

**Stanowisko Zespołu Roboczego ds. oznaczania
lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST
w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących
stosowania rekomendacji EUCAST
1 stycznia 2016**



www.antybiotyki.edu.pl

**Opracowanie finansowane ze środków będących
w dyspozycji Ministra Zdrowia
w ramach programu polityki zdrowotnej
pn. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków Moduł I:
Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń
bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych
i profilaktycznych na rok 2015**

Zespół autorów:

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej,

Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej w
Warszawie

Dr n. med. Dorota Żabicka

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej,

Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów

Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Rekomendacje konsultowane i zalecane przez członków Zespołu Roboczego ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST:

- Konsultanta Krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej
Prof. dr hab. med. Walerię Hryniewicz (Przewodniczącą Zespołu)
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. łódzkiego
Lek Anetę Bartczak
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. małopolskiego
Prof. dr hab. med. UJ Małgorzatę Bulandę
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. opolskiego
Dr n. med. Krzysztofa Burdynowskiego
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. kujawsko-pomorskiego
Dr n. med. Aleksandra Deptułę
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. mazowieckiego
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Katarzynę Dzierżanowską-Fangrat
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. świętokrzyskiego
Dr n. med. Bonitę Durnaś
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. podkarpackiego
Dr n. med. Krzysztofa Golca
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. lubuskiego
Dr n. med. Joannę Jursa-Kuleszę
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. pomorskiego
Lek. med. Jolantę Komarnicką
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. śląskiego
Prof. dr hab. n. med. Gayane Martirosian
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. podlaskiego
Dr hab. n. med. Pawła Tomasza Sacha
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. warmińsko-mazurskiego
Mgr Jadwigę Ślusarską-Kopala
Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. wielkopolskiego
Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Szkaradkiewicza
oraz grono ekspertów:
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Rafała Gierczyńskiego
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, Warszawa
Prof. dr hab. n. med. Marka Gniadkowskiego
Narodowy Instytut Leków, Warszawa
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Annę Skoczyńską
Narodowy Instytut Leków, Warszawa
Dr n. med. Elżbietę Stefaniuk
Narodowy Instytut Leków, Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej,
Warszawa
Dr n. med. Dorotę Żabicką (Sekretarza Zespołu)
Narodowy Instytut Leków Warszawa

Opracowanie zawiera następujące zagadnienia:

	Tytuł	Strona
1.	Wartości graniczne aminopenicylin i aminopenicylin z inhibitorami β -laktamaz dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae	3
a.	Ampicylina / amoksycylina dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae	3
b.	Amoksycylina/kwas klawulanowy i ampicylina/sulbaktam dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae	3
2.	Penicyliny z inhibitorami oraz cefalosporyny III i IV generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających ESBL	5
3.	Karbapenemy dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy	6
4.	Cefoperazon/sulbaktam (Sulperazon) dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae	7
5.	Cefalosporyny III generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae producentów AmpC	8
6.	Cefalosporyny I generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae	8
7.	Cefuroksym dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae	9
8.	Cefaklor dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae	9
9.	Tetracykliny dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae	9
10.	Fluorochinolony dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae	10
11.	Nitrofuratoina dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae i <i>Staphylococcus</i> spp.	11
12.	Wankomycyna dla <i>Staphylococcus aureus</i> i gronkowców koagulazo-ujemnych	11
13.	Ampicylina / amoksycylina dla <i>Streptococcus pneumoniae</i>	12
14.	Fluorochinolony dla <i>Streptococcus pneumoniae</i>	13
15.	Raportowanie mechanizmu oporności MLS _B (oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B) u ziarniaków Gram-dodatnich	13
16.	Oznaczanie wrażliwości <i>Enterococcus</i> spp. na penicylinę benzyłową	14
17.	Fluorochinolony dla <i>Enterococcus</i> spp.	14
18.	Trimetoprim/sulfametoksazol dla <i>Enterococcus</i> spp.	15
19.	Oznaczanie wrażliwości na aminoglikozydy u <i>Streptococcus</i> spp. grupy viridans	15
20.	Fosfomycyna (trometamol) w leczeniu zakażeń dróg moczowych	16
21.	Makrolidy dla <i>Haemophilus influenzae</i>	17
22.	Oznaczanie wrażliwości <i>Acinetobacter</i> spp	17
23.	Oznaczanie wrażliwości <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .	18
24.	Oznaczanie wrażliwości <i>Burkholderia cepacia</i>	19
25.	Dawkowanie leków u dzieci	20

	Tytuł	Strona
26.	Informacja o dawkowaniu leków umieszczana na wynikach badań mikrobiologicznych	20
27.	Profilaktyka zakażeń w chirurgii	21
28.	Wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki β -laktamowe u pałeczek Gram-ujemnych	21
29.	Oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów, dla których brak jest rekomendacji EUCAST	23
30.	Stosowanie zalecanych przez EUCAST wartości granicznych nie związanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów	23
31.	Oznaczanie lekowrażliwości grzybów	24
	Piśmiennictwo	24

1. Wartości graniczne aminopenicylin i aminopenicylin z inhibitorami β -laktamaz dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

a. Ampicylina/amoksycylina dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

Dziki szczepy pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae **izolowane z zakażeń inwazyjnych** należy zakwalifikować do kategorii „średniowrażliwy” na aminopenicyliny. Należy wówczas stosować następujące wartości graniczne: wrażliwy MIC ampicyliny/amoksycyliny $\leq 0,5$ mg/L oraz wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną ≥ 50 mm.

Nie należy oznaczać wrażliwości na ampicylinę/amoksycylinę izolatów pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae należących do gatunków naturalnie opornych na aminopenicyliny, czyli *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, a jeśli oznaczano lekowrażliwość, to w raporcie z badania mikrobiologicznego przy ampicylinie/amoksycylinie należy podać wynik „oporny” .

- Sposób przedstawienia wyniku:

- Na wyniku oznaczania lekowrażliwości można wpisać „ampicylina/amoksycylina”, aby zaznaczyć, że wynik odnosi się do obu tych leków.

- Dawkowanie

- Wartości graniczne EUCAST odnoszą się do standardowej dawki ampicyliny 0,5 – 1 g iv x 3-4 /lub amoksycyliny 500 mg iv x 3.

b. Amoksycylina-kwas klawulanowy i ampicylina-sulbaktam dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

Dziki szczepy pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae **izolowane z zakażeń inwazyjnych** należy zakwalifikować do kategorii średniowrażliwy na aminopenicyliny z inhibitorami β -laktamaz. Należy wówczas stosować następujące wartości graniczne: wrażliwy MIC amoksycylina-kwas klawulanowy lub ampicylina-sulbaktam $\leq 0,5$ mg/L oraz wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z amoksycylina-kwas klawulanowy lub ampicylina-sulbaktam ≥ 50 mm.

Nie należy oznaczać wrażliwości na amoksycylinę/kwas klawulanowy pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae należących do gatunków będących producentami AmpC, naturalnie opornych na amoksycylinę/kwas klawulanowy, czyli *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, a jeśli oznaczano lekowrażliwość, to w raporcie z badania mikrobiologicznego dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym należy podać wynik „oporny” .

