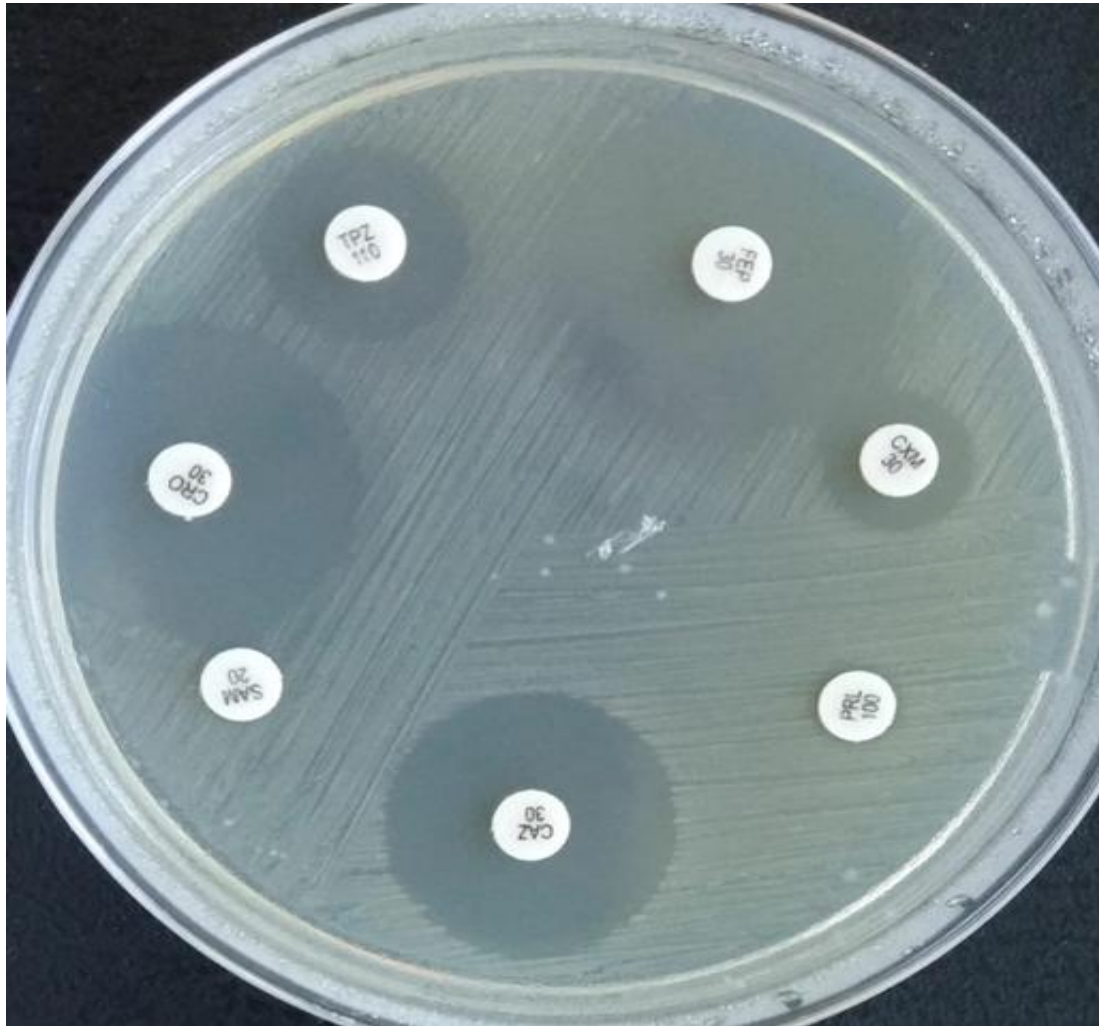
## Fenotip secretor de penicilinază (PAZA)

Antibiotic	grupa I	grupa II	grupa III
Aminopeniciline	R	R	R
Aminopeniciline+IBL	I/R	R	R
Carboxipeniciline	R	R	R
Ureidopeniciline	I/R	R	R
Cefalosporine I	I/R	R	R
Cefalosporine II	S/R	I/R	R
Cefalosporine III	S	S	S
Cefalosporine IV	S	S	S
Cefamicine	S	S	S/R
Carbapeneme	S	S	S

