

**Stanowisko Zespołu Roboczego ds. oznaczania  
lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST  
w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących  
stosowania rekomendacji EUCAST  
wersja 4.0  
1 maja 2020**



**Zalecenia opracowane ze środków finansowych będących  
w dyspozycji Ministra Zdrowia  
w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej  
pn. "Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata  
2016-2020"**



[www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)

**Narodowy Instytut Leków**  
ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa  
tel. 22 841-33-67, fax 22 841-29-49  
e-mail: sekret@cls.edu.pl  
[www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)

**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, w składzie:**

**Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz (Przewodnicząca Zespołu)**

Narodowy Instytut Leków, Warszawa;  
Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej w Warszawie

**Dr n. med. Dorota Żabicka (Sekretarz Zespołu)**

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

**Konsultanci w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej:**

**Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat**

Konsultant Krajowy w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej

**Prof. dr hab. n. med. Ewa Augustynowicz-Kopec**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. mazowieckiego

**Prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzenna Bartoszewicz**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. dolnośląskiego

**Prof. dr hab. med. Małgorzata Bulanda**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. małopolskiego

**Dr n. med. Krzysztof Burdynowski**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. opolskiego

**Dr hab. n. med. Aleksander Deptuła**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. kujawsko-pomorskiego

**Dr hab. n. med. Bonita Durnaś**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. świętokrzyskiego

**Dr n. med. Krzysztof Golec**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. podkarpackiego

**Dr n. med. Joanna Jursa-Kulesza**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. lubuskiego

**Lek. med. Jolanta Komarnicka**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. pomorskiego

**Prof. dr hab. n. med. Gayane Martirosian**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. śląskiego

**Prof. dr hab. n. med. Alina Olender**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. lubelskiego

**Dr n. med. Tomasz Ozorowski**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. wielkopolskiego

**Dr hab. n. med. Piotr Wieczorek**

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. podlaskiego

**Grono ekspertów:**

**Prof. nadzw. dr hab. n. med. Rafał Gierczyński**

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, Warszawa

**Prof. dr hab. n. med. Marek Gniadkowski**

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

**Dr Elżbieta Literacka**

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

**Prof. dr hab. n. med. Anna Skoczyńska**

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

**Dr Agnieszka Żukowska**

Samodzielny Publiczny Wielospecjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Stargardzie

*Stanowisko Zespołu Roboczego ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST  
w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST  
wersja 4.0, 1 maja 2020*

## Spis treści:

	<b>Tytuł</b>	<b>Strona</b>
	Indeks zmian	3
	Stosowane skróty	4
	Wstęp	5
1.	Wartości graniczne aminopenicylin i aminopenicylin z inhibitorami $\beta$ -laktamaz dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	6
a.	Ampicylina / amoksycylina dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	6
b.	Amoksycylina/kwas klawulanowy i ampicylina/sulbaktam dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	6
2.	Penicyliny z inhibitorami oraz cefalosporyny III i IV generacji dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> wytwarzających ESBL	8
3.	Cefalosporyny I generacji dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	9
4.	Cefuroksym dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	9
5.	Cefaklor dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	10
6.	Cefalosporyny III generacji dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> producentów AmpC	10
7.	Karbapenemy dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> wytwarzających karbapenemazy	10
8.	Wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki $\beta$ -laktamowe u pałeczek Gram-ujemnych	11
a.	Wykrywanie ESBL u pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	12
b.	Wykrywanie karbapenemaz	12
9.	Tetracykliny dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	13
10.	Fluorochinolony dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	14
11.	Nitrofurany dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> i ziarniaków Gram-dodatnich	15
12.	Fosfomycyna (sodu) w leczeniu zakażeń	15
13.	Fosfomycyna (trometamol) w leczeniu zakażeń dróg moczowych	16
14.	Wankomycyna dla <i>Staphylococcus aureus</i> i gronkowców koagulazo-ujemnych	17
15.	Ampicylina / amoksycylina dla <i>Streptococcus pneumoniae</i>	18
16.	Fluorochinolony dla <i>Streptococcus pneumoniae</i>	20
17.	Raportowanie mechanizmu oporności MLS <sub>B</sub> (oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B) u ziarniaków Gram-dodatnich	20

<b>Tytuł</b>	<b>Strona</b>
18. Oznaczenie wrażliwości na aminoglikozydy u <i>Streptococcus</i> spp. grupy <i>viridans</i>	21
19. Oznaczenie wrażliwości <i>Enterococcus</i> spp. na penicylinę benzylową	22
20. Fluorochinolony dla <i>Enterococcus</i> spp.	22
21. Trimetoprim/ sulfametoksazol dla <i>Enterococcus</i> spp.	23
22. Makrolidy dla <i>Haemophilus influenzae</i>	24
23. Oznaczenie wrażliwości <i>Acinetobacter</i> spp.	24
24. Oznaczenie wrażliwości <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	25
25. Oznaczenie wrażliwości <i>Burkholderia cepacia</i>	26
26. Nowe definicje klinicznych kategorii wrażliwości EUCAST	27
27. Nowe wartości graniczne aminoglikozydów	28
28. Oznaczenie w tabelach EUCAST par: drobnoustroj – antybiotyk, dla których szczepy dzikie są klasyfikowane do kategorii „wrażliwy zwiększona ekspozycja”	29
29. Obszar niepewności technicznej oznaczania lekowrażliwości	30
30. Oznaczenie lekowrażliwości drobnoustrojów, dla których brak jest rekomendacji EUCAST	32
31. Stosowanie zalecanych przez EUCAST wartości granicznych niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów	33
32. Szybkie oznaczenie lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z dodatniej butelki z posiewem krwi	34
33. Wynik oznaczania lekowrażliwości uzyskany w systemie automatycznym	35
34. Informacje o zmianach taksonomicznych na wynikach badań mikrobiologicznych	35
35. Nowe dokumenty z zaleceniami ekspertów EUCAST	35
36. Uaktualniona tabela EUAST z dawkowaniem leków	35
37. Dawkowanie leków u dzieci	36
38. Informacja o dawkowaniu leków umieszczana na wynikach badań mikrobiologicznych	36
39. Profilaktyka zakażeń w chirurgii	37
40. Symbole nazw antybiotyków proponowane przez EUCAST	37
41. Oznaczenie lekowrażliwości grzybów	38
42. Dostęp on-line do dokumentów Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)	38
Piśmiennictwo	39

**Indeks zmian w stosunku do dokumentu:** Hryniewicz W., Żabicka D., „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST. Wersja 3.0, 1 czerwca 2019.”