- Dawkowanie amoksycyliny-kwas klawulanowy:
 - Wartości graniczne EUCAST odnoszą się do dawki amoksycyliny-kwas klawulanowy odpowiadającej co najmniej 1,5-2 g amoksycyliny/dobę

Na podstawie analizy lekowrażliwości różnych gatunków pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae Zespół zaleca stosowanie wartości granicznych zamieszczonych w poniższej tabeli:

Antybiotyk	Metoda dyfuzyjno-krażkowa wielkość strefy (mm)				Wartości MIC (mg/L)		
	krażek μg	wrażliwy	średniowrażliwy	oporny	wrażliwy	średniowrażliwy	oporny
Niepowikłane zakażenia układu moczowego wywołane przez <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>							
ampicylina	10	≥14	-	<14	≤8	-	>8
amoksycyлина	-	Wrażliwość przewidywana z oznaczenia wrażliwości na ampicylinę			≤8	-	>8
amoksycyлина- kwas klawulanowy	20-10	≥16	-	<16	≤32	-	>32
ampicylina- sulbaktam	10-10	≥14	-	<14	≤8	-	>8
Zakażenia inwazyjne							
ampicylina	10	≥50	49-14	<14	≤0,5	>0,5 i ≤8	>8
amoksycyлина	-	Wrażliwość przewidywana z oznaczenia wrażliwości na ampicylinę			≤0,5	>0,5 i ≤8	>8
amoksycyлина- kwas klawulanowy	20-10	≥50	49-19	<19	≤0,5	>0,5 i ≤8	>8
ampicylina- sulbaktam	10-10	≥50	49-14	<14	≤0,5	>0,5 i ≤8	>8
Pozostałe przypadki zakażeń							
ampicylina	10	≥14	-	<14	≤8	-	>8
amoksycyлина	-	Wrażliwość przewidywana z oznaczenia wrażliwości na ampicylinę			≤8	-	>8
amoksycyлина- kwas klawulanowy	20-10	≥19	-	<19	≤8	-	>8
ampicylina- sulbaktam	10-10	≥14	-	<14	≤8	-	>8

2. Penicyliny z inhibitorami oraz cefalosporyny III i IV generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających ESBL

Wg zaleceń EUCAST dla izolatów z rodziny Enterobacteriaceae ESBL-dodatnich należy raportować wyniki oznaczenia lekowrażliwości zgodnie z uzyskanymi wartościami.

Biorąc pod uwagę, że:

1. Nie można wykluczyć, że stosowanie u producentów ESBL cefalosporyn III lub IV generacji lub aztreonamu, doprowadzi do selekcji szczepów z rodziny Enterobacteriaceae ESBL-dodatnich z takimi wariantami ESBL, które nadają szczepom oporność na szerszy panel leków z grupy cefalosporyn III i IV generacji lub/i aztreonam;
2. Dane kliniczne wskazują również, że istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego w przypadku zastosowania penicylin z inhibitorami do leczenia zakażeń innych niż zakażenia dróg moczowych i zakażenia układu krwionośnego, będące następstwem zakażeń dróg moczowych wywołanych przez szczepy ESBL-dodatnie z rodziny Enterobacteriaceae;

Zespół Roboczy zaleca:

- Ostrożne stosowanie cefalosporyn III lub IV generacji lub aztreonamu w terapii zakażeń inwazyjnych wywołanych przez szczepy z rodziny Enterobacteriaceae ESBL-dodatnie. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania cefalosporyny III lub IV generacji lub aztreonamu, należy:
 - oznaczyć MIC leku
 - wynik interpretować i raportować zgodnie z uzyskaną wartością MIC
 - monitorować skuteczność stosowanej terapii.
- Ostrożne stosowanie penicylin z inhibitorami w terapii zakażeń inwazyjnych wywoływanych przez wrażliwe na penicyliny z inhibitorami szczepy z rodziny Enterobacteriaceae ESBL-dodatnie. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania penicyliny z inhibitorem należy:
 - oznaczyć MIC leku
 - wynik interpretować i raportować zgodnie z uzyskaną wartością MIC
 - monitorować skuteczność stosowanej terapii
- Monitorowanie skuteczności terapii w przypadku pacjenta z sepsą obejmuje:
 - obserwację efektu klinicznego leczenia
 - kontrolę parametrów stanu zapalnego (CRP, prokalcytonina)
 - w przypadku braku poprawy stanu klinicznego pacjenta po 3 dobach leczenia wykonanie posiewu krwi

- Wynik badania dla izolatu z zakażenia inwazyjnego drobnoustroju z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzającego ESBL należy opatrzyć komentarzem:
„Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, należy monitorować skuteczność terapii”
Komentarz, o ile to możliwe, powinien być umieszczony w tym samym wierszu co nazwa leku oraz wartość MIC i interpretacja wyniku, np.

Antybiotyk	MIC (mg/L) interpretacja	Komentarz
cefotaksym	MIC=0,5 mg/L wrażliwy	Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, należy monitorować skuteczność terapii
amoksycylina-kwas klawulanowy	MIC=4 mg/L wrażliwy	Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, należy monitorować skuteczność terapii

3. Karbapenemy dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy

Wg zaleceń EUCAST dla izolatów z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy należy raportować wyniki oznaczenia lekowrażliwości zgodnie z uzyskanymi wartościami.

Zespół Roboczy zaleca:

- Ostrożne stosowanie karbapenemów w terapii zakażeń inwazyjnych wywołanych przez wrażliwe na karbapenemy szczepy z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzające karbapenemazy. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania karbapenemu należy:
 - oznaczyć MIC leku
 - wynik interpretować i raportować zgodnie z uzyskaną wartością MIC
 - monitorować skuteczność stosowanej terapii
- Monitorowanie skuteczności terapii w przypadku pacjenta z sepsą obejmuje:
 - obserwację efektu klinicznego leczenia
 - kontrolę parametrów stanu zapalnego (CRP, prokalcytonina)
 - w przypadku braku poprawy stanu klinicznego pacjenta po 3 dobach leczenia wykonanie posiewu krwi
- Jeśli to możliwe stosowanie leczenia skojarzonego np. z kolistyną
- Wynik badania dla izolatu z zakażenia inwazyjnego drobnoustroju z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzającego karbapenemazę należy opatrzyć komentarzem:
„Uwaga! Szczep wytwarzający karbapenemazę, należy monitorować skuteczność terapii”

Komentarz, o ile to możliwe, powinien być umieszczony w tym samym wierszu co nazwa leku oraz wartość MIC i interpretacja wyniku, np.

Antybiotyk	MIC (mg/L) interpretacja	Komentarz
meropenem	MIC=2 mg/L wrażliwy	Uwaga! Szczep wytwarzający karbapenemazę, należy monitorować skuteczność terapii

4. Cefoperazon-sulbaktam (Sulperazon) dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

EUCAST nie zaproponował wartości granicznych dla cefoperazonu-sulbaktamu, ponieważ lek ten nie jest dopuszczony na rynek i zarejestrowany w większości krajów Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych. Jedynymi dostępnymi zaleceniami interpretacji wyniku oznaczania lekowrażliwości są zalecenia producenta leku.

Jeśli zachodzi konieczność zastosowania w terapii zakażenia inwazyjnego wywołanego przez szczep z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzający ESBL cefoperazonu-sulbaktamu należy:

- Wynik badania dla izolatu z zakażenia inwazyjnego drobnoustroju z rodziny Enterobacteriaceae ESBL-dodatniego opatrzyć komentarzem:

„Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, należy monitorować skuteczność terapii”

Komentarz, o ile to możliwe, powinien być umieszczony w tym samym wierszu co nazwa leku oraz wartość MIC i interpretacja wyniku, np.