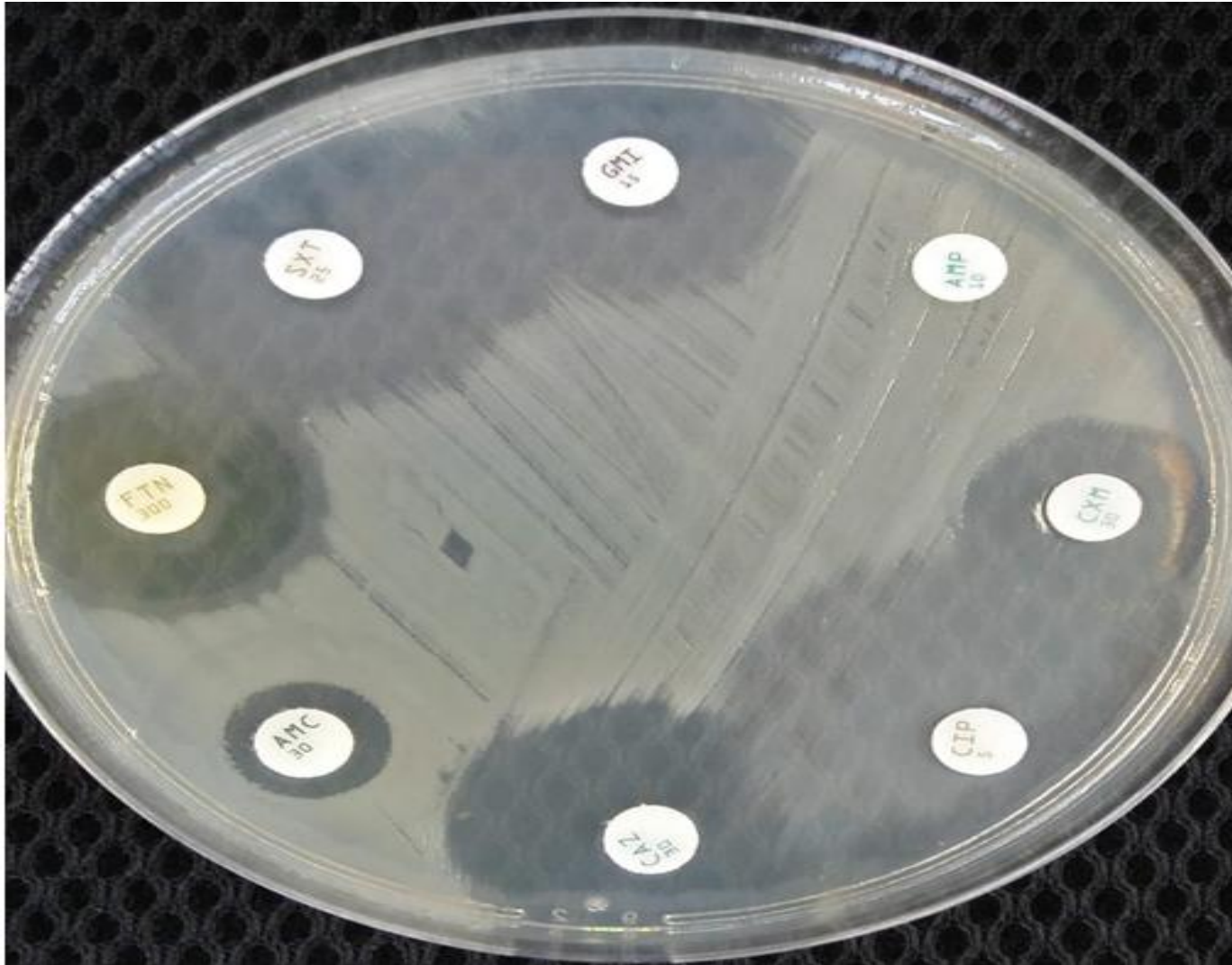
# Fenotip PAZA



# Fenotip PAZA



# Fenotip PAZA



## Fenotip secretor de cefalosporinază (CAZA)

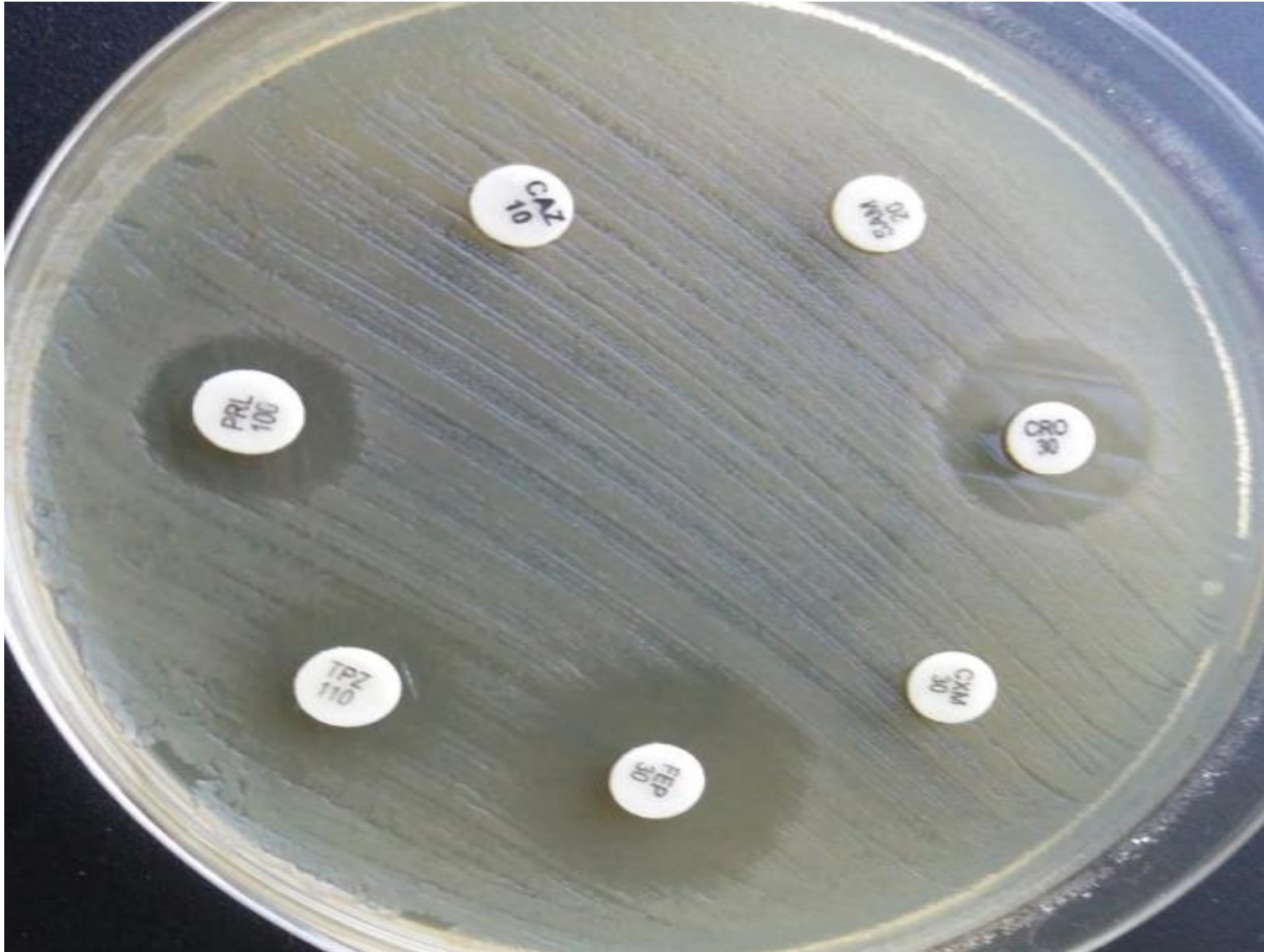
Antibiotic	grupa I	grupa II	grupa III
Aminopeniciline	R	R	R
Aminopeniciline+IBL	R	R	R
Carboxipeniciline	R	R	R
Ureidopeniciline	R	R	R
Cefalosporine I	R	R	R
Cefalosporine II	R	R	R
Cefalosporine III	R	R	R
Cefalosporine IV	S	S	S/I
Cefamicine	R	R	R
Carbapeneme	S	S	S