Lp.	Zmiana
1	Zmieniono listę konsultantów i ekspertów
2	Dokonano przeglądu wszystkich zagadnień
3	Uaktualniono wartości graniczne EUCAST zgodnie z tabelami wersja 10.0, obowiązującymi od 1 stycznia 2020 oraz innymi dokumentami EUCAST
4	Uaktualniono wartości graniczne CLSI zgodnie z dokumentem: „CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 30 <sup>th</sup> ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2020.”
5	Zmieniono kolejność omawianych tematów
6	Uaktualniono nazwy taksonomiczne
7	Zmieniono zapis dawkowania
8	Poprawiono „Wstęp”
9	Penicyliny z inhibitorami oraz cefalosporyny III i IV generacji dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> wytwarzających ESBL - uaktualniono treść
10	Cefalosporyny I generacji dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> - zmieniono zapis dotyczący cefazoliny
11	Cefoperazon-sulbaktam (Sulperazon) dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> - usunięto punkt
12	Karbapenemy dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> wytwarzających karbapenemazy – uaktualniono treść
13	Wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki β-laktamowe u pałeczek Gram-ujemnych – uaktualniono treść
14	Tetracykliny dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> – uaktualniono treść
15	Fluorochinolony dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> – uaktualniono treść
16	Fosfomycyna (sodu) w leczeniu zakażeń – dodano rozdział
	Wankomycyna dla <i>Staphylococcus aureus</i> i gronkowców koagulazo-ujemnych – uaktualniono treść
17	Ampicylina/ amoksycylina dla <i>Streptococcus pneumoniae</i> – uaktualniono treść
18	Fluorochinolony dla <i>Streptococcus pneumoniae</i> – uaktualniono treść
19	Raportowanie mechanizmu oporności MLS <sub>B</sub> (oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B) u ziarniaków Gram-dodatnich – uaktualniono treść
20	Fluorochinolony dla <i>Enterococcus</i> spp. – uaktualniono treść
21	Oznaczanie wrażliwości <i>Acinetobacter</i> spp. – uaktualniono treść
22	Nowe definicje klinicznych kategorii wrażliwości EUCAST – uaktualniono treść
23	Nowe wartości graniczne aminoglikozydów – nowy rozdział
24	Skrót „HE” przy nazwie antybiotyku w tabelach EUCAST – usunięto punkt
25	Oznaczenie w tabelach EUCAST par: drobnoustroj – antybiotyk, dla których szczepy dzikie są klasyfikowane do kategorii „wrażliwy zwiększona ekspozycja” – nowy punkt
25	Obszar niepewności technicznej oznaczania lekowrażliwości – uaktualniono treść
26	Szybkie oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z dodatniej butelki z posiewem krwi – uaktualniono treść
27	Wynik oznaczania lekowrażliwości uzyskany w systemie automatycznym – uaktualniona treść
28	Uaktualniona tabela EUAST z dawkowaniem leków – uaktualniona treść
29	Nowe dokumenty z zaleceniami ekspertów EUCAST
30	Profilaktyka zakażeń w chirurgii – uaktualniono treść
31	Oznaczanie lekowrażliwości grzybów – uaktualniono treść
32	Dostęp on-line do dokumentów Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) – uaktualniono treść
33	Uaktualniono piśmiennictwo

## **Stosowane skróty**

AmpC – cefalosporynazy AmpC

ATU – obszar niepewności technicznej oznaczanie lekowrażliwości

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

ECOFF – epidemiologiczna wartość graniczna

EMA– European Medicines Agency

ESBL –  $\beta$ -laktamaza o rozszerzonym spektrum substratowym

EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA – Food and Drug Administration

KORLD – Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów

KPC – karbapenemaza KPC

MBL – metalo- $\beta$ -laktamaza, enzym o aktywności karbapenemazy

MIC – najmniejsze stężenie hamujące

MLS<sub>B</sub> – mechanizm oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B

OXA-48 – karbapenemaza OXA-48

URPLW MiPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych



## **Wstęp**

**Zespół Roboczy ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST rekomenduje stosowanie obowiązujących w danym roku wartości granicznych zawartych w tabelach EUCAST od momentu ich opublikowania przez EUCAST na stronie internetowej [www.eucast.org](http://www.eucast.org), zwykle jest to 1 stycznia danego roku. Zespół zaleca również systematyczne sprawdzanie, czy nie zostały opublikowane uaktualnione wersje tabel obowiązujących na dany rok, w celu zapewnienia stosowania najbardziej aktualnych wartości granicznych. W szczególnych przypadkach, zwłaszcza gdy nowe dokumenty EUCAST zawierają informacje wymagające dodatkowych wyjaśnień, Zespół informuje o możliwości wstrzymania się z wprowadzeniem nowych wartości granicznych EUCAST do czasu opublikowania uaktualnionej wersji zaleceń Zespołu. Informacja o możliwości wstrzymania się z wprowadzeniem nowych zaleceń EUCAST jest publikowana na stronie internetowej Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów [www.korld.nil.gov.pl](http://www.korld.nil.gov.pl)**

**EUCAST publikuje również w trakcie roku dokumenty dodatkowe (addenda) zawierające istotne informacje i uaktualnione wartości graniczne, które będą zawarte w kolejnej wersji tabel z wartościami granicznymi obowiązującymi w roku następnym. Wiosną 2020 roku ukazały się dokumenty zawierające wartości graniczne temocyliny i cefiderocolu. Zespół zaleca stosowanie informacji zawartych w tych dokumentach od czasu ich opublikowania przez EUCAST na stronie internetowej [www.eucast.org](http://www.eucast.org).**

## 1. Wartości graniczne aminopenicylin i aminopenicylin z inhibitorami $\beta$ -laktamaz dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

### a. Ampicylina/amoksycylina dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

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

Nie należy oznaczać drażliwości na ampicylinę/amoksycylinę izolatów pałeczek z rzędu *Enterobacterales* należących do gatunków naturalnie opornych na aminopenicyliny, czyli *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Raoutella* spp., *Escherichia hermannii*, *Hafnia alvei*, *Morganella morgani*, *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 dawek opublikowanych w aktualnych tabelach EUCAST (w 2020 roku jest to wersja 10.0, obowiązująca od 2020-01-01).

### b. Amoksycylina-kwas klawulanowy i ampicylina-sulbaktam dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

Dziki szczepy pałeczek z rzędu *Enterobacterales* **izolowane z zakażeń inwazyjnych** należy zakwalifikować do kategorii „wrażliwy zwiększona ekspozycja” na aminopenicyliny z inhibitorami  $\beta$ -laktamaz. Należy wówczas stosować następujące wartości graniczne: drażliwy 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  $\geq 50$  mm.

Nie należy oznaczać drażliwości na amoksycylinę-kwas klawulanowy pałeczek z rzędu *Enterobacterales* należących do gatunków będących producentami AmpC, naturalnie opornych na amoksycylinę/kwas klawulanowy, czyli *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Hafnia alvei*, *Morganella morgani*, *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 dawek opublikowanych w aktualnych tabelach EUCAST (w 2020 roku jest to wersja 10.0, obowiązująca od 2020-01-01).

Na podstawie analizy lekowrażliwości różnych gatunków pałeczek z rzędu *Enterobacterales* Zespół zaleca stosowanie wartości granicznych zamieszczonych w poniższej tabeli:

Antybiotyk	Metoda dyfuzyjno-krażkowa wielkość strefy (mm)				Wartości MIC (mg/L)		
	Krażek μg	wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny	wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny
<b>Niepowikłane zakażenia układu moczowego wywołane przez <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i></b>							
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
<b>Zakażenia inwazyjne*</b>							
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
<b>Pozostałe przypadki zakażeń</b>							
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

\*Zakażenie inwazyjne jest zakażeniem szerzącym się drogą łożyska krwi.

## 2. Penicyliny z inhibitorami oraz cefalosporyny III i IV generacji dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales* wytwarzających ESBL

Wg zaleceń EUCAST dla izolatów z rzędu *Enterobacterales* ESBL-dodatnich należy raportować wyniki oznaczenia lekowrażliwości zgodnie z uzyskanymi wartościami.

### Biorąc pod uwagę, że:

1. 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 rzędu *Enterobacterales*;

### Zespół Roboczy:

- Nie zaleca stosowania cefalosporyn III lub IV generacji lub aztreonamu w terapii zakażeń inwazyjnych wywoływanych przez szczepy z rzędu *Enterobacterales* ESBL-dodatnie.
- Nie zaleca stosowania penicylin z inhibitorami w terapii zakażeń inwazyjnych wywoływanych przez wrażliwe na penicyliny z inhibitorami szczepy z rzędu *Enterobacterales* ESBL-dodatnie.
- Zaleca monitorowanie skuteczności terapii w przypadku pacjenta z sepsą, które obejmuje:
  - obserwację efektu klinicznego leczenia
  - kontrolę parametrów stanu zapalnego (CRP, prokalcytonina)
  - w przypadku braku poprawy stanu klinicznego pacjenta po 3 dobach leczenia weryfikacja leczenia i wykonanie posiewu krwi.
- Wynik badania dla izolatu z zakażenia inwazyjnego drobnoustroju z rzędu *Enterobacterales* wytwarzającego ESBL należy opatrzyć komentarzem:

„Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, mimo wrażliwości *in vitro* istnieje ryzyko niepowodzenia 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, mimo wrażliwości <i>in vitro</i> istnieje ryzyko niepowodzenia terapii
amoksycylina-kwas klawulanowy	MIC=4 mg/L wrażliwy	Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, mimo wrażliwości <i>in vitro</i> istnieje ryzyko niepowodzenia terapii

### 3. Cefalosporyny I generacji dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

EUCAST zaproponował dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales* wartości graniczne dla dwóch doustnych cefalosporyn I generacji: cefadroksylu i cefaleksyny (obecnie tylko na import docelowy), 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!**

EUCAST zaproponował wartości graniczne cefazoliny do leczenia zakażeń inwazyjnych wywoływanych przez *E. coli* i *Klebsiella* spp. (z wyjątkiem *K. aerogenes*), będących następstwem zakażeń dróg moczowych, Zespół zwraca uwagę, że cefazolina jest lekiem często używanym w profilaktyce okołoperacyjnej (patrz punkt 39 „Profilaktyka zakażeń w chirurgii”) i należy ograniczać jej stosowania w terapii zakażeń wywoływanych przez pałeczki *Enterobacterales*.