Antybiotyk	MIC (mg/L) interpretacja	Komentarz
Cefoperazon-sulbaktam	MIC=4 mg/L wrażliwy wg kryteriów producenta leku	Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, należy monitorować skuteczność terapii

- Monitorowanie skuteczności terapii w przypadku pacjenta z sepsą polega na:
 - obserwacji efektu klinicznego leczenia
 - kontroli parametrów stanu zapalnego (CRP, prokalcytonina)
 - w przypadku braku poprawy stanu klinicznego pacjenta po 3 dobach leczenia wykonaniu posiewu krwi

5. Cefalosporyny III generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae producentów AmpC

Dane kliniczne wskazują, że zastosowanie w monoterapii cefotaksymu, ceftriaksonu, ceftazydymu lub cefoperazonu w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae producentów AmpC z gatunków *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* i *Serratia* spp. jest obarczone ryzykiem selekcji mutantów z derepresją AmpC w trakcie trwania terapii.

Zespół Roboczy zaleca:

- Wynik badania bakteriologicznego dla wyżej wymienionych gatunków drobnoustrojów z rodziny Enterobacteriaceae opatrzyć komentarzem:
„Uwaga! Nie stosować w monoterapii, istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.”
Komentarz, o ile to możliwe, powinien być umieszczony w tym samym wierszu co nazwa leku oraz wartość MIC i interpretacja wyniku, np.

Antybiotyk	MIC (mg/L) interpretacja	Komentarz
cefotaksym	MIC=0,5 mg/L wrażliwy	Uwaga! Nie stosować w monoterapii, istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.

6. Cefalosporyny I generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

EUCAST zaproponował dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wartości graniczne dla dwóch doustnych cefalosporyn I generacji: cefadroksylu i cefaleksyny, które mogą być stosowane **jedynie** do leczenia niepowikłanych zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez wrażliwe na te leki drobnoustroje.

Oznaczanie wrażliwości należy wykonać z użyciem leku, który jest planowany w terapii, czyli cefaleksyny lub cefadroksylu, a wynik interpretować zgodnie z wartościami granicznymi EUCAST.

Uwaga!

Cefazolina nie jest zalecana w leczeniu zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje z rodziny Enterobacteriaceae i EUCAST nie zaproponował wartości granicznych cefazoliny (znak „-”, w tabelach EUCAST).

Nie należy oznaczać wrażliwości na cefazolinę dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae izolowanych z zakażeń.

Cefazolina jest lekiem najczęściej używanym w profilaktyce okołoperacyjnej. Brak zaleceń EUCAST do stosowania cefazoliny w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae nie wyklucza jej stosowania w profilaktyce (patrz pkt. 25 Profilaktyka zakażeń w chirurgii).

Dla celów epidemiologicznych można oznaczać wrażliwość pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae na cefazolinę stosując aktualne wartości graniczne CLSI (metoda dyfuzyjno-krażkowa krążek cefazolina 30 µg: wrażliwy ≥ 23 mm, oporny < 20 mm; wartość MIC cefazoliny: wrażliwy ≤ 2 mg/L, oporny > 4 mg/L).

7. Cefuroksym dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

- Zespół Roboczy zaleca:

- Stosowanie cefuroksymu jedynie do leczenia zakażeń wywoływanych przez wrażliwe szczepy *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella* spp. z zastosowaniem dawek:
 - łagodne zakażenia 0,75 g iv x 3
 - ciężkie zakażenia 1,5 g iv x 3
 - u dzieci 100-150 mg/kg/dobę iv w 3 dawkach podzielonych
- Cefuroksym aksetyl może być stosowany jedynie w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez wrażliwe szczepy wyżej wymienionych gatunków lub jako kontynuacja leczenia po formie dożylniej; dawkowanie 2 x 500 mg/dobę.
- Oznaczanie wrażliwości na cefuroksym iv i cefuroksym aksetyl wykonuje się z użyciem krążka z cefuroksymem 30 µg lub oznaczając MIC cefuroksymu.

8. Cefaklor dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

EUCAST nie zaproponował wartości granicznych cefakloru (znak „-”, w tabelach EUCAST), ponieważ cefaklor (doustna cefalosporyna II generacji) nie wykazuje dobrej aktywności wobec pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae i nie powinien być stosowany w terapii zakażeń wywoływanych przez tę grupę bakterii.

9. Tetracykliny dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

Brak jest danych uzasadniających skuteczność tetracykliny (oraz doksycykliny) w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae. Biorąc pod uwagę, że leki

te są czasami nadal używane w profilaktyce zakażeń, dla odróżnienia szczepów dzikich od szczepów z nabytymi mechanizmami oporności, EUCAST zaleca stosowanie epidemiologicznych wartości granicznych ECOFF, które dla większości gatunków pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wynoszą 8 mg/L.

Jedynym lekiem z tej grupy, który może być stosowany w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae jest tigecyklina, pochodna minocykliny. Oznaczenie wrażliwości na tigecyklinę i interpretację wyniku należy wykonywać zgodnie z aktualnymi zaleceniami EUCAST, zamieszczonymi w Tabelach wartości granicznych EUCAST.

Uwaga!

Należy pamiętać, że tigecyklina może być stosowana u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 8 lat w leczeniu:

- wyłącznie wtedy, gdy brak jest innych opcji terapeutycznych
- wyłącznie zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami w leczeniu ciężkich zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej (z wyjątkiem stopy cukrzycowej).

FDA i EMA rekomendują monitorowanie pacjentów leczonych tigecykliną w celu wczesnego wykrycia nadzakażeń, a zwłaszcza zapalenia płuc, którego wystąpienie jest związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Wystąpienie nadzakażeń jest również wskazaniem do zmiany leku stosowanego w terapii.

10. Fluorochinolony dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

U pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae EUCAST nie zaleca wykonywania badania przesiewowego z użyciem krążka z kwasem nalidyksowym (30 µg) do wykrywania obniżonej wrażliwości na fluorochinolony związanej z mutacjami w strukturze gyrazy i topoizomerazy. Wynika to z faktu, że badanie przesiewowe z użyciem krążka z kwasem nalidyksowym (30 µg) nie wykrywa plazmidowo warunkowanej oporności typu *qnr*, polegającej na produkcji białek ochronnych, zabezpieczających gyrazę DNA przed przyłączeniem chinolonu. Test ten nie wykrywa również oporności niskiego stopnia na ciprofloksacynę u *Salmonella* spp.

W celu oznaczenia wrażliwości pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae na fluorochinolony

Zespół Roboczy zaleca:

- u pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae z wyjątkiem *Salmonella* spp oznaczać wrażliwość na ciprofloksacynę lub inny z fluorochinolonów, który jest planowany do terapii

- u *Salmonella* spp. wykonywać badanie przesiewowe z użyciem krążka z pefloksacyną 5 µg, a w przypadku konieczności zastosowania ciprofloksacyny w leczeniu zakażenia inwazyjnego oznaczyć MIC ciprofloksacyny.

11. Nitrofurany dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae i ziarenkowców Gram-dodatnich

Leki należące do grupy nitrofuranów, najwięcej danych dla nitrofurantoiny (w Polsce dostępna jest furazydyna) są stosowane w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez pałeczki *E. coli* oraz ziarenkowce Gram-dodatnie (*Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, paciorkowce grupy B - *Streptococcus agalactiae*)

- Dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wartości graniczne nitrofurantoiny zaproponowane przez EUCAST odnoszą się jedynie do niepowikłanych zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez *E. coli*, ponieważ jej aktywność jest niedostateczna w stosunku do innych gatunków pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae. Jak dotąd brak jest wartości granicznych dla furazydyny.
- Dla *Staphylococcus* spp. wartości graniczne nitrofurantoiny odnoszą się wyłącznie do *S. saprophyticus*, ponieważ jest bardzo mało danych wskazujących na aktywność tego leku wobec innych gatunków z rodzaju *Staphylococcus*.