**Fenotip CAZA**  
***Klebsiella pneumoniae***





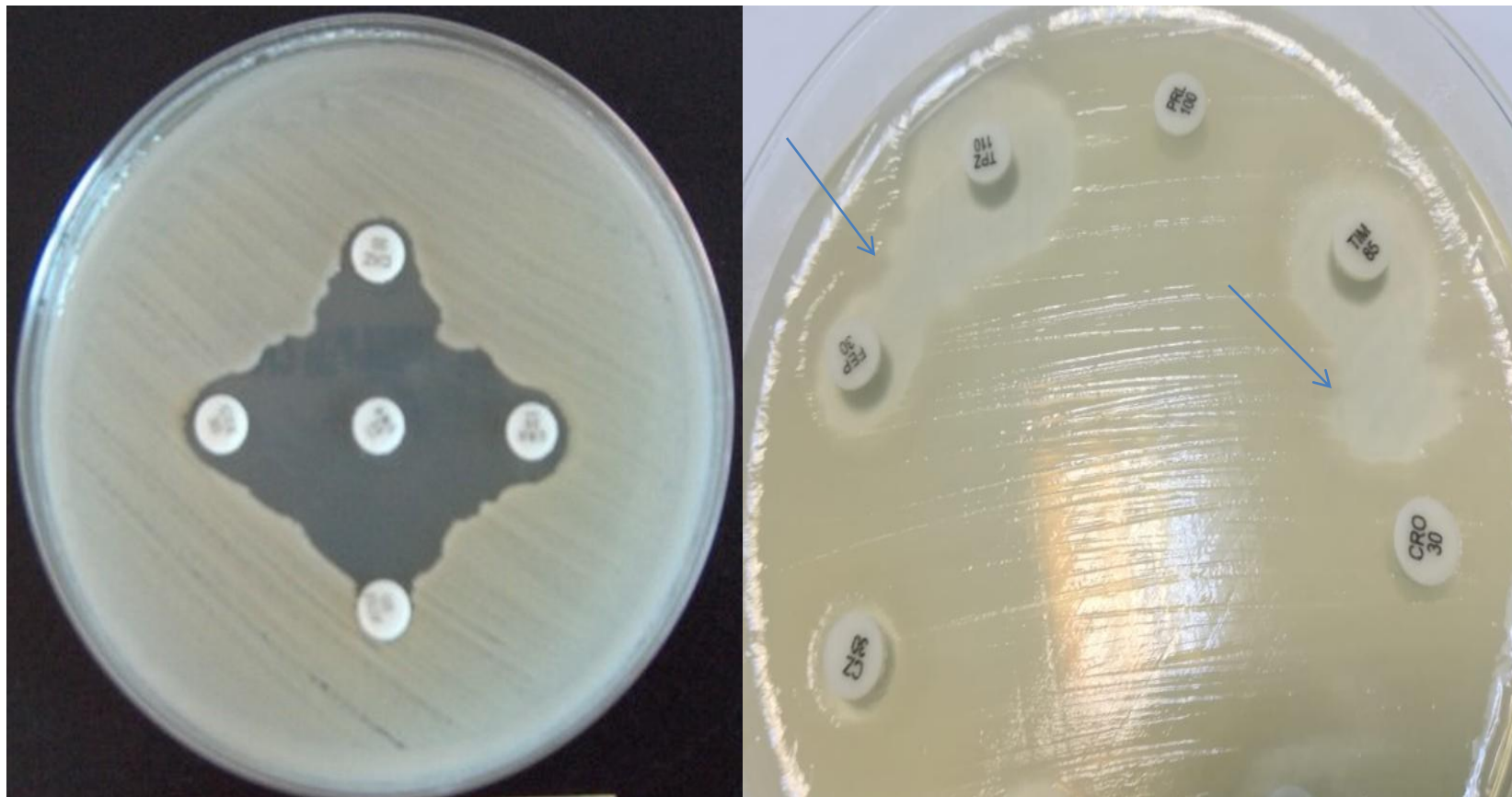
**Fenotip CAZA**  
***Proteus mirabilis***



## Fenotip producător de beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE)

Antibiotic	grupa I	grupa II	grupa III
Aminopeniciline	R	R	R
Aminopeniciline+IBL	R	R	R
Carboxipeniciline	R	R	R
Ureidopeniciline	R	R	R
Cefalosporine I	R	R	R
Cefalosporine II	R	R	R
Cefalosporine III	R	R	R
Cefalosporine IV	R	R	R
Cefamicine	S	S	S/R
Carbapeneme	S	S	S

Confirmarea fenotipului secretor de beta-lactamază cu spectru extins prin: testul de sinergie între o penicilină asociată cu un inhibitor de beta-lactamază și cefalosporine de generația III-IV sau Aztreonam



Confirmarea fenotipului secretor de beta-lactamază cu spectru extins prin testul dublului disc: testarea cefalosporinelor cu spectru larg, cu și fără IBL și compararea diametrelor zonelor de inhibiție (test pozitiv - minim 5 mm diferență)