### 4. Cefuroksym dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

#### - Zespół Roboczy zaleca:

- Stosowanie cefuroksymu jedynie do leczenia zakażeń wywoływanych przez wrażliwe szczepy *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp. (z wyjątkiem *K. aerogenes*) i *Raoutella* spp. z zastosowaniem dawek:
  - łagodne i ciężkie zakażenia 1,5 g co 8 godz. iv
  - u dzieci 100-150 mg/kg/dobę iv w dawkach podzielonych co 8 godz..
- Aksetyl cefuroksymu 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 500 mg co 12 godz. po.
- Oznaczanie wrażliwości na cefuroksym iv i aksetyl cefuroksymu wykonuje się z użyciem krążka z cefuroksymem 30 µg lub oznaczając MIC cefuroksymu.

#### Uwaga!

Wynik oznaczania wrażliwości na cefuroksym lub którąkolwiek z cefalosporyn II generacji dla szczepów z gatunków *Enterobacter* spp., *K. aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii* i *Hafnia alvei* należy zawsze interpretować jako oporny.

## 5. Cefaklor dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

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

## 6. Cefalosporyny III generacji dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales* producentów AmpC

Dane kliniczne wskazują, że zastosowanie w monoterapii cefotaksymu, ceftriaksonu, ceftazydymu lub cefoperazonu w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rzędu *Enterobacterales* producentów AmpC z gatunków *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Morganella morganii*, *Serratias* pp., *Hafnia alvei* i *Providencia* 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 rzędu *Enterobacterales* opatrzyć komentarzem:  
„Uwaga! Nie stosować w monoterapii, 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, ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.

## 7. Karbapenemy dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy

Wg zaleceń EUCAST dla izolatów z rzędu *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy należy raportować wyniki oznaczenia lekowrażliwości zgodnie z uzyskanymi wartościami, bez względu na wytwarzanie karbapenemazy oraz jej typ.

### Zespół Roboczy zaleca:

- Ostrożne stosowanie karbapenemów w terapii zakażeń inwazyjnych wywołanych przez wrażliwe na karbapenemy szczepy z rzędu *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania karbapenemu należy:

- oznaczyć MIC rzeczywisty 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
  - opcjonalnie - kontrolę parametrów stanu zapalnego (CRP, prokalcytonina)
  - w przypadku braku poprawy stanu klinicznego pacjenta po 3 dobach leczenia jego weryfikację i wykonanie posiewu krwi.
- Stosowanie terapii skojarzonej w zależności od wartości MIC meropenemu:
  - dla MIC meropenemu  $\leq 8$  mg/L – meropenem w skojarzeniu z kolistyną (jeśli szczep jest wrażliwy) lub innym aktywnym antybiotykiem
  - dla MIC meropenemu  $> 8$  mg/L – kolistyna (jeśli szczep jest wrażliwy) w skojarzeniu z innym aktywnym antybiotykiem; jeśli szczep oporny na kolistynę – skojarzenie 2 innych aktywnych antybiotyków
- Wynik badania dla izolatu z zakażenia inwazyjnego drobnoustroju z rzędu *Enterobacterales* wytwarzającego karbapenemazę należy opatrzyć komentarzem:  
„Uwaga! Szczep wytwarza karbapenemazę, istnieje szansa powodzenia terapii w przypadku zastosowania leczenia skojarzonego.”  
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 wytwarza karbapenemazę, istnieje szansa powodzenia terapii w przypadku zastosowania leczenia skojarzonego

## 8. Wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki $\beta$ -laktamowe u pałeczek Gram-ujemnych

Wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki  $\beta$ -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](http://www.korld.edu.pl)

#### **a. Wykrywanie ESBL u pałeczek z rzędu *Enterobacterales***

Teoretycznie wykrywanie ESBL ma sens wyłącznie w przypadku tych izolatów z rzędu *Enterobacterales*, u których stwierdzono niewrażliwość (wrażliwy zwiększona ekspozycja 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, z wyjątkiem pacjentów przebywających w domach opieki społecznej lub hospicjach oraz pacjentów, którzy przebywali w szpitalu w ciągu ostatniego roku.

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](http://www.korld.edu.pl).

#### **b. Wykrywanie karbapenemaz**

U pałeczek z rzędu *Enterobacterales* należy wykrywać **jednocześnie wszystkie typy karbapenemaz tzn należące do klas A, B i D. Najczęstszymi ich przedstawicielami są odpowiednio KPC, MBL, i OXA-48. Badanie należy wykonywać** u wszystkich izolatów o obniżonej wrażliwości na ertapenem lub meropenem, spełniających kryteria wyboru do badań, zgodnie z aktualnymi zaleceniami KORLD wykrywania karbapenemaz, opublikowanymi na stronie internetowej [www.korld.edu.pl](http://www.korld.edu.pl)



U pałeczek niefermentujących należy wykrywać karbapenemazy MBL i KPC u wszystkich izolatów niewrażliwych na karbapenemy, stosując metodykę opisaną w aktualnych zaleceniach KORLD wykrywania karbapenemaz, opublikowanymi na stronie internetowej [www.korld.edu.pl](http://www.korld.edu.pl)

## 9. Tetracykliny dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

Brak jest danych wskazujących na skuteczność tetracykliny (oraz doksycykliny) w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rzędu *Enterobacterales*. Biorąc pod uwagę, że leki te są czasami nadal używane w profilaktyce i leczeniu zakażeń, dla odróżnienia szczepów dzikich od szczepów z nabytymi mechanizmami oporności, EUCAST zaleca stosowanie epidemiologicznych wartości granicznych ECOFF tetracykliny i doksycykliny, które dla większości gatunków pałeczek z rzędu *Enterobacterales* wynoszą do 8 mg/L. Tetracyklina może być również używana w celu przewidywania wrażliwości *Yersinia enterocolitica* na doksycyklinę; szczepy o wartości MIC tetracykliny  $\leq 4$  mg/L oraz o średnicy strefy zahamowania wzrostu  $\geq 19$  mm wokół krążka z tetracykliną 30  $\mu$ g są uznawane za wrażliwe.

Lekiem z tej grupy, który może być stosowany w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rzędu *Enterobacterales* jest tigecyklina, pochodna minocykliny. Oznaczanie 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)
- nie wykazuje aktywności wobec *Pseudomonas aeruginosa*.

Standardowe dawkowanie tigecykliny to 100 mg dawka nasycająca i następnie 50 mg iv co 12 godz. W grudniu 2018 r. EUCAST opublikował „EUCAST Guidance Document on Tigecycline Dosing in association with Revision of Breakpoints for Enterobacterales and other species with an „intermediate” category” ([http://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/guidance\\_documents/](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/)). Opracowanie zawiera informacje o możliwości stosowania u ciężko chorych pacjentów zakażonych drobnoustrojami wieloopornymi wysokich dawek tigecykliny: 100 mg iv co 12 godz., ewentualnie poprzedzone dawką nasycającą 200 mg.