12. Wankomycyna dla *Staphylococcus aureus* i gronkowców koagulazo-ujemnych

EUCAST wprowadził dla *Staphylococcus aureus* wartości graniczne wankomycyny: wrażliwy MIC₅₀ ≤ 2 mg/L, oporny > 2 mg/L, natomiast dla gronkowców koagulazo-ujemnych: wrażliwy ≤ 4 mg/L, oporny > 4 mg/L. Badania kliniczne wskazują na duże ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, jeśli zakażenie jest wywoływane przez szczep gronkowca o wartości MIC wankomycyny > 2 mg/L. Rozkład wartości MIC dla szczepów dzikich gronkowców koagulazo-ujemnych charakteryzuje się wyższymi o jedno rozcieńczenie wartościami MIC₅₀ i MIC₉₀ glikopeptydów w porównaniu z obserwowanymi dla *S. aureus*, i częściej spotykane są gronkowce koagulazo-ujemne z wartością MIC wankomycyny = 2 mg/L. W związku z tym **Zespół Roboczy zaleca:**

- Oznaczanie MIC wankomycyny i interpretację wyniku oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST, zarówno dla *S. aureus* jak i dla gronkowców koagulazo-ujemnych

- Przesyłanie do potwierdzenia do Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów jedynie szczepów *S. aureus* podejrzewanych o fenotyp GRSA, GISA lub hGISA (MIC wankomycyny >2 mg/L).

13. Ampicylina/amoksycylina dla *Streptococcus pneumoniae*

Zgodnie z rekomendacjami EUCAST wartości graniczne ampicyliny/amoksycyliny dla *Streptococcus pneumoniae* dla dawki 0,5 g x 3-4 (1,5 – 2 g / dobę) są następujące:

- wrażliwy MIC ≤ 0,5 mg/L
- oporny MIC > 2 mg/L

W zapaleniu płuc możliwe jest zastosowanie wyższych dawek leku, co biorąc pod uwagę farmakokinetykę i farmakodynamikę leku pozwala na zakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” izolatów *S. pneumoniae* o wartościach MIC ampicyliny/amoksycyliny w zakresie od > 0,5 mg/L do 2 mg/L.

Zespół Roboczy zaleca:

- W zapaleniu płuc przy zastosowaniu wysokiej dawki amoksycyliny doustnie:
 - dorośli 3 x 1000 mg
 - dzieci 75 – 90 mg/kg/dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonychzakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” szczepów *S. pneumoniae* o wartości MIC ampicyliny/ amoksycyliny ≤ 2 mg/L oraz wartościach MIC penicyliny ≤ 2 mg/L
- W zapaleniu płuc przez zastosowaniu wysokiej dawki ampicyliny dożylnie:
 - dorośli 4 x 1000 mgzakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” szczepów *S. pneumoniae* o wartości MIC ampicyliny/ amoksycyliny ≤ 2 mg/L oraz wartościach MIC penicyliny ≤ 2 mg/L
- Wynik badania bakteriologicznego dla izolatu *S. pneumoniae* z zapalenia płuc należy opatrzyć komentarzem:
„W zapaleniu płuc szczep wrażliwy przy zastosowaniu amoksycyliny w dawce x”
Komentarz, o ile to możliwe, powinien być umieszczony w tym samym wierszu co nazwa leku oraz wartość MIC i interpretacja wyniku, np.

Antybiotyk	MIC (mg/L) interpretacja	Komentarz
penicylina	MIC=2 mg/L	W zapaleniu płuc szczep wrażliwy przy zastosowaniu penicyliny benzylowej w dawce 2,4 g x 6 (4000000 j.m. x 6) lub amoksycyliny w dawce 3 x 1000 mg
amoksycylina /ampicylina	MIC=2 mg/L	W zapaleniu płuc szczep wrażliwy przy zastosowaniu amoksycyliny w dawce 3 x 1000 mg

14. Fluorochinolony dla *Streptococcus pneumoniae*

Ofloksacyna i ciprofloksacyna wykazują słabą aktywność wobec *S. pneumoniae* i nie są zalecane w leczeniu pneumokokowego zapalenia płuc.

Lewofloksacyna i moksifloksacyna wykazują większą aktywność niż ciprofloksacyna i ofloksacyna w leczeniu zakażeń układu oddechowego. Lewofloksacyna może być stosowana w wysokich dawkach 750 x 1 do 500 mg x 2 /dobę, moksifloksacyna raz na dobę 400 mg.

15. Raportowanie mechanizmu oporności MLS_B (oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B) u ziarenkowców Gram-dodatnich

U ziarenkowców Gram-dodatnich mechanizm oporności typu MLS_B (oporność na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B) może występować jako oporność konstytutywna lub indukcyjna. Indukcyjny mechanizm oporności typu MLS_B występuje gdy produkcja metylaz jest wynikiem indukcji genów *erm* przez 14- lub 15-członowe makrolidy, takie jak erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna lub roksytromycyna (w Polsce niedostępna). Klindamycyna natomiast nie jest induktorem tego mechanizmu oporności, jednakże stosowanie jej w terapii zakażenia wywołanego przez szczep z indukcyjnym mechanizmem jest obarczone ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego, ponieważ prowadzi do selekcji mutantów z konstytutywnym mechanizmem oporności MLS_B.

W celu uniknięcia błędnej interpretacji wyniku oznaczania wrażliwości na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B u ziarenkowców Gram-dodatnich i stosowania klindamycyny w ciężkich zakażeniach wywoływanych przez szczepy ziarniaków Gram-dodatnich z indukcyjnym mechanizmem oporności typu MLS_B, **Zespół Roboczy zaleca:**

- **W przypadku wykrycia indukcyjnego mechanizmu oporności** na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B (MLS_B) należy:
 - raportować izolat jako **oporny** na klindamycynę
 - wynik badania bakteriologicznego uzupełnić komentarzem:
„Wykryto mechanizm MLS_B indukcyjny.”

Zalecany zapis wyniku:

Antybiotyk	MIC (mg/L) interpretacja	Komentarz
Klindamycyna	oporny	Wykryto mechanizm MLS _B indukcyjny

- **W przypadku wykrycia konstytutywnego mechanizmu oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B (MLS_B) należy:**
 - raportować izolat jako oporny na klindamycynę
 - wynik badania bakteriologicznego uzupełnić komentarzem:
„Wykryto mechanizm MLS_B konstytutywny - szczep oporny na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B.”

Zalecany zapis wyniku:

Antybiotyk	MIC (mg/L) interpretacja	Komentarz
Klindamycyna	oporny	Wykryto mechanizm MLS _B konstytutywny - szczep oporny na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B

16. Oznaczanie wrażliwości *Enterococcus* spp. na penicylinę benzylową

W zaleceniach EUCAST brak jest wartości granicznej dla penicyliny benzylowej. W przypadku konieczności zastosowania penicyliny w terapii należy wykonać oznaczenie (metodą dyfuzyjno-krażkową lub oznaczenie MIC) i interpretować wynik zgodnie z aktualnymi rekomendacjami CLSI: wrażliwy MIC ≤8 mg/L, oporny MIC ≥16 mg/L; krążek z penicyliną benzylową 10 µg, ≥15 mm wrażliwy, ≤14 mm oporny.

17. Fluorochinolony dla *Enterococcus* spp.

EUCAST zaproponował wartości graniczne fluorochinolonów: ciprofloksacyny i lewofloksacyny dla *Enterococcus* spp. izolowanych z niepowikłanych zakażeń układu moczowego.

EUCAST nie zaproponował natomiast wartości granicznych dla żadnego z fluorochinolonów do zakażeń uogólnionych wywoływanych przez *Enterococcus* spp., ponieważ oporność enterokoków na fluorochinolony jest powszechna i bardzo szybko narasta.