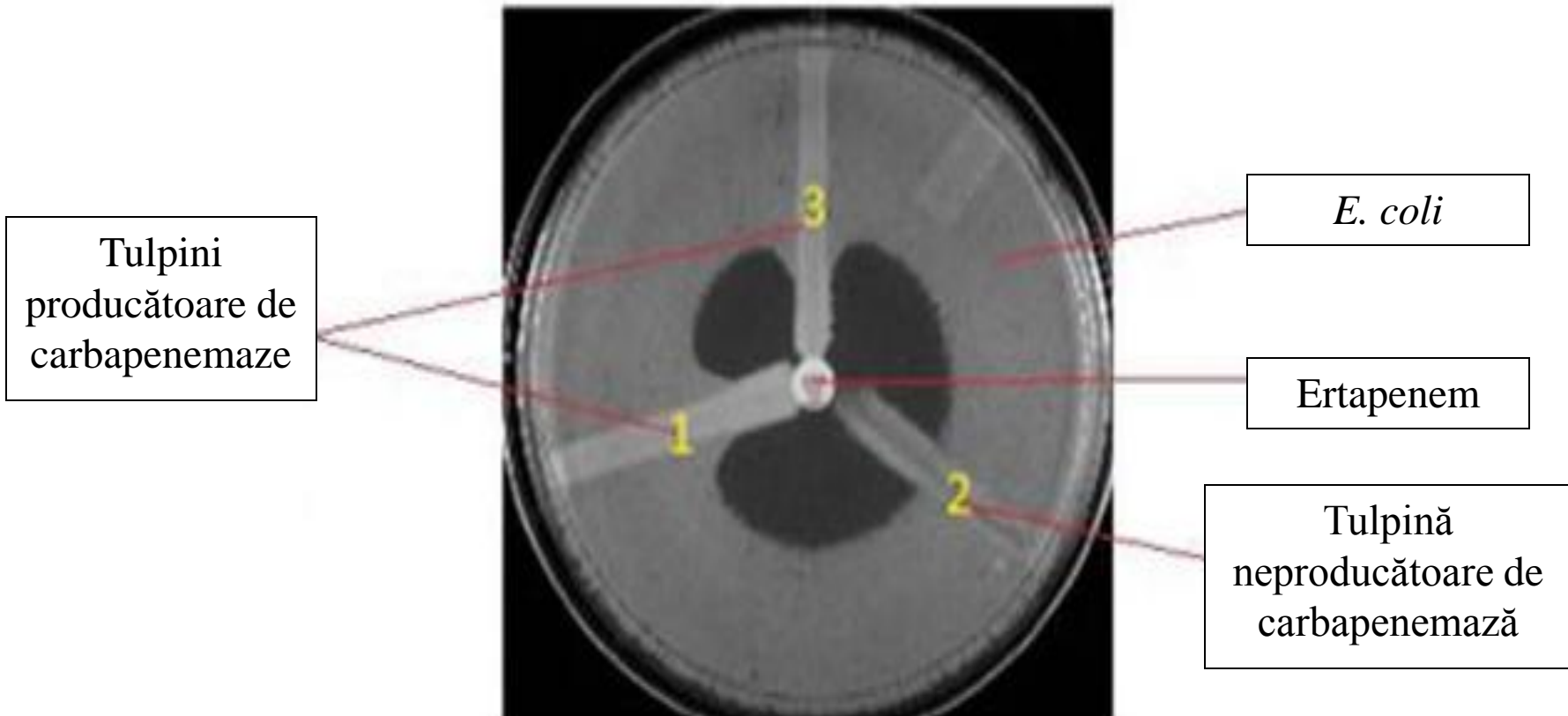
## Fenotip producător de carbapenemaze

Antibiotic	grupa I	grupa II	grupa III
Aminopeniciline	R	R	R
Aminopeniciline+IBL	R	R	R
Carboxipeniciline	R	R	R
Ureidopeniciline	R	R	R
Cefalosporine I	R	R	R
Cefalosporine II	R	R	R
Cefalosporine III	R	R	R
Cefalosporine IV	R	R	R
Cefamicine	R	R	R
Carbapeneme	R	R	R

Pentru confirmarea producerii de carbapenemaze la *Enterobacteriaceae* se poate efectua **testul Hodge modificat**:

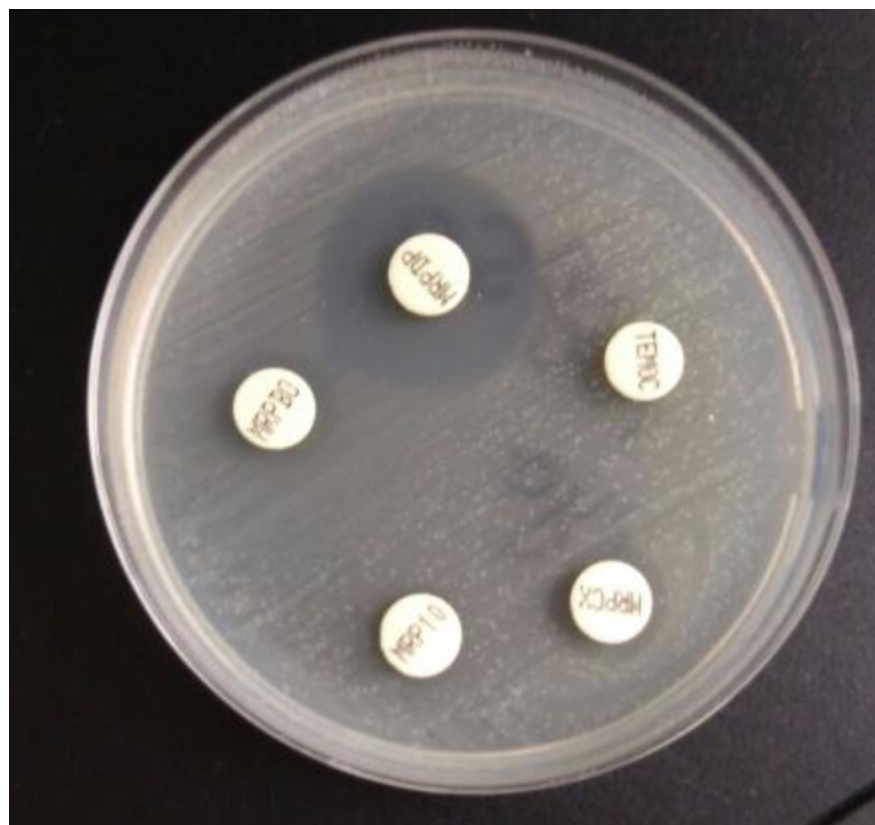
Se prepară o suspensie de 0,5 McFarland din tulpina de referință *Escherichia coli* ATCC 25922. O diluție 1:10 se etalează pe o placă de agar Mueller Hinton. Un microcomprimat de Meropenem sau Ertapenem se depune în centrul plăcii de testare. Tulpina pentru care se efectuează testul se depune în linie dreaptă de la marginea microcomprimatului până la marginea plăcii. Placa se incubează timp de 16-24 ore. În același mod cu tulpina testată se însămânțează și tulpina-martor pozitiv, reprezentată de *Klebsiella pneumoniae* ATCC 1705, și respectiv martor negativ - *Klebsiella pneumoniae* ATCC 1706. Testul pozitiv arată o imagine în frunză de trifoi datorită creșterii tulpinii de *Escherichia coli* 25922 de-a lungul benzii de creștere a organismului de testare în zona de difuzie a discului de antibiotic.