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

## 10. Fluorochinolony dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

U pałeczek z rzędu *Enterobacterales* 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 genów gyrazy i topoiizomerazy. 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 rzędu *Enterobacterales* na fluorochinolony Zespół Roboczy zaleca:**

- u pałeczek z rzędu *Enterobacterales* 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.
- w przypadku stwierdzenia oporności na ciprofloksacynę, raportować szczepy pałeczek z rzędu *Enterobacterales* (z wyjątkiem *Salmonella* spp.) jako „oporne” na wszystkie fluorochinolony.

W 2018 i 2019 roku ukazały się ostrzeżenia FDA i EMA informujące, że „należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu chinolonów u osób w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy oraz u pacjentów po przeszczepieniu narządu z uwagi na zwiększone ryzyko tętniaka rozwarstwiającego aorty, uszkodzeń ścięgien, zmian stawowych (zapalenie, obrzęk, ból), objawów ze strony mięśni (ból, osłabienie siły mięśniowej) i układu nerwowego (objawy neuropatii obwodowej, zmęczenie, problemy z koncentracją, zaburzenia pamięci, uszkodzenie zmysłu słuchu, smaku i wzroku, problemy ze snem) u osób otrzymujących fluorochinolony”. W marcu 2019 roku ukazał się komunikat Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o następującej treści: „Nie należy stosować fluorochinolonów : w niepowikłanych

zapaleniach zatok, niepowikłanych zapaleniach pęcherza moczowego, nawracających zakażeniach układu moczowego, ostrego zaplenia oskrzeli, biegunce podróŜnych, zaostrzeniach POChP. Wyjątkiem są sytuacje, w których antybiotyki powszechnie zalecane w tych wskazaniach nie mogą być zastosowane.”

W związku z ostrzeŜeniem FDA / EMA / URPLW MiPB stosowanie fluorochinolonów należy ograniczyć do sytuacji, gdy nie ma innych bezpieczniejszych opcji terapeutycznych.

### **11. Nitrofurany dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales* i ziarenkowców Gram-dodatnich**

Leki naleŜące do grupy nitrofuranów (najwięcej danych dla nitrofurantoiny) są stosowane w leczeniu niepowikłanych zakaŜeń dróg moczowych wywoływanych przez pałeczki *Escherichia coli* oraz ziarenkowce Gram-dodatnie (*Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, paciorkowce grupy B – *Streptococcus agalactiae*).

- Dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales* wartości graniczne nitrofurantoiny zaproponowane przez EUCAST odnoszą się jedynie do niepowikłanych zakaŜeń dróg moczowych wywoływanych przez *E. coli*, ponieważ jej aktywność jest niedostateczna w stosunku do innych gatunków pałeczek z rzędu *Enterobacterales*.
- Dla ziarenkowców *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*.

W Polsce dostępna jest furazydyna, dla której brak jest wartości granicznych EUCAST jak i zaleceń interpretacyjnych producenta leku. Brak jest również danych literaturowych wskazujących jak wynik oznaczania wraŜliwości na nitrofurantoinę można odnieść do leczenia furazydyną.

### **12. Fosfomycyna iv (sodu) w leczeniu zakaŜeń**

Fosfomycyna iv (sodu) jest lekiem stosowanym w terapii skojarzonej zakaŜeń wywoływanych przez wielolekooporne pałeczki z rzędu *Enterobacterales*, w tym szczepy wytwarzające ESBL lub karbapenemazy.

Zastosowanie fosfomycyny w terapii powinno być poprzedzone wykonaniem oznaczenia wraŜliwości na ten lek, a wynik interpretowany zgodnie z zaleceniami EUCAST. Metodą referencyjną jest metoda rozcieńczeń leku w agarze (dostępne są juŜ testy komercyjne), natomiast w laboratoriach mikrobiologicznych najczęściej stosowanymi metodami są metoda dyfuzyjno-

krążkowa oraz metoda dyfuzji z paska z gradientem antybiotyku. Testy (krążki i paski gradientowe) stosowane do oznaczenia wrażliwości z użyciem rutynowo stosowanych podłoży Mueller-Hinton agar muszą oprócz fosfomycyny zawierać również glukozo-6-fosforan w odpowiednim stężeniu (przed wykonaniem oznaczenia należy sprawdzić, czy używane testy spełniają ten wymóg).

### 13. Fosfomycyna (trometamol) w leczeniu zakażeń dróg moczowych

Fosfomycyna (trometamol), postać doustna, jest stosowana do leczenia niepowikłanych zakażeń dróg moczowych oraz w profilaktyce, w zabiegach w obrębie układu moczowego.

EUCAST zaproponował wartości graniczne fosfomycyny (trometamol) dla pałeczek *Enterobacterales* do leczenia niepowikłanych zakażeń dróg moczowych. Niepowikłane zakażenie dróg moczowych zostało przez EUCAST zdefiniowane jako ostre, sporadyczne lub nawracające zakażenie dolnych dróg moczowych (niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego) u pacjentów bez znanych, istotnych nieprawidłowości anatomicznych lub czynnościowych w obrębie dróg moczowych lub też chorób towarzyszących. Wartości graniczne zamieszczono w poniższej tabeli

- *Enterobacterales*, wartości graniczne EUCAST

Antybiotyk	krążek µg	Metoda dyfuzyjno-krążkowa			Oznaczenie MIC		
		wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny	wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny
fosfomycyna	200	≥24	-	<24	≤32	-	>32

Ze względu na brak wartości granicznych EUCAST dla *Enterococcus faecalis*, oznaczenie wrażliwości i interpretację wyniku należy wykonać zgodnie z aktualnymi zaleceniami CLSI, stosując następujące wartości graniczne:

- *Enterococcus faecalis*, wartości graniczne CLSI:

Antybiotyk	krążek µg	Metoda dyfuzyjno-krążkowa			Oznaczenie MIC		
		wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny	wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny
fosfomycyna	200	≥16	13-15	≤12	≤64	128	≥256

Oznaczenie wrażliwości na fosfomycynę (trometamol) wykonywane jest tak samo jak w przypadku oznaczania wrażliwości na fosfomycynę iv (patrz. zagadnienie 12 „Fosfomycyna (sodu) w leczeniu zakażeń, str. 16).

#### 14. Wankomycyna dla *Staphylococcus aureus* i gronkowców koagulazo-ujemnych

EUCAST wprowadził dla *Staphylococcus aureus* wartości graniczne wankomycyny: wrażliwy MIC  $\leq 2$  mg/L, oporny  $> 2$  mg/L, natomiast dla gronkowców koagulazo-ujemnych: wrażliwy MIC  $\leq 4$  mg/L, oporny  $> 4$  mg/L. Badania kliniczne wskazują, że istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, jeśli zakażenie jest wywoływane przez szczep gronkowca o wyższych wartościach MIC wankomycyny (1,5 - 2 mg/L), mimo że mieszczą się w kategorii „wrażliwy”. Rozkład wartości MIC dla szczepów dzikich gronkowców koagulazo-ujemnych charakteryzuje się wyższymi o jedno rozcieńczenie wartościami MIC<sub>50</sub> i MIC<sub>90</sub> 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. Metodą rekomendowaną przez EUCAST jest metoda mikrorozcieńczeń wankomycyny w bulionie, zgodnie ze standardem ISO 20776-1 (dostępne są już testy komercyjne różnych producentów). Dopuszczalne jest również stosowanie pasków z gradientem stężeń antybiotyku oraz metod automatycznych. W przypadku tych metod należy restrykcyjnie przestrzegać zasad kontroli wewnątrzlaboratoryjnej.
- Monitorowanie skuteczności stosowanej terapii, zgodnie z rekomendacjami opublikowanymi w 2018 roku na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl) „Protokół postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono bakterię o etiologii *Staphylococcus aureus*”, opracowanymi przez zespół autorów: . Waleria Hryniewicz, Tomasz Ozorowski, Aleksander Deptuła.
- Opatrzenie wyniku badania dla izolatu z zakażenia inwazyjnego, dla którego otrzymano wynik MIC wankomycyny = 2 mg/L, komentarzem:  
„Uwaga! Ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Należy monitorować skuteczność terapii”
- 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).