W przypadku *Enterococcus* spp. izolowanych z moczu oraz braku innych opcji terapeutycznych należy oznaczać wrażliwość na ciprofloksacynę lub lewofloksacynę (oznaczanie metodą dyfuzyjno-krażkową lub oznaczenie MIC) lub wykonać badanie przesiewowe z zastosowaniem krążka z norfloksacyną 10 µg. Zgodnie z zaleceniami EUCAST wersja 6.0, obowiązującymi od 1 stycznia 2016 roku, należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyk	Zawartość w krążku μg	Metoda dyfuzyjno-krążkowa			Oznaczenie MIC		
		wrażliwy	średniowrażliwy	oporny	wrażliwy	średniowrażliwy	oporny
ciprofloksacyna	5	≥ 15	-	< 15	≤ 4	-	> 4
	-	Wrażliwość wnioskowana z wrażliwości na norfloksacynę w badaniu przesiewowym					
lewofloksacyna	5	≥ 15	-	< 5	≤ 4	-	> 4
	-	Wrażliwość wnioskowana z wrażliwości na norfloksacynę w badaniu przesiewowym					
norfloksacyna (badanie przesiewowe)	10	≥ 12	-	< 12	NA	NA	NA

UWAGA!

Norfloksacyna jest stosowana jedynie do oznaczania wrażliwości *Enterococcus* spp. na ciprofloksacynę i lewofloksacynę w badaniu przesiewowym i nie powinna być stosowana w leczeniu zakażeń układu moczowego wywoływanych przez enterokoki.

18. Trimetoprim/sulfametoksazol dla *Enterococcus* spp.

Trimetoprim oraz trimetoprim/sulfametoksazol wykazują słabą aktywność wobec *Enterococcus* spp. i z tego względu szczepy dzikie (bez mechanizmów oporności) są klasyfikowane jako „średniowrażliwe”. Oba leki, zarówno trimetoprim jak i trimetoprim/sulfametoksazol mogą być stosowane w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych, zapalenia gruczołu krokowego oraz w profilaktyce nawracających zakażeń dróg moczowych o etiologii *Enterococcus* spp., jeśli wywoływane są przez szczepy klasyfikowane do kategorii „średniowrażliwy” wg EUCAST.

19. Oznaczanie wrażliwości na aminoglikozydy *Streptococcus* spp. grupy viridans

Streptococcus spp. z grupy viridans, podobnie jak *Enterococcus* spp., wykazują naturalną oporność niskiego stopnia na aminoglikozydy (MIC 4-64 mg/L), która powoduje, że antybiotyki te w monoterapii są nieskuteczne w leczeniu zakażeń wywoływanych przez paciorkowce grupy viridans. W przypadku ciężkich zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus* spp. grupy viridans, możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej: aminoglikozydów z penicylinami lub

aminoglikozydów z glikopeptydami pod warunkiem, że izolaty nie wykazują nabytej oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy i są wrażliwe na penicyliny lub glikopeptydy.

W zależności od zestawu genów warunkujących nabytą oporność wysokiego stopnia u *Streptococcus* spp. grupy viridans możliwe są następujące fenotypy oporności:

- Oporność wysokiego stopnia na streptomycynę HLSR
- Oporność wysokiego stopnia na kanamycynę HLKR
Izolaty odporne na kanamycynę są również odporne na amikacynę
- Oporność wysokiego stopnia na gentamycynę HLGR
Izolaty o fenotypie HLGR są odporne na gentamycynę, kanamycynę, amikacynę, netylmycynę i tobramycynę.

Możliwe jest jednoczesne występowanie fenotypów HLSR i HLKR oraz HLSR i HLGR.

Zgodnie z zaleceniami EUCAST oznaczanie wrażliwości na aminoglikozydy jest wykonywane w celu odróżnienia naturalnej oporności niskiego stopnia od nabytej oporności wysokiego stopnia. Oznaczenie MIC gentamycyny pozwala na wykrycie nabytej oporności wysokiego stopnia na wszystkie aminoglikozydy, z wyjątkiem streptomycyny. Szczepy o naturalnym niskim poziomie oporności na gentamycynę, czyli o wartościach MIC gentamycyny ≤ 128 mg/L mogą się jednakże charakteryzować nabytą opornością na amikacynę i kanamycynę typu HLKR.

Aminoglikozydem z wyboru w terapii skojarzonej zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus* spp. grupa viridans jest gentamycyna. W przypadku konieczności zastosowania w terapii amikacyny należy oznaczyć MIC kanamycyny. Szczepy o wartościach MIC kanamycyny ≤ 250 mg/L są uważane za szczepy o naturalnej oporności niskiego stopnia na kanamycynę i amikacynę (zalecenia SFM, Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii).

20. Fosfomycyna (trometamol) w leczeniu zakażeń dróg moczowych

Dożylna postać fosfomycyny (sól dwusodowa) nie jest dostępna w Polsce. Fosfomycyna (trometamol), postać doustna, jest stosowana do leczenia niepowikłanych zakażeń dróg moczowych oraz w profilaktyce w zabiegach w obrębie układu moczowego. Ze względu na brak wartości granicznych EUCAST dla metody dyfuzyjno-krażkowej, oznaczanie wrażliwości i interpretację wyniku należy wykonać zgodnie z aktualnymi zaleceniami CLSI, stosując następujące wartości graniczne:

- *Escherichia coli*:

Antybiotyk	Zawartość w krążku µg	Metoda dyfuzyjno-krążkowa			Oznaczenie MIC		
		Wrażliwy	średniowrażliwy	oporny	wrażliwy	średniowrażliwy	oporny
fosfomicyna	200	≥16	13-15	≤12	≤64	128	≥256

- *Enterococcus spp.*:

Antybiotyk	Zawartość w krążku µg	Metoda dyfuzyjno-krążkowa			Oznaczenie MIC		
		Wrażliwy	średniowrażliwy	oporny	wrażliwy	średniowrażliwy	oporny
fosfomicyna	200	≥16	13-15	≤12	≤64	128	≥256

21. Makrolidy dla *Haemophilus influenzae*

Obserwowano słabą zależność pomiędzy wartościami MIC makrolidów i efektem terapeutycznym w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae*. Jednakże w wielu rekomendacjach terapeutycznych azytromycyna jest proponowana w leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, w tym ostrego zapalenia ucha środkowego o etiologii *Haemophilus influenzae*. Biorąc pod uwagę wartości graniczne azytromycyny niezwiązane z określonym gatunkiem, zaproponowane w oparciu o dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku stwierdzono jednakże, że należące do gatunku *H. influenzae* szczepy dzikie, bez mechanizmów oporności, charakteryzują się wartościami MIC azytromycyny w zakresie średniej wrażliwości. Ze względu na możliwość niepowodzeń terapeutycznych EUCAST zaleca ostrożność w stosowaniu azytromycyny w leczeniu zakażeń o etiologii *H. influenzae* i stosowanie tego leku wyłącznie wtedy, gdy nie ma innej opcji terapeutycznej. W oznaczaniu wrażliwości na azytromycynę, erytromycynę, klarytromycynę i roksytromycynę może być stosowany krążek z erytromycyną 15 µg.

22. Oznaczenie wrażliwości *Acinetobacter spp.*

W zaleceniach EUCAST w tabelach dla pałeczek *Acinetobacter spp.* podano wartości graniczne dla bardzo niewielkiej grupy leków. W przypadku stwierdzenia braku wrażliwości na leki standardowo oznaczane wg zaleceń EUCAST i tym samym braku opcji terapeutycznych możliwe jest oznaczanie wrażliwości na leki objęte rekomendacjami CLSI (zaleca się oznaczenie MIC).