# Testul Hodge modificat



Pentru confirmarea producerii de carbapenemaze la *Enterobacteriaceae* se pot efectua teste de sinergie sau teste combinate între Meropenem și acidul fenilboronic (KPC), EDTA / acid dipicolinic (metalo-beta-lactamază), cloxacilina, temocilina (OXA-48).

### Teste combinate ROSCO





# *Fenotipuri de rezistență la beta-lactamine pentru Pseudomonas spp.*

## **Fenotip sălbatic**

### Caracteristici:

- rezistență la aminopeniciline, aminopeniciline asociate cu IBL și la cefalosporinele de generația I și II, cefamicine;
- sensibilitate diminuată la Cefotaxim sau Ceftriaxon;
- sensibilitate la carboxipeniciline, ureidopeniciline, cefalosporine de generația a III-a (Ceftazidim) și a IV-a (Cefepim), monobactami (Aztreonam) și carbapeneme (Imipenem, Meropenem).

**Fenotip secretor de penicilinază:** rezistență la carboxipeniciline (Ticarcilină) și ureidopeniciline (Piperacilină); sensibilitate la ureidopeniciline în combinație cu IBL (Piperacilină+tazobactam), la cefalosporine cu spectru larg (Ceftazidim, Cefepim), monobactami și carbapeneme.

**Fenotip producător de cefalosporinază** caracterizat prin păstrarea sensibilității numai față de cefalosporinele de generația a IV-a și carbapeneme.

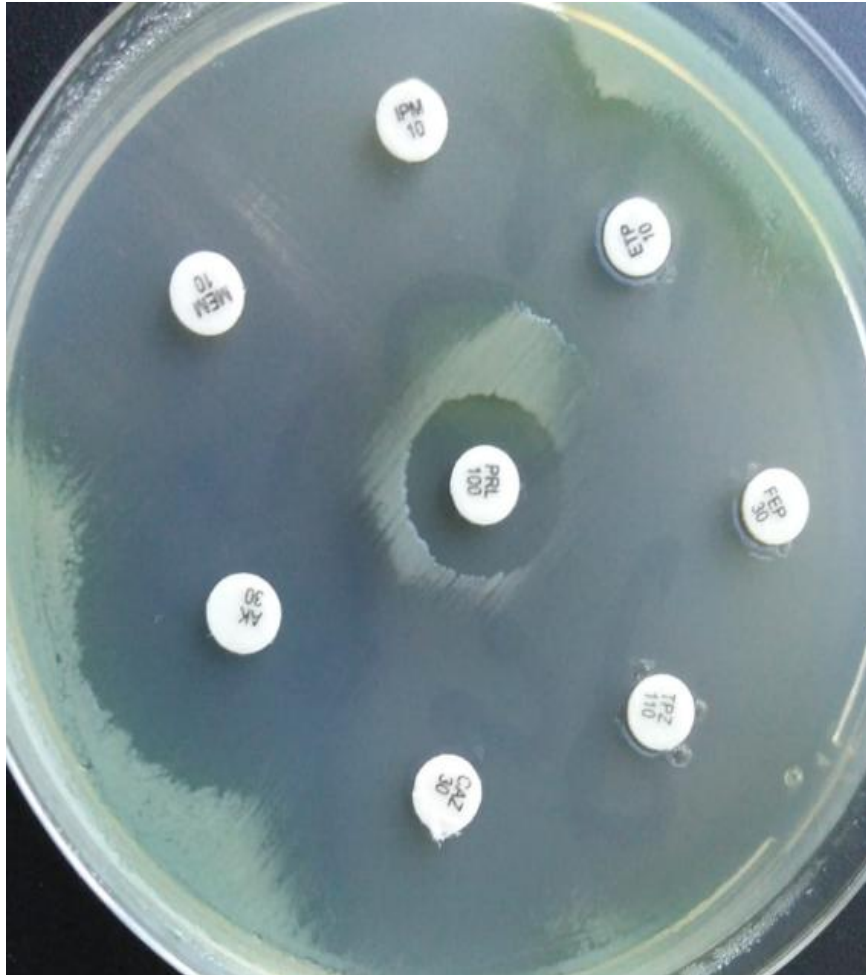
**Fenotip producător de carbapenemază** caracterizat prin rezistență la toate beta-lactaminele.

**Fenotip de rezistență prin impermeabilitate la carbapeneme** caracterizat prin rezistență izolată la această clasă de antibiotice.