#### 15. Ampicylina / amoksycylina dla *Streptococcus pneumoniae*

Zgodnie z rekomendacjami EUCAST dla *Streptococcus pneumoniae* wartości graniczne ampicyliny dla dawki standardowej 2 g co 8 godz. iv (6 g /dobę) i dla dawki wysokiej 2 g co 6

godz. iv (8 g /dobę) oraz amoksycyliny iv (lek niedostępny w Polsce) dla dawki standardowej 1 g co 6-8 godz. iv (3-4 g / dobę) i dla dawki wysokiej 2 g co 4 godz. iv (12 g /dobę) są następujące:

- wrażliwy MIC $\leq$ 0,5 mg/L
- oporny MIC $>$ 2 mg/L

Zgodnie z rekomendacjami EUCAST dla *Streptococcus pneumoniae* wartości graniczne amoksycyliny w formie doustnej dla dawki standardowej 0,5 g co 8 godz. po (1,5 g / dobę) i dla dawki wysokiej 0,75 - 1 g co 8 godz. po (2,25 - 3 g /dobę) są następujące:

- wrażliwy MIC $\leq$ 0,5 mg/L
- oporny MIC $>$ 1 mg/L

W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych możliwe jest zastosowanie w leczeniu ampicyliny w dawce 2 g co 4 godz. iv jeśli izolowane szczepy są klasyfikowane jako wrażliwe z zastosowaniem następujących kryteriów:

- oznaczenie krążkiem z oksacyliną 1  $\mu$ g strefa  $\geq$ 20 mm lub
- wartość MIC penicyliny  $\leq$ 0,06 mg/L lub
- wartość MIC ampicyliny  $\leq$ 0,5 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 iv do 2 mg/L oraz amoksycyliny w formie doustnej do 1 mg/L.

#### **Zespół Roboczy zaleca:**

- W zapaleniu płuc przy zastosowaniu wysokiej dawki amoksycyliny doustnie:
  - dorośli 1 g co 8 godz.
  - dzieci 75 – 90 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 8-12 godz.zakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” szczepów *S. pneumoniae* o wartości MIC ampicyliny/amoksycyliny  $\leq$ 1 mg/L.
- W zapaleniu płuc przy zastosowaniu wysokiej dawki ampicyliny dożylnie:
  - dorośli 2 g co 6 godz.zakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” szczepów *S. pneumoniae* o wartości MIC ampicyliny  $\leq$  2 mg/L oraz wartości MIC penicyliny  $\leq$  2 mg/L.
- Wynik badania bakteriologicznego dla izolatu *S. pneumoniae* z zapalenia płuc należy opatrzyć komentarzem:  
„Zapalenie płuc dawka penicyliny x (podać odpowiednią w zależności od wartości MIC) szczep wrażliwy”

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	Zapalenie płuc dawka penicyliny benzylowej 2,4 g co 4 godz. iv (4 mln j.m. co 4 godz. iv) lub dawka ampicyliny 2 g co 6 godz. iv szczep wrażliwy
amoksycylina	MIC=1 mg/L	Zapalenie płuc dawka amoksycyliny 1 g co 8 godz. po szczep wrażliwy
ampicylina	MIC=2 mg/L	Zapalenie płuc dawka ampicyliny 2 g co 6 godz. iv szczep wrażliwy

Oznaczanie wrażliwości *S. pneumoniae* na antybiotyki β-laktamowe należy wykonywać zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabelach EUCAST wersja 10.0, obowiązującymi od 1 stycznia 2020 roku z użyciem krążka z oksacyliną 1 µg lub oznaczając wartość MIC leku planowanego do terapii.

- Badanie przesiewowe z użyciem krążka z oksacyliną 1 µg pozwala:
  - stwierdzić niewrażliwość na penicylinę benzylową (wielkość strefy < 20 mm)
  - wykluczyć oporność na ampicylinę, amoksycylinę i amoksycylinę-kwas klawulanowy, piperacylinę i piperacylinę-tazobaktem, cefepim, cefotaksym, ceftarolinę, ceftobiprol i ceftriakson (wielkości strefy ≥ 8 mm); dla szczepów o wielkości strefy < 8 mm należy wykonać oznaczenie MIC leku planowanego do terapii.
- W przypadku oznaczania wrażliwości na amoksycylinę, gdy wielkość strefy wokół krążka z oksacyliną 1 µg jest < 8 mm, należy oznaczyć wartość MIC amoksycyliny (wartości graniczne: wrażliwy MIC ≤ 0,5 mg/L, oporny > 1 mg/L) lub wnioskować o wrażliwości na podstawie wielkości średnicy strefy zahamowania wzrostu wokół krążka z ampicyliną 2 µg (wartości graniczne wrażliwy ≥ 22, oporny < 19 mm).
- W listopadzie 2019 roku EUCAST wydał ostrzeżenie w sprawie używania pasków z gradientem stężeń penicyliny do oznaczania wrażliwości *S. pneumoniae* na ten lek. Wykonane przez EUCAST badania wykazały uzyskiwanie wartości MIC penicyliny zaniżonych o 1 -2 rozcieńczenia dla szczepów *S. pneumoniae* charakteryzujących się wartościami MIC penicyliny w zakresie 0,5 – 2 mg/L. W przypadku uzyskania takiego wyniku EUCAST zaleca potwierdzenie wartości MIC z użyciem metody rozcieńczeń penicyliny w bulionie.

## 16. 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 500 mg co 12 godz., moksifloksacyna raz na dobę 400 mg.

W związku z ostrzeżeniem FDA/ EMA/ URPLW MiPB o ryzyku wystąpienia tętniaka lub rozwarstwienia aorty (dokładniej omówione w punkcie 10, str. 14), stosowanie fluorochinolonów należy ograniczyć do sytuacji, gdy nie ma innych bezpieczniejszych opcji terapeutycznych.

## 17. Raportowanie mechanizmu oporności MLS<sub>B</sub> (oporność na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B) u ziarenkowców Gram-dodatnich

U ziarenkowców Gram-dodatnich mechanizm oporności typu MLS<sub>B</sub> (oporność na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B) może występować jako oporność konstytutywna lub indukcyjna. Indukcyjny mechanizm oporności typu MLS<sub>B</sub> 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<sub>B</sub>.

W celu uniknięcia błędnej interpretacji wyniku oznaczania wrażliwości na makrolidy, linkozamidy 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<sub>B</sub>, **Zespół Roboczy zaleca:**

- **W przypadku wykrycia indukcyjnego mechanizmu oporności** na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B (MLS<sub>B</sub>) należy:
  - raportować izolat jako **oporny** na klindamycynę i makrolidy (streptograminy B)
  - wynik badania bakteriologicznego uzupełnić komentarzem:  
„Wykryto mechanizm MLS<sub>B</sub> indukcyjny. szczep oporny na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B”



### Zalecany zapis wyniku:

Antybiotyk	MIC (mg/L) interpretacja	Komentarz
Klindamycyna	oporny	Wykryto mechanizm MLS <sub>B</sub> indukcyjny, szczep oporny na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B
Makrolidy	oporne	Wykryto mechanizm MLS <sub>B</sub> indukcyjny, szczep oporny na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B

- **W przypadku wykrycia konstytutywnego mechanizmu oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B (MLS<sub>B</sub>) należy:**

- raportować izolat jako oporny na klindamycynę i makrolidy (streptograminy B)
- wynik badania bakteriologicznego uzupełnić komentarzem:  
„Wykryto mechanizm MLS<sub>B</sub> konstytutywny - szczep oporny na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B.”