Zespół zaleca oznaczanie wrażliwości *Acinetobacter* spp. dodatkowo na: ampicylinę/ sulbaktam, piperacylinę, piperacylinę/tazobaktam, ceftazydym, cefepim, cefotaksym lub ceftriakson, tetracyklinę, tigecyklinę i opcjonalne tikarcylinę/kwas klawulanowy (lek niedostępny w Polsce). Interpretacja oznaczania wrażliwości zgodnie z rekomendacjami EUCAST z zastosowaniem wartości granicznych MIC niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów lub zgodnie z aktualnymi wartościami granicznymi CLSI. Należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyki	Wartość graniczna MIC (mg/L)		Rekomendacje
	wrażliwy ≤	oporny >	
Ampicylina/sulbaktam	2 (8)	8 (64)	EUCAST (CLSI)
Piperacylina	4 (16)	16 (64)	EUCAST (CLSI)
Piperacylina/tazobaktam	4 (16)	16 (64)	EUCAST (CLSI)
Tikarcylina/kwas klawulanowy	8 (16)	16 (64)	EUCAST (CLSI)
Ceftazydym	4 (8)	8 (16)	EUCAST (CLSI)
Cefepim	4 (8)	8 (16)	EUCAST (CLSI)
Cefotaksym	1 (8)	2 (32)	EUCAST (CLSI)
Ceftriakson	1 (8)	2 (32)	EUCAST (CLSI)
Tetracyklina	- (4)	- (8)	EUCAST (CLSI)
Tigecyklina	0,25 (-)	0,5 (-)	EUCAST (CLSI)

Uwaga! W tabeli podano wartości graniczne MIC nie związane z określonym gatunkiem drobnoustrojów EUCAST oraz w nawiasach aktualne wartości graniczne CLSI. Znak (-) oznacza brak wartości granicznej.

23. Oznaczanie wrażliwości *Stenotrophomonas maltophilia*

EUCAST dla *Stenotrophomonas maltophilia* zaproponował wartości graniczne wyłącznie trimetoprimu/sulfametoksazolu, ponieważ jest on jedynym antybiotykiem, dla którego udowodniono korelacje pomiędzy skutecznością kliniczną i wartościami granicznymi. Na dzień dzisiejszy, w piśmiennictwie brak jest doniesień, które pozwoliłyby wyznaczyć wartości graniczne innych antybiotyków dla *S. maltophilia*.

Zespół Roboczy zaleca oznaczanie wrażliwości *S. maltophilia* dodatkowo na: tikarcylinę/kwas klawulanowy, ceftazydym, lewofloksacynę i chloramfenikol. Interpretacja oznaczania wrażliwości zgodnie z rekomendacjami EUCAST z zastosowaniem wartości granicznych MIC niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów lub zgodnie z aktualnymi wartościami granicznymi CLSI. Należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyk	Wartość graniczna MIC (mg/L)		Rekomendacje
	wrażliwy ≤	oporny >	
Trimetoprim/sulfametoksazol	4 (2)	4 (2)	EUCAST (CLSI)
Tikarcylina/kwas klawulanowy	8 (16)	16 (64)	EUCAST (CLSI)
Ceftazydym	4 (8)	8 (16)	EUCAST (CLSI)
Lewofloksacyna	1 (2)	2 (4)	EUCAST (CLSI)
Chloramfenikol	- (8)	- (16)	EUCAST (CLSI)

Uwaga! W tabeli podano wartości graniczne MIC nie związane z określonym gatunkiem drobnoustrojów EUCAST oraz w nawiasach aktualne wartości graniczne CLSI. Znak (-) oznacza brak wartości granicznej.

24. Oznaczanie wrażliwości *Burkholderia cepacia* complex

Burkholderia cepacia complex jest to grupa blisko spokrewnionych gatunków występujących powszechnie w środowisku. W zakażeniach u ludzi najczęściej izolowana jest z przewlekłych zakażeń dolnych dróg oddechowych, głównie od chorych z mukowiscydozą. Ze względu na brak dostatecznej liczby danych klinicznych pozwalających na zaproponowanie optymalnej terapii, EUCAST nie opracował jak dotąd wartości granicznych dla *Burkholderia cepacia* complex. **Zespół Roboczy zaleca** oznaczanie wrażliwości *B. cepacia* na: trimetoprim/sulfametoksazol, ceftazydym, meropenem, lewofloksacynę, chloramfenikol i opcjonalne tikarcylinę/kwas klawulanowy (lek niedostępny w Polsce).. Interpretacja oznaczania wrażliwości zgodnie z rekomendacjami EUCAST z zastosowaniem wartości granicznych MIC niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów lub zgodnie z aktualnymi wartościami granicznymi CLSI. Należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyk	Wartość graniczna MIC (mg/L)		Rekomendacje
	wrażliwy ≤	oporny >	
Trimetoprim/ sulfametoksazol	- (2)	- (2)	EUCAST (CLSI)
Tikarcylina /kwas klawulanowy	8 (16)	16 (64)	EUCAST (CLSI)
Ceftazydym	4 (8)	8 (64)	EUCAST (CLSI)
Meropenem	2 (4)	8 (8)	EUCAST (CLSI)
Lewofloksacyna	1 (2)	2 (4)	EUCAST (CLSI)
Chloramfenikol	- (8)	- (16)	EUCAST (CLSI)

Uwaga! W tabeli podano wartości graniczne MIC nie związane z określonym gatunkiem drobnoustrojów EUCAST oraz w nawiasach aktualne wartości graniczne CLSI. Znak (-) oznacza brak wartości granicznej.

25. Dawkowanie leków u dzieci

Wartości graniczne EUCAST zaproponowano w oparciu o farmakokinetykę i farmakodynamikę dla określonych dawek leków stosowanych u dorosłych. Wartość graniczną pomiędzy kategoriami „wrażliwy” i „średniowrażliwy” (S/I) zaproponowano w oparciu o standardowe dawkowanie leku, natomiast wartość graniczną pomiędzy kategoriami „średniowrażliwy” i „oporny” (I/R) w oparciu o maksymalną dawkę leku. Wartości te były następnie modyfikowane dla każdej z grup drobnoustrojów w oparciu o dane kliniczne. Dawki leków stosowane u dorosłych mają swoje odpowiedniki w dawkach proponowanych dla dzieci, publikowanych w ulotkach lekowych i rekomendacjach terapeutycznych. W czerwcu 2011 roku na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków www.antybiotyki.edu.pl została opublikowana „Szpitalna lista antybiotyków. Propozycja kierowana do szpitali”, opracowana przez prof. dr hab. med. Walerię Hryniewicz i dr n. med. Tomasza Ozorowskiego, w której opisano schematy dawkowania leków stosowanych w szpitalach dla dorosłych i dla dzieci.

26. Informacja o dawkowaniu leków umieszczana na wynikach badań mikrobiologicznych

Wartości graniczne EUCAST zostały zaproponowane w odniesieniu do odpowiednich dla typu zakażenia dawek leków, stosowanych obecnie w krajach europejskich i na wyniku badania mikrobiologicznego nie ma potrzeby umieszczania informacji o dawkowaniu leków. Decyzje o leczeniu pacjenta: doborze leku, jego postaci i dawkowaniu podejmuje lekarz, biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta i wyniki badań laboratoryjnych.

Zespół Roboczy zaleca umieszczanie informacji o konieczności zastosowania odpowiedniej dawki leku jedynie wtedy, gdy jest to niezbędne do zastosowania prawidłowo dobranej terapii.