# Fenotipul PAZA

## *Pseudomonas aeruginosa*

Nivel scăzut de penicilinază



Nivel crescut de penicilinază



# *Fenotipuri de rezistență la macrolide, lincosamide și streptogramine*

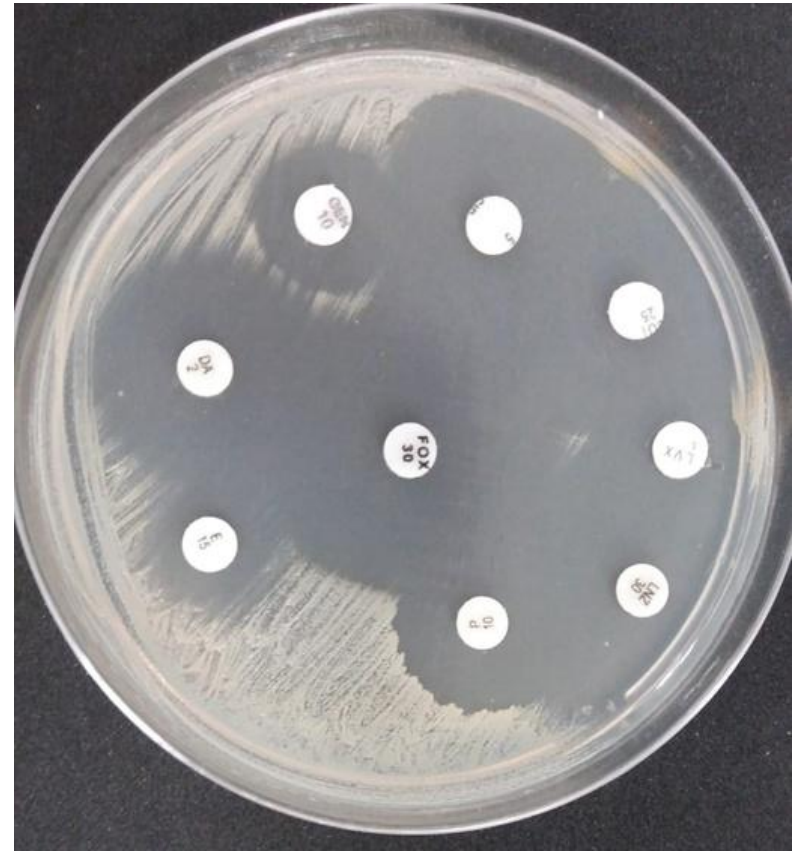
- **Fenotip MLS<sub>B</sub> inductibil:** rezistență la Eritromicină, imagine de antagonism (zona D) între Eritromicină și Clindamicină.  
Interpretare: rezistență la Eritromicină, Claritromicină, Azitromicină și Clindamicină.
- **Fenotip MLS<sub>B</sub> constitutiv:** rezistență la Eritromicină și Clindamicină.  
Interpretare: rezistență la toate macrolidele, lincosamidele și streptograminele B.
- **Fenotipul M:** rezistență izolată la Eritromicină.  
Interpretare: rezistență la toate macrolidele, cu păstrarea sensibilității la lincosamide.