### Zalecany zapis wyniku:

Antybiotyk	MIC (mg/L) interpretacja	Komentarz
Klindamycyna	oporny	Wykryto mechanizm MLS <sub>B</sub> konstytutywny - szczep oporny na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B
Makrolidy	oporne	Wykryto mechanizm MLS <sub>B</sub> konstytutywny - szczep oporny na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B

## 18. 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 (notowano izolaty niewrażliwe w wyniku zmian w białkach PBP) lub glikopeptydy (powszechna wrażliwość).

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  $\leq 128$  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 wartość MIC kanamycyny, (oznaczenie MIC ma wartość jedynie diagnostyczną). Szczepy o wartościach MIC kanamycyny  $\leq 250$  mg/L są uważane za szczepy o naturalnej oporności niskiego stopnia na kanamycynę i amikacynę (zalecenia SFM, Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii).

### **19. 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  $\leq 8$  mg/L, odporny MIC  $> 8$  mg/L; krążek z penicyliną benzylową 10  $\mu$ g,  $\geq 15$  mm wrażliwy,  $< 15$  mm odporny.

### **20. Fluorochinolony dla *Enterococcus* spp.**

EUCAST zaproponował wartości graniczne fluorochinolonów: ciprofloksacyny i lewofloksacyny dla *Enterococcus* pp. 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 10.0, obowiązującymi od 1 stycznia 2020 roku, należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyk	krążek µg	Metoda dyfuzyjno-krażkowa			Oznaczenie MIC		
		wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny	wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	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. Izolaty wrażliwe w badaniu przesiewowym z użyciem krążka z norfloksacyną są wrażliwe na ciprofloksacynę i lewofloksacynę. Izolaty odporne w badaniu przesiewowym należy badać z użyciem fluorochinolonu planowanego do terapii.

W związku z ostrzeżeniem FDA / EMA / URPLW MiPB o ryzyku wystąpienia tętniaka lub rozwarstwienia aorty (dokładniej omówione w punkcie 10, str. 14), stosowanie fluorochinolonów należy ograniczyć do sytuacji, gdy nie ma innych bezpieczniejszych opcji terapeutycznych.

### 21. Trimetoprim i trimetoprim/sulfametoksazol dla *Enterococcus* spp.

Aktywność trimetoprimu oraz trimetoprim/sulfametoksazolu wobec *Enterococcus* spp. jest niepewna i nie jest możliwe przewidzenie efektu terapeutycznego. Szczepy dzikie (bez mechanizmów oporności) *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium* charakteryzują się dla obu leków wartością ECOFF 1 mg/L i odpowiadającą wielkością ECOFF strefy zahamowania wzrostu 21 mm dla trimetoprimu i 23 mm dla trimetoprim/sulfametoksazolu. 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 izolaty klasyfikowane do kategorii szczepów dzikich wg EUCAST. W przypadku wyhodowania szczepu *Enterococcus* spp. klasyfikowanego do kategorii szczepów dzikich ( $MIC \leq 1$  mg/L lub strefa zahamowania wzrostu  $\geq 21$  mm dla trimetoprimu i  $\geq 23$  mm dla trimetoprim/sulfametoksazolu) na wyniku badania mikrobiologicznego można podać interpretację „wrażliwy”.

## **22. 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 2018r. w tabelach z wartościami granicznymi EUCAST zaproponowano używanie wartości granicznych ECOFF do wykrywania szczepów *Haemophilis influenzae* z nabytymi mechanizmami oporności i tym samym przewidywania możliwości zastosowania makrolidów w terapii. Zaleca się oznaczanie wartości MIC i stosowanie następujących wartości ECOFF: azytromycyna 4 mg/L, klarytromycyna 32 mg/L, erytromycyna 16 mg/L, telitromycyna 8 mg/L (lek niedostępny w Polsce). Ze względu na brak danych EUCAST nie zaproponował wartości ECOFF dla rokсыtromycyny (lek niedostępny w Polsce).

## **23. Oznaczanie wrażliwości *Acinetobacter* spp.**

W zaleceniach EUCAST w tabelach dla pałeczek *Acinetobacter* spp. podano wartości graniczne dla bardzo niewielkiej grupy leków (karbapenemy, fluorochinolony, aminoglikozydy, kolistyna, trimetoprim-sulfametoksazol). 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-tazobaktam, ceftazydym, cefepim, cefotaksym lub ceftriakson, tetracyklinę, tigecyklinę i opcjonalnie piperacylinę, (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 >	
Ampicylina-sulbaktam	2 (8)	8 (16)	EUCAST (CLSI)
Piperacylina*	4 (16)	16 (64)	EUCAST (CLSI)
Piperacylina-tazobaktam	4 (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	0,5 (-)	0,5 (-)	EUCAST (CLSI)

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

\* Lek nie jest dostępny w Polsce

#### **24. Oznaczanie wrażliwości *Stenotrophomonas maltophilia***

EUCAST dla *Stenotrophomonas maltophilia* zaproponował wartości graniczne wyłącznie trimetoprimu/sulfametoksazolu, ponieważ jest on jedynym lekiem, 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: ceftazydym, lewofloksacyne 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 wartości graniczne zawarte w tabeli poniżej.:

Antybiotyk	Wartość graniczna MIC (mg/L)		Rekomendacje
	wrażliwy ≤	oporny >	
Ceftazydym	4 (8)	8 (16)	EUCAST (CLSI)
Lewofloksacyna	0,5 (2)	1 (4)	EUCAST (CLSI)
Chloramfenikol	- (8)	- (16)	EUCAST (CLSI)

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

## 25. 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 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	- (2)	- (2)	EUCAST (CLSI)
Ceftazydym	4 (8)	8 (16)	EUCAST (CLSI)
Meropenem	2 (4)	8 (8)	EUCAST (CLSI)
Lewofloksacyna	0,5 (2)	1 (4)	EUCAST (CLSI)
Chloramfenikol	- (8)	- (16)	EUCAST (CLSI)

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

## **26. Nowe definicje klinicznych kategorii wrażliwości EUCAST**

Od 2019 roku EUCAST wprowadził nowe definicje klinicznych kategorii wrażliwości. Obecnie obowiązujące definicje są następujące:

- **Wrażliwy – symbol „W” w raportach z badania (symbol „S” w tabelach EUCAST)**  
Drobnoustrój jest klasyfikowany jako „wrażliwy” jeśli przy zastosowaniu standardowych, rekomendowanych dawek antybiotyku istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego. Kategoria ta odpowiada kategorii EUCAST „S – wrażliwy, standardowe dawkowanie”.
- **Wrażliwy zwiększona ekspozycja – symbol „WZE” w raportach z badania (symbol „I” w tabelach EUCAST)**  
Drobnoustrój klasyfikowany jest jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja”, kiedy istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego przy zwiększeniu ekspozycji na dany lek, uzyskanej poprzez modyfikację schematu dawkowania (wysoka dawka lub zmieniony sposób podawania leku) w celu zwiększenia stężenia leku w miejscu zakażenia. Zgodnie z definicją EUCAST ekspozycja jest funkcją tego jak sposób podawania, dawkowanie, odstępy między dawkami, czas wlewu, a także dystrybucja i wydalanie antybiotyku wpływa na drobnoustrój chorobotwórczy w miejscu zakażenia.
- **Oporny – symbol „O” w raportach z badania (symbol „R” w tabelach EUCAST)**  
Drobnoustrój jest klasyfikowany jako „oporny” jeśli istnieje wysokie prawdopodobieństwo niepowodzenia terapeutycznego nawet w przypadku zwiększenia ekspozycji drobnoustroju na lek (wysokie dawki, inny sposób podawania leku)

**Zespół Roboczy zaleca** zamieszczanie opisu kategorii wrażliwości na wynikach badań, stosując następujące skróty:

W – wrażliwy,

WZE – wrażliwy zwiększona ekspozycja

O – oporny.