Przykładami tego typu komentarzy są:

- Zakażenia inwazyjne – komentarz „W zakażeniach inwazyjnych zalecane jest stosowanie wysokich/maksymalnych dawek leków”.
- Aminoglikozydy – komentarz „Wartości stężeń granicznych aminoglikozydów” ustalono dla wysokiej dawki leków podawanej raz dziennie. Aminoglikozydy najczęściej stosuje się w terapii skojarzonej z antybiotykami beta-laktamowymi.”
- Enterobacteriaceae i cefuroksym – komentarz: „Wartość graniczna odnosi się do dawki 1,5g x 3, wyłącznie wobec *E. coli*, *P. mirabilis* i *Klebsiella* spp.”

- *Streptococcus pneumoniae* i penicylina benzylowa – komentarz „W zapaleniu płuc, szczep o wartości MIC ≤ 2 mg/L wrażliwy na penicylinę benzylową przy zastosowaniu penicyliny benzylowej w dawce 2,4 g x 6 (4 000 000 j.m. x 6)”
- *Streptococcus pneumoniae* i aminopenicyliny (amoksycylina / ampicylina) – komentarz „W zapaleniu płuc, szczep o wartości MIC ≤ 2 mg/L wrażliwy przy zastosowaniu amoksycyliny doustnie w dawce 3 x 1000 mg lub ampicyliny dożylnie w dawce 4 x 1000 mg”

W przypadku izolatu od dziecka należy dodać komentarz:

„Dla dzieci zalecane dawki zależą od wieku i wagi ciała,”

Uwaga! Dla dzieci > 40 kg wagi ciała stosowane są dawki jak dla dorosłych.

27. Profilaktyka zakażeń w chirurgii

Profilaktyczne stosowanie antybiotyków w chirurgii ma na celu zmniejszenie częstości zakażeń ran chirurgicznych. Do profilaktyki należy wybierać leki o możliwie wąskim zakresie działania i rzadziej stosowane w terapii. Takie same zasady profilaktyki stosuje się u dorosłych i u dzieci, uwzględniając jedynie zmianę dawki leku.

W profilaktyce zakażeń chirurgicznych stosuje się:

- cefalosporyny I generacji (cefazolina),
- amoksycylinę/kwas klawulanowy
- cefalosporyny II generacji (cefamandol)
- klindamycynę
- metronidazol.

Na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków www.antybiotyki.edu.pl zostały opublikowane rekomendacje „Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej”, opracowane przez zespół autorów: prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz, prof.. dr hab. med. Jan Kulig, dr n. med. Tomasz Ozorowski, dr n. med. Piotr Kulig, dr n. med. Dariusz Wąchoł.

28. Wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki β -laktamowe u pałeczek Gram-ujemnych

Wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki β -laktamowe u pałeczek Gram-ujemnych należy wykonywać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami opracowanymi przez Krajowy

Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) i opublikowanymi na stronie internetowej Ośrodka www.korld.edu.pl

a. Wykrywanie ESBL u pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

Teoretycznie wykrywanie ESBL ma sens wyłącznie w przypadku tych izolatów z rodziny Enterobacteriaceae, u których stwierdzono niewrażliwość (średnią wrażliwość lub oporność) na cefalosporyny wyższych generacji lub aztreonam. Takie podejście oznacza jednak opóźnienie w uzyskaniu informacji o obecności ESBL w szczepie bakteryjnym i identyfikacji patogenu alarmowego. Ze względów ekonomicznych, wykrywanie ESBL wyłącznie u szczepów niewrażliwych na cefalosporyny wyższych generacji lub aztreonam może być szczególnie uzasadnione w krajach lub ośrodkach, w których częstość występowania ESBL jest niewielka. W sytuacji jednak szerokiego rozprzestrzenienia drobnoustrojów ESBL-dodatnich, tak jak w większości szpitali w Polsce, wskazane jest wykonywanie testu na obecność ESBL jednocześnie z antybiogramem dla każdego szczepu pałeczki jelitowej. Zawężenie się do szczepów o wcześniej stwierdzonej niewrażliwości na leki wskaźnikowe dla ESBL może być wskazane w przypadku pacjentów ambulatoryjnych (nieprzebywających jednak w domach opieki społecznej, hospicjach itp.).

KORLD zaleca wykrywanie ESBL tzw. metodą „dwóch krążków” (DDST), z zastosowaniem krążków z antybiotykami wskaźnikowymi – ceftazydymem (30 µg) i cefotaksymem (30 µg) oraz krążka zawierającego inhibitor ESBL, którym jest krążek z amoksycyliną z kwasem klawulanowym (20/10 µg). Metodyka DDST oraz interpretacja wyników opisana jest w „Rekomendacjach doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009. Oznaczanie wrażliwości pałeczek Gram-ujemnych”, do pobrania ze strony internetowej KORLD, www.korld.edu.pl.

b. Wykrywanie karbapenemaz

U Enterobacteriaceae należy wykrywać **jednocześnie wszystkie typy karbapenemaz MBL, KPC i OXA-48** u wszystkich izolatów o obniżonej wrażliwości na ertapenem, meropenem lub imipenem spełniających kryteria wyboru do badań, zgodnie z aktualnymi zaleceniami KORLD wykrywania karbapenemaz, opublikowanymi na stronie internetowej www.korld.edu.pl

U pałeczek niefermentujących należy wykrywać karbapenemazy MBL i KPC u wszystkich izolatów niewrażliwych na karbapenemy, a w przypadku *Pseudomonas aeruginosa* dodatkowo opornych na tikarcylinę z kwasem klawulanowym, stosując metodykę opisaną w aktualnych

zaleceniach KORLD wykrywania karbapenemaz, opublikowanymi na stronie internetowej www.korld.edu.pl

29. Oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów, dla których brak jest rekomendacji EUCAST

Rekomendacje EUCAST nie podają wartości granicznych dla wielu rzadziej izolowanych rodzin i gatunków drobnoustrojów. Do czasu opublikowania rekomendacji EUCAST dla tych drobnoustrojów można stosować zalecane przez EUCAST wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem drobnoustrojów lub aktualne rekomendacje CLSI. W przypadku stosowania wartości granicznych CLSI, na wyniku oznaczenia lekowrażliwości należy zaznaczyć, że do interpretacji wyniku oznaczania lekowrażliwości stosowano zalecenia CLSI.

30. Stosowanie zalecanych przez EUCAST wartości granicznych niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów

Wartości graniczne nie związane z określonym gatunkiem drobnoustrojów są zaproponowane przez EUCAST jedynie w oparciu o dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Wartość graniczną dla kategorii „wrażliwy” i „średniowrażliwy” (S/I) zaproponowano w oparciu o standardowe dawkowanie leku, natomiast wartość graniczną dla kategorii „średniowrażliwy” i „oporny” (I/R) w oparciu o maksymalną dawkę leku. Wartości te stanowią podstawę do zaproponowania wartości granicznych dla poszczególnych gatunków lub rodzajów drobnoustrojów, ale mogą ulegać modyfikacji w oparciu o dane kliniczne.

Wartości graniczne nie związane z określonym gatunkiem drobnoustrojów mogą być używane w rutynowych oznaczeniach do interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości dla rzadko izolowanych drobnoustrojów, dla których nie zaproponowano wartości granicznych w obowiązującej na dany rok wersji „Tabel interpretacji wartości granicznych minimalnych stężeń hamujących (MIC) oraz wielkości stref zahamowania wzrostu”. Tabele z wartościami granicznymi obowiązującymi w następnym roku publikowane są na stronie internetowej EUCAST w ostatnich dniach grudnia roku poprzedzającego. Tłumaczenie tych tabel na język polski publikowane jest każdego roku do końca I kwartału. **Wartości graniczne EUCAST obowiązujące w danym roku należy stosować od momentu opublikowania ich przez EUCAST na stronie internetowej.**

Należy zawsze oznaczyć MIC leku i interpretować wynik zgodnie zaproponowanymi wartościami granicznymi nie związanymi z określonym gatunkiem drobnoustrojów. Warto również porównać

otrzymaną wartość MIC z dystrybucją wartości MIC dla szczepów dzikich danego gatunku, czyli szczepów bez nabytych drogą mutacji lub transferu mechanizmów oporności, dostępnych na stronie internetowej EUCAST www.eucast.org w zakładce „MIC- distribution”, aby sprawdzić, czy wyhodowany szczep nie wykazuje wartości MIC wskazującej na możliwość nabycia oporności na badany lek.