# *S. aureus*

**Fenotip MLSBi+MRSA**

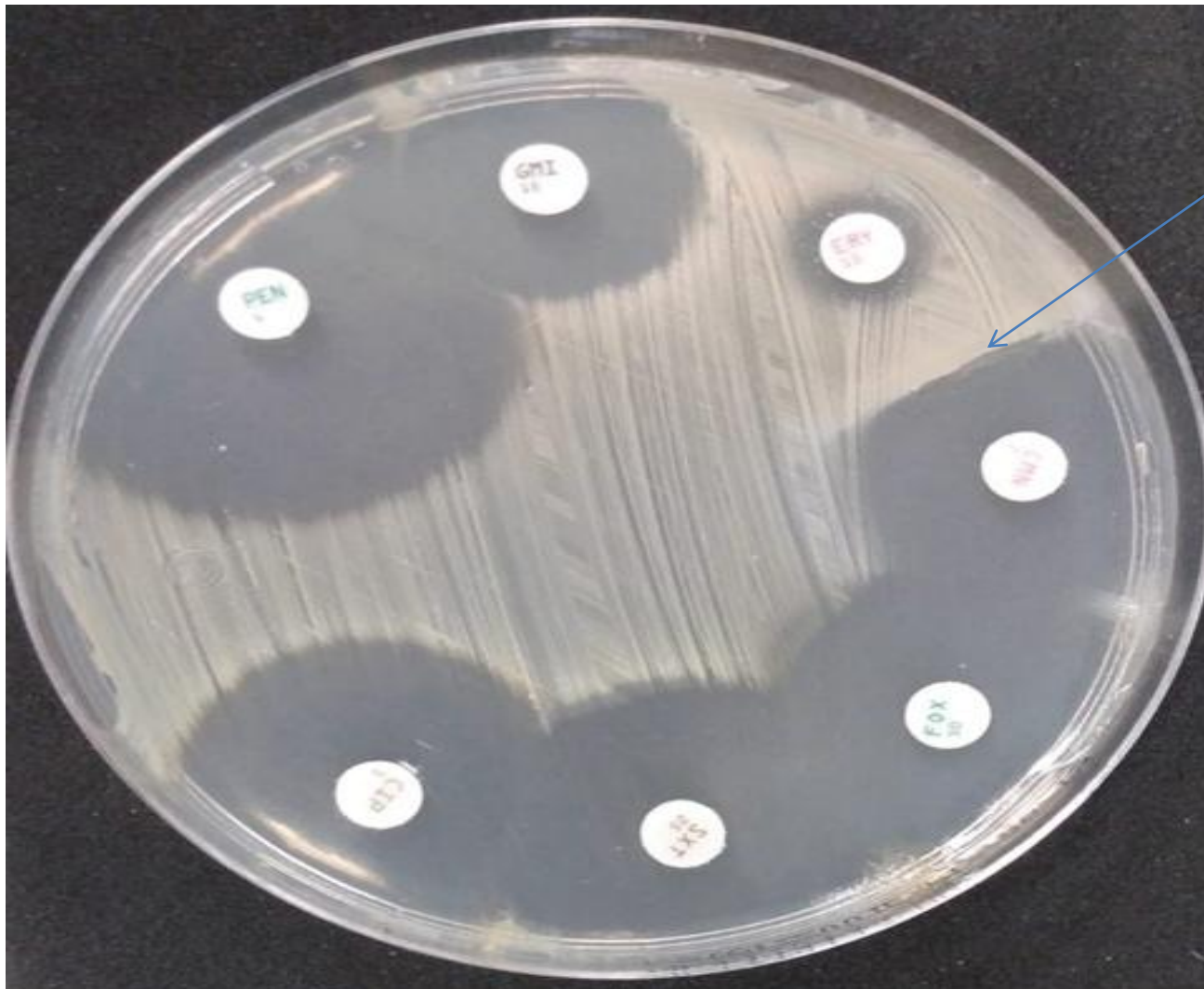


**Fenotip M + PeniR**



# *S. aureus*

## Fenotip MLSBi



zona D

# Rezistența naturală pentru cocii Gram-pozitivi

Microorganism	Caz	CF	Atm	AG	L	S	Va	Fos	Sxt	AN	Cs
<i>Staphylococcus aureus</i>	R		R							R	R
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	R		R					R		R	R
<i>Streptococcus pyogenes</i>	R		R						R	R	R
<i>Streptococcus agalactiae</i>	R		R						R	R	R
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	R		R							R	R
<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R		R	R			R	R	R
<i>Enterococcus faecium</i>	R	R	R	R					R	R	R

Legendă: Caz-Ceftazidim, CF-cefalosporine, Atm-Aztreonam, AG-aminoglicozide, L-lincosamide, S-streptogramine, Va-Vancomicină, Fos-Fosfomicină, Sxt-sulfamide, AN-Acid nalidixic, Cs-Colistin

# Rezistența naturală pentru *Enterobacteriaceae*

Microorganism	Amp	Amc	Tic	CF-I	Fox	CF-II	Te	Tig	Cs	Ft
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R		R	R					
<i>Enterobacter</i> spp.	R	R		R	R					
<i>Klebsiella</i> spp.	R		R							
<i>Morganella morgani</i>	R	R		R			R		R	R
<i>Proteus mirabilis</i>							R	R	R	R
<i>Providencia</i> spp.	R	R		R		R	R	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	R	R		R	R	R	R		R	R
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R					

Legendă: Amp-Ampicilină, Amc-Amoxicilină+acid clavulanic, Tic-Ticarcilină, CF-I-cefalosporine generația I, Fox-Cefoxitin, CF-II-cefalosporine generația a II-a, Te-Tetraciclină, Tig-Tigeciclină, Cs-Colistin, Ft-Nitrofurantoin



# Rezistența naturală pentru bacilii Gram-negativi nonfermentativi

	Tic/ Pip	Tcc	Tzp	Ctx/ Cro	CF I, II	Ert	Ipm/ Mem	FQ	AG	SXT	Tig	Cs
<i>Acinetobacter baumannii</i>				R	R	R						
<i>Burkholderia cepacia</i>	R	R	R	R	R	R		R	R	R		R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				R	R	R				R	R	
<i>S. maltophilia</i>	R		R	R	R	R	R		R			

Legendă: Tic-Ticarcilină, Tcc-Ticarcilină+acid clavulanic, Pip-Piperacilină, Tzp-Piperacilină+tazobactam, CF I, II-cefalosporine generația I și II, Ctx-Cefotaxim, Cro-Ceftriaxon, Ert-Ertapenem, Ipm-Imipenem, Mem-Meropenem, FQ-fluoroquinolone, AG-aminoglicozide, Sxt-Trimetoprim-sulfametoxazol, Tig-Tigeciclină, Cs-Colistin

## Panelul de antibiotice pentru *Enterobacteriaceae*

### Uzual

- Ampicilină
- Amoxicilină+acid clavulanic
- Cefuroxim
- Ceftazidim sau Cefotaxim sau Ceftriaxon
- Gentamicină (10 $\mu$ g)
- Ciprofloxacin sau Levofloxacin
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Nitrofurantoin (numai în ITU)

### Trusa extinsă

- Ampicilină
- Amoxicilină+acid clavulanic
- Piperacilină
- Piperacilină+tazobactam
- Cefuroxim
- Ceftazidim
- Cefotaxim sau Ceftriaxon
- Cefepim
- Imipenem, Meropenem
- Gentamicină (10 $\mu$ g), Amikacină
- Ciprofloxacin, Levofloxacin
- Tigeciclină
- Colistin
- Nitrofurantoin (numai în ITU)
- Fosfomicină (numai în ITU)

## Alegerea antibioticelor pentru *Enterobacteriaceae*

- doar pentru *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. se vor testa aminopenicilinele și carboxipenicilinele
- Colistinul nu se testează pentru *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Serratia marcescens*
- Ciclinele și Nitrofurantoinul nu se testează pentru *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.
- *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. deși *in vitro* pot părea sensibile la cefalosporinele de generația I-II și la cefamicine, nu trebuie raportate astfel datorită lipsei efectului terapeutic, preferându-se neinclusiunea lor în panelul de testare și eventual menționarea acestei ineficiențe
- Localizarea infecției: Nitrofurantoinul, Norfloxacinul nu se testează decât pentru tulpinile implicate în infecțiile urinare
- Riscul de multirezistență a tulpinilor testate: pentru tulpinile izolate de la pacienți spitalizați se efectuează antibiograme extinse
- Din principalele clase de chimioterapice, la care există sensibilitate naturală, se vor alege reprezentanți astfel încât să poată fi decelate eventualele mecanisme de rezistență

# Panelul de antibiotice pentru BGN nonfermentativi

## *Pseudomonas*

- Ticarcilină
- Ticarcilină+acid clavulanic
- Piperacilină
- Piperacilină+Tazobactam
- Ceftazidim
- Cefepim
- Imipenem, Meropenem
- Ciprofloxacin, Levofloxacin
- Gentamicină (10 $\mu$ g), Amikacină
- Colistin

## *Acinetobacter*

- Ticarcilină
- Ticarcilină+acid clavulanic
- Piperacilină
- Piperacilină+Tazobactam
- Ceftazidim
- Cefepim
- Imipenem, Meropenem
- Ciprofloxacin, Levofloxacin
- Gentamicină (10 $\mu$ g), Amikacină
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Colistin
- Minociclină