W uzasadnionych przypadkach, gdy występują trudności we wprowadzeniu zmienionych skrótów kategorii wrażliwości w laboratoryjnych systemach informatycznych, Zespół Roboczy dopuszcza stosowanie skrótów z tabel z wartościami granicznymi EUCAST:

S – wrażliwy,

I – wrażliwy zwiększona ekspozycja

R – oporny.

W przypadku gdy na wyniku podawana jest interpretacja „wrażliwy zwiększona ekspozycja”

**Zespół Roboczy zaleca** zamieszczenie na wyniku komentarza, np:

„WZE - wrażliwy w przypadku zwiększonej ekspozycji drobnoustroju na antybiotyk: wysoka dawka, zmieniony sposób podawania zapewniające wysokie stężenie leku w miejscu zakażenia).”

**Zespół Roboczy zaleca** również prowadzenie szkoleń dla pracowników laboratoriów i lekarzy, omawiających nowe definicje.

## 27. Nowe wartości graniczne aminoglikozydów

W tabelach EUCAST z wartościami granicznymi wersja 10.0 obowiązującymi od 1 stycznia 2020 roku zostały opublikowane nowe wartości graniczne aminoglikozydów. Dla poszczególnych leków i grup drobnoustrojów zaproponowano osobne wartości graniczne dla ciężkich zakażeń układowych oraz dla zakażeń wychodzących z układu moczowego. Wartości graniczne dla obu typów zakażeń nie różnią się liczbowo, ale w przypadku wartości granicznych dla zakażeń układowych liczba została umieszczona w nawiasie. Nawias ten wskazuje, że szczepy dzikie należącej do danej grupy drobnoustrojów charakteryzują się wartościami MIC lub wielkościami strefy zahamowania wzrostu w metodzie dyfuzyjno-krażkowej nie wyższymi niż podana wartość graniczna. Zakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” badanego szczepu wyhodowanego z zakażenia układowego wskazuje, że szczep jest klasyfikowany do kategorii szczepów dzikich, czyli bez nabytych mechanizmów oporności.

Aminoglikozydy w leczeniu zakażeń układowych stosowane są w terapii skojarzonej z innymi lekami, w celu wzmocnienia ich aktywności lub poszerzenia spektrum terapii. W monoterapii aminoglikozydy mają zastosowanie jedynie w przypadkach zakażeń układu moczowego. Zazwyczaj zalecane jest stosowanie wysokich dawek raz na dobę (co 24 godz.).

### **Zespół Roboczy zaleca:**

- Wynik badania bakteriologicznego opatrzyć komentarzem:

„Zalecane stosowanie wysokich dawek raz na dobę”

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
amikacyna	MIC=4 mg/L wrażliwy	Zalecane stosowanie wysokich dawek raz na dobę.

EUCAST w trakcie przeglądu wartości granicznych aminoglikozydów usunął wartość graniczną gentamycyny w tabeli dla *Pseudomonas* spp., pozostawiając jedynie wartości graniczne amikacyny i tobramycyny. Ze względu na powszechne stosowanie gentamycyny w leczeniu zakażeń wywoływanych przez *Pseudomonas* spp. Zespół Roboczy zaleca używanie do interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości szczepów *Pseudomonas* spp. wartości granicznych gentamycyny z tabel EUCAST 2019:

Aminoglikozydy	Wartość graniczna MIC (mg/L)			Zawartość antybiotyku w krążku	Wartość graniczna strefy zahamowania wzrostu (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Gentamycyna	4	4		10	15	15	

## 28. Oznaczenie w tabelach EUCAST par: drobnoustrój – antybiotyk, dla których szczepy dzikie są klasyfikowane do kategorii „wrażliwy zwiększona ekspozycja”

Dla określonych par: antybiotyk - drobnoustrój (np. pałeczki *Enterobacterales* i cefuroksym, *Pseudomonas* spp. i piperacylina-tazobaktam) szczepy dzikie (izolaty bez widocznych fenotypowo nabytych mechanizmów oporności na dany lek) klasyfikowane są do kategorii "wrażliwy, zwiększona ekspozycja". W tabelach z wartościami granicznymi EUCAST wersja 10.0 obowiązujących od 1 stycznia 2020 roku takie przypadki oznaczono przyjmując ogólnie wartość graniczną wykraczającą poza skalę:

- wartości MIC: wrażliwy  $\leq 0,001$  mg/L
- wielkość strefy zahamowania wzrostu w metodzie dyfuzyjno-krążkowej: wrażliwy  $\geq 50$  mm

Usunięto jednocześnie skrót „HE” wskazujący, że dla danej pary: antybiotyk – drobnoustrój, wartości graniczne odnoszą się do wysokiej dawki leku, opublikowanej z tabelach EUCAST.

## **29. Obszar niepewności technicznej oznaczania lekowrażliwości.**

W 2019 roku w tabelach z wartościami granicznymi EUCAST wprowadził nowe pojęcie obszaru niepewności technicznej (angielski „Area of Technical Uncertainty”, skrót „ATU”). Obszar niepewności technicznej może dotyczyć zakresu wartości MIC lub wielkości stref zahamowania wzrostu otrzymany w oznaczeniach lekowrażliwości wykonanych z zastosowaniem metodologii EUCAST.

Wartości MIC i wielkości stref zahamowania wzrostu w kolumnie „obszar niepewności technicznej” stanowią ostrzeżenie dla pracowników laboratorium, że dla danej pary: drobnoustrój-antybiotyk i wskazanej w tabeli wartości lub zakresu wartości występują problemy z uzyskaniem powtarzalnego wyniku oznaczania lekowrażliwości. Stosując termin ATU zakłada się poprawność wyboru metody i wykonania oznaczenia oraz poprawność uzyskanego wyniku. Niepewność techniczna wynika z faktu, że przy określonej wartości granicznej występują trudności z uzyskaniem powtarzalnych wyników kategorii wrażliwości, ze względu na nieuniknione odchylenia wartości liczbowych MIC lub wielkości stref zahamowania wzrostu występujące w oznaczeniach lekowrażliwości. W przypadku uzyskania wyniku w zakresie ATU przed wydaniem raportu z oznaczania lekowrażliwości należy podjąć działania zmierzające do zmniejszenia ryzyka wydania nieprawidłowego wyniku. Zalecenia jakie działania należy podjąć dla poszczególnych par antybiotyków-drobnoustrój wskazano w tabeli poniżej.

W przypadku występowania obszaru niepewności technicznej dla leków pierwszego wyboru i izolatów z zakażeń inwazyjnych Zespół Roboczy zaleca oznaczenie MIC dla innych leków, rozszerzając antybiogram o leki nie badane w podstawowym antybiogramie np. w przypadku pałeczek Gram-ujemnych o kolistynę czy nowe połączenie beta-laktamów z inhibitorami  $\beta$ -laktamaz.

**W przypadku uzyskania wyniku oznaczania lekowrażliwości w zakresie ATU, Zespół Roboczy zaleca** podjęcie jednego z wymienionych działań:

### **A. Powtórzenie oznaczenia lekowrażliwości.**

Takie postępowanie jest uzasadnione **w przypadku**, gdy istnieje podejrzenie popełnienia błędu technicznego w trakcie wykonywania oznaczenia lekowrażliwości. Powtórne wykonanie oznaczenia i potwierdzanie wyniku innym testem należy do dobrej praktyki laboratoryjnej. Jeśli wynik uzyskany testem podstawowym i dodatkowym znajdzie się w obszarze ATU, uzyskane wartości należy interpretować zgodnie z wartościami granicznymi i raportować na wyniku.