31. Oznaczanie lekowrażliwości grzybów

Interpretacje wyników oznaczania wrażliwości grzybów drożdżopodobnych i strzępkowych należy wykonywać zgodnie z najnowszą wersją opublikowanych przez EUCAST „Tabel wartości granicznych MIC dla leków przeciwgrzybiczych”. Do kontroli jakości oznaczeń lekowrażliwości grzybów należy stosować szczepy kontrolne zalecane przez EUCAST, dla których EUCAST publikuje tabele z zakresem akceptowalnych wartości MIC. Do czasu opublikowania rekomendacji EUCAST dla kombinacji lek-drobnoustrój, dla których obecnie nie ma wartości granicznych EUCAST do interpretacji oznaczania lekowrażliwości grzybów należy stosować aktualne rekomendacje CLSI lub rekomendacje towarzystw naukowych.

Piśmiennictwo:

1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 6.0, valid from 2016-01-01. Strona internetowa EUCAST www.eucast.org
2. EUCAST Frequently Asked Questions 26 February, 2014. Strona internetowa EUCAST www.eucast.org
3. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistance of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, July 2013. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org (2013)
4. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy CJ, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect. 2013 Feb;19(2):141-60
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Antifungal Agents Breakpoints tables for interpretation of MICs8Version 6.0, valid from 2015-11-16. Strona internetowa EUCAST www.eucast.org
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (2015) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Fifth informational supplement. CLSI document M100-S25. CLSI, Wayne, Pennsylvania

7. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommendations 2015. Version 2.0 Juillet. Strona internetowa SFM www.sfm-microbiologie.org
8. Hryniewicz W., Ozorowski T. Szpitalna lista antybiotyków. Propozycja kierowana do szpitali. Warszawa 2011. Strona internetowa Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków www.antybiotyki.edu.pl
9. Hryniewicz W., Żabicka D., Bartoszewicz M., Burdynowski K., Deptuła A. Dzierżanowska-Fangrat K., Filczak K., Gniadkowski M., Golec K., Gruszczyński P., Kędzierska J., Komarnicka J., Koziół-Montewka M. Małafiej E., Martirosian G., Młodzińska E., Skoczyńska A., Stefaniuk E., Szkudlarek A., Tryniszewska E.: Rekomendacje Zespołu Roboczego ds. wprowadzania zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST z dnia 31 marca 2011 roku. Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów www.korld.edu.pl
10. Hryniewicz W., Żabicka D., Bartoszewicz M., Burdynowski K., Deptuła A. Dzierżanowska-Fangrat K., Filczak K., Gniadkowski M., Golec K., Gruszczyński P., Kędzierska J., Komarnicka J., Koziół-Montewka M. Małafiej E., Martirosian G., Młodzińska E., Skoczyńska A., Stefaniuk E., Szkudlarek A., Tryniszewska E.: Stanowisko Zespołu Roboczego ds. wprowadzania zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST 20 czerwca 2011. Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów www.korld.edu.pl
11. Hryniewicz W., Żabicka D., Bartoszewicz M., Burdynowski K., Deptuła A. Dzierżanowska-Fangrat K., Filczak K., Gniadkowski M., Golec K., Gruszczyński P., Kędzierska J., Komarnicka J., Koziół-Montewka M. Małafiej E., Martirosian G., Młodzińska E., Skoczyńska A., Stefaniuk E., Szkudlarek A., Tryniszewska E.: „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie wartości granicznych aminopenicylin i aminopenicylin z inhibitorami β-laktamaz dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae, 10 kwietnia 2012” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów www.korld.edu.pl
12. Hryniewicz W., Żabicka D., Bartoszewicz M., Burdynowski K., Deptuła A. Dzierżanowska-Fangrat K., Filczak K., Gniadkowski M., Golec K., Gruszczyński P., Kędzierska J., Komarnicka J., Koziół-Montewka M. Małafiej E., Martirosian G., Młodzińska E., Skoczyńska A., Stefaniuk E., Szkudlarek A., Tryniszewska E.: „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie informacji o dawkowaniu leków umieszczanych na wynikach badań mikrobiologicznych, 11 kwietnia 2012” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów www.korld.edu.pl
13. Hryniewicz W., Żabicka D., Bartoszewicz M., Burdynowski K., Deptuła A. Dzierżanowska-Fangrat K., Filczak K., Gniadkowski M., Golec K., Gruszczyński P., Kędzierska J., Komarnicka J., Koziół-Montewka M. Małafiej E., Martirosian G., Młodzińska E., Skoczyńska A., Stefaniuk E., Szkudlarek A., Tryniszewska E.: „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie oznaczania wrażliwości na aminoglikozydy u *Streptococcus* spp. grupy viridans, 3 marca 2014” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów www.korld.edu.pl
14. Hryniewicz W., Żabicka D., Bartoszewicz M., Burdynowski K., Deptuła A. Dzierżanowska-Fangrat K., Filczak K., Gniadkowski M., Golec K., Gruszczyński P., Kędzierska J., Komarnicka J., Koziół-Montewka M. Małafiej E., Martirosian G., Młodzińska E., Skoczyńska A., Stefaniuk E., Szkudlarek A., Tryniszewska E.: „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie wartości granicznych aminopenicylin i aminopenicylin z inhibitorami β-laktamaz dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae, 3 marca 2014.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów www.korld.edu.pl

15. Hryniewicz W., Żabicka D., Bartoszewicz M., Burdynowski K., Deptuła A. Dzierżanowska-Fangrat K., Filczak K., Gniadkowski M., Golec K., Gruszczyński P., Kędzierska J., Komarnicka J., Koziół-Montewka M. Małafiej E., Martirosian G., Młodzińska E., Skoczyńska A., Stefaniuk E., Szkudlarek A, Tryniszewska E.: „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie informacji o dawkowaniu leków umieszczanych na wynikach badań mikrobiologicznych, 3 marca 2014.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów www.korld.edu.pl
16. Hryniewicz W., Żabicka D., Bartoszewicz M., Burdynowski K., Deptuła A. Dzierżanowska-Fangrat K., Filczak K., Gniadkowski M., Golec K., Gruszczyński P., Kędzierska J., Komarnicka J., Koziół-Montewka M. Małafiej E., Martirosian G., Młodzińska E., Skoczyńska A., Stefaniuk E., Szkudlarek A, Tryniszewska E.: „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie oznaczania wrażliwości na fluorochinolony u *Enterococcus* spp., 3 marca 2014.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów www.korld.edu.pl
17. Hryniewicz W., Żabicka D., Bartoszewicz M., Burdynowski K., Deptuła A. Dzierżanowska-Fangrat K., Filczak K., Gniadkowski M., Golec K., Gruszczyński P., Kędzierska J., Komarnicka J., Koziół-Montewka M. Małafiej E., Martirosian G., Młodzińska E., Skoczyńska A., Stefaniuk E., Szkudlarek A, Tryniszewska E.: „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie raportowania mechanizmu oporności MLS_B (oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B) u ziarenkowców Gram-dodatnich, 3 marca 2014.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów www.korld.edu.pl