## Alegerea antibioticelor pentru BGN nonfermentativi

- Pentru *Pseudomonas* spp., rezistența naturală include: aminopenicilinele cu și fără IBL, cefalosporinele de generația I și II, Cefotaxim, Ceftriaxon, cefamicine, Trimetoprim-sulfametoxazol, Nitrofurantoin, ciclone.
- *Acinetobacter* spp. este rezistent natural la aminopeniciline, cefalosporine de generația I și II, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ertapenem, tetraciclone și Fosfomicine. Dintre glicilciclone, se recomandă testarea Minociclonei.
- Ca și în cazul enterobacteriilor, alegerea chimioterapicelor testate va ține cont de proveniența tulpinilor (spital/ambulator), de localizarea infecției și de mecanismele de rezistență dobândită pe care putem să le identificăm.

## Panelul de antibiotice pentru stafilococi

### Uzual

- Penicilină
- Cefoxitin
- Clindamicină (nu în ITU)
- Eritromicină (nu în ITU)
- Gentamicină (10 $\mu$ g)
- Ciprofloxacin
- Trimetoprim-sulfametoxazol

### Trusa extinsă

- Penicilină
- Cefoxitin
- Clindamicină
- Eritromicină
- Gentamicină (10 $\mu$ g)
- Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Linezolid
- Tigeciclină
- Vancomicină (numai cu determinarea CMI)

## **Alegerea antibioticelor pentru *Staphylococcus* spp.**

La stafilococi, de importanță deosebită este testarea și interpretarea sensibilității la beta-lactamine, cu folosirea numai a microcomprimatelor de Penicilină și Cefoxitin, la acesta din urmă rezultatul fiind raportat pentru Oxacilină.

Stafilococii sunt rezistenți naturali la Ceftazidim și Colistin.

Nu se testează sensibilitatea la glicopeptide decât prin determinarea CMI!

## Panelul de antibiotice pentru streptococi și enterococi

### ***Streptococcus spp.***

- Penicilină sau Ampicilină
- Ceftriaxon sau Cefepim
- Clindamicină (nu în ITU)
- Eritromicină (nu în ITU)
- Gentamicină (120μg)
- Levofloxacin
- Vancomicină (trusa extinsă)
- Linezolid (trusa extinsă)

### ***Enterococcus spp.***

- Penicilină sau Ampicilină
- Gentamicină (120μg)
- Eritromicină (nu în ITU)
- Nitrofurantoin (numai în ITU)
- Ciprofloxacin (numai în ITU)
- Vancomicină (trusa extinsă)
- Linezolid (trusa extinsă)
- Tigeciclină (trusa extinsă)



## Alegerea antibioticelor pentru streptococi și enterococi

- Tulpinile de *Streptococcus pyogenes* și *Streptococcus agalactiae* sunt natural rezistente la Trimetoprim-sulfametoxazol.
- Pentru *Streptococcus pyogenes*, antibiograma nu este obligatorie, sau poate include numai testarea la macrolide și eventual la lincosamide.
- La *Streptococcus pneumoniae*, sensibilitatea la Penicilină se testează cu microcomprimat de Oxacilină, iar în cazul decelării rezistenței, testarea la cefalosporine se face numai prin metode ce presupun determinarea CMI.
- Pentru testarea sensibilității streptococilor la aminoglicozide se vor folosi microcomprimate cu concentrații crescute, datorită faptului că streptococii au rezistență de nivel scăzut la aminoglicozide.
- Deși aparent active pe antibiogramă, fluoroquinolonele sunt mai puțin eficiente clinic în infecțiile streptococice, cu excepția Levofloxacinului.
- Pentru tulpinile de *Streptococcus* spp. izolate din urină, nu se testează sensibilitatea la macrolide sau lincosamide, care nu reușesc să atingă concentrații urinare eficiente.
- Pentru *Enterococcus* spp., rezistența naturală include: cefalosporinele, Clindamicina, Trimetoprim-sulfametoxazolul.

## Bibliografie selectivă

- Bush K. Characterization of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33: 259-263
- Bush K. New beta-lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1085-1089
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
- CLSI. M02 Disk Diffusion Reading Guide. 1st ed. CLSI quick guide M02QG. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
- CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 11th ed. CLSI standard M07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
- CLSI. Development of In Vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters. 5th ed. CLSI guideline M23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
- CLSI. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard—Eighth Edition. CLSI document M11-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
- CLSI. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria. 3rd ed. CLSI guideline M45. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016
- Codiță I, Mazilu M, Mihai D, și colab. Ghid Național pentru Aplicarea Procedurii de Testare a Sensibilității la Antibiotice conform Standardului CLSI/NCCLS. Publicație a Laboratorului Național de Referință pentru Infecții Nosocomiale și Rezistență la Antibiotice din cadrul Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Microbiologie și Imunologie "Cantacuzino", în colaborare cu specialiști din alte Laboratoare de Referință în cadrul "Grupului de studiu al rezistenței la antibiotice". Versiunea 0-Pentru Consens Național
- Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Am J Med.* 2002; 113 suppl 1A: S 29-34
- Jarlier V. Enterobacteries et  $\beta$  lactamines, L'antibiogramme. MPC Vigot 1985, 87-101
- Jehl F, Chomar M, și colab. De la antibiogramă la prescripție. Ediția all-a. Editura Științelor Medicale, București, 2003
- Licker M, Moldovan R, Crăciunescu M, Dumitrașcu V. Rezistența la antibiotice - istorie și actualitate. Editura Eurostampa, Timișoara, 2002
- Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. Lippincott Williams &Wilkins, 2005
- Mahon C, Manuselis G. Textbook of Diagnostic Microbiology. Second Edition. W.B. Saunders Company, USA, 2000
- Malouin F, Bryan LE. Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986; 30: 1-3
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 2010
- Pratt WB, Fekety R. The antimicrobial drugs. Oxford University Press. 1986