**Obszary niepewności technicznej w tabelach wartości granicznych EUCAST wersja 10.0, 2020 i działania zalecane przez Zespół Roboczy**

Gatunek	Antybiotyk	Wartości graniczne MIC ≤ / >	ATU	Wartości graniczne wielkość strefy ≥ / <	ATU	Działanie
<i>Enterobacterales</i>	Amoksycylina– kwas klawulanowy	8 / 8	-	19 / 19	19 – 20	Oznaczyć MIC w celu potwierdzenia wyniku, wydać wynik z komentarzem pkt. C
	Ceftarolina	0,5 / 0,5	-	23 / 23	22 – 23	
	Piperacylina–tazobaktam	8 / 16	16	20 / 17	17 – 19	Obniżyć kategorię wrażliwości lub wydać wynik z komentarzem pkt. C
	Ciprofloksacyna	0,25 / 0,5	0,5	25 / 22	22 – 24	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacylina–tazobaktam	0,001 / 16	-	50 / 18	18 – 19	Obniżyć kategorię wrażliwości lub wydać wynik z komentarzem pkt. C
	Ceftazydym–awibaktam	8 / 8	-	17 / 17	16 – 17	
	Kolistyna	2 / 2	4	-	-	Raportować jako „oporny”.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Cefoksytyna – badanie przesiewowe	-	-	25 / 25	25 – 27	Raportować jako „oporny” lub wykonać PCR na obecność genu <i>mecA</i> lub <i>mecC</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ceftarolina	1 / 1	1	20 / 20	19 – 20	Wykonać oznaczenie MIC i metodą dyfuzyjno–krążkową (dla amikacyny z użyciem krążka z kanamycyną), w przypadku rozbieżności raportować jako „oporny”
	Ceftobiprol	2 / 2	2	17 / 17	16 – 17	
	Amikacyna	8 / 8	-	18 / 18	16 – 19	
<i>Haemophilus influenzae</i> (mutacje w białku PBP3)	Piperacylina–tazobaktam	0,25 / 0,25	-	27 / 27	24 – 27	Zastosować algorytm wykrywania oporności na antybiotyki β-laktamowe z użyciem krążka z penicyliną 1 jednostka (tabele EUCAST) oraz zawsze oznaczyć MIC antybiotyku planowanego do terapii
	Wiele cefalosporyn	Patrz wartości graniczne w tabelach				
	Imipenem	2 / 2	-	20 / 20	6 – 19	

**Uwaga!** W każdym przypadku zgodność interpretacji wyniku oznaczenia MIC i metodą dyfuzyjno–krążkową potwierdza wynik i obniża ATU.

- B.** Użycie innej metody lub innego testu, np. oznaczenie MIC jeśli oznaczenie lekowrażliwości wykonano metodą dyfuzyjno-krażkową lub wykonanie testu fenotypowego lub genetycznego wykrywającego gen oporności.

Takie postępowanie jest uzasadnione, gdy wykonanie dodatkowego testu jest rozstrzygające dla wydania prawidłowego wyniku np. test PCR wykrywający gen *mecA* lub oznaczenie wartości MIC w celu potwierdzenia kategorii wrażliwości

- C.** Raportowanie wyniku z odpowiednim komentarzem.

Takie postępowanie jest uzasadnione, gdy pozostaje niewiele opcji terapeutycznych i niezbędne jest wydanie wyniku dla danej pary drobnoustroj-antybiotyk. Należy podać nazwę antybiotyku bez interpretacji i dodać komentarz: „W sprawie interpretacji wyniku proszę o kontakt z laboratorium”.

- D.** Obniżenie kategorii wrażliwości, raportowanie szczepu jako „oporny” lub „wrażliwy zwiększona ekspozycja”.

Takie postępowanie jest uzasadnione jedynie wtedy, gdy wynik oznaczenia lekowrażliwości wskazuje możliwość wykorzystania innych opcji terapeutycznych.

- E.** Pominięcie niepewnego wyniku.

Takie postępowanie jest uzasadnione jedynie wtedy, gdy wynik oznaczenia lekowrażliwości wskazuje możliwość wykorzystania innych opcji terapeutycznych lub jeśli niejednoznaczna interpretacja nie może zostać wyjaśniona w odpowiednim czasie,

**Zespół Roboczy zaleca** również przeprowadzenie szkoleń dla pracowników laboratoriów omawiających postępowanie w przypadku wystąpienia niepewności technicznej w badaniach laboratoryjnych. W celu przygotowania szkoleń można zastosować prezentację w języku angielskim znajdującą się na stronie internetowej EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org), w zakładce „New definitions of S, I and R” oraz prezentację przygotowaną przez KORLD i zamieszczoną na stronie internetowej KORLD [www.korld.edu.pl](http://www.korld.edu.pl).

### **30. 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.

### **31. Stosowanie zalecanych przez EUCAST wartości granicznych niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów**

Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem drobnoustrojów są zaproponowane przez EUCAST jedynie w oparciu o dane farmakokinetyczne (FK) i farmakodynamiczne (FD). Wartość graniczną dla kategorii „wrażliwy” (S) zaproponowano w oparciu o standardowe dawkowanie leku, natomiast wartość graniczną dla kategorii „wrażliwy zwiększona ekspozycja” i „oporny” (I/R) w oparciu o wysoką 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 niezwiązane 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 najmniejszych 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 co roku najczęściej 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 z zaproponowanymi wartościami granicznymi niezwiązanymi 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](http://www.eucast.org) w zakładce „MIC- distribution”, aby sprawdzić, czy wyhodowany szczep nie wykazuje wartości MIC wskazującej na możliwość posiadania oporności na badany lek.

Jeśli wartość MIC jest równa lub niższa niż wartość graniczna FK/FD, Zespół zaleca dopisanie do wyniku oznaczania lekowrażliwości komentarza:

- Lek powinien być skuteczny dla dawki antybiotyku (podać dawkowanie), ale konieczne jest monitorowanie skuteczności leczenia.

Jeśli wartość MIC wyhodowanego drobnoustroju jest wyższa niż wartość graniczna FK/FD Zespół zaleca odradzanie stosowanie leku.

### **32. Szybkie oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z butelki z dodatnim posiewem krwi**

W 2019 EUCAST opublikował szereg dokumentów omawiających zagadnienie szybkiego oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z butelki z dodatnim posiewem krwi: Na stronie internetowej KORLD zostały opublikowane w tłumaczeniu na język polski następujące dokumenty EUCAST:

- „Implementacja metody szybkiego badania lekowrażliwości(RAST) bezpośrednio z dodatknych butelek z posiewem krwi przy użyciu wartości granicznych wg EUCAST”.
- “Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości. Tabele interpretacji wielkości stref zahamowania wzrostu dla szybkiego badania lekowrażliwości (RAST) bezpośrednio z dodatknej butelki z posiewem krwi. Wersja 1.1, obowiązująca od 2 maja 2019 roku”
- “Szybkie oznaczanie lekowrażliwości (RAST) wg EUCAST bezpośrednio z dodatknych butelek z posiewem krwi - metodyka. Wersja 1.1 maj 2019”
- „Badania przesiewowe w kierunku ESBL i karbapenemazy u *E. coli* i *K. pneumoniae* dla celów epidemiologicznych jako część procedury RAST. Wersja 1.1., maj 2019”
- „EUCAST RAST – najczęściej zadawane pytania; 15 października 2019 roku.”

**W lutym 2020 roku EUCAST na swojej stronie internetowej [www.eucast.org](http://www.eucast.org) opublikował uaktualnioną wersję 2.0 tabel z wartościami granicznymi dla metody RAST.**

**Zespół Roboczy zaleca** aby przed wprowadzeniem w laboratorium szybkiego oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z butelki z dodatnim posiewem krwi dokładne zapoznanie się z zaleceniami EUCAST, ze zwróceniem szczególnej uwagi na kontrolę jakości i ograniczenia metody.

**Zespół Roboczy zaleca również, aby każdy wynik otrzymany metodą szybkiego oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z butelki z dodatnim posiewem krwi był potwierdzony wykonaniem oznaczenia lekowrażliwości z użyciem metody stosowanej rutynowo w laboratorium (klasyczna metoda dyfuzyjno-krążkowa, oznaczenie MIC). Ostateczny wynik badania wydany w formie pisemnej lub elektronicznej powinien zawierać wyniki uzyskane z użyciem klasycznych metod stosowanych rutynowo w laboratorium.**

### 33. Wynik oznaczania lekowrażliwości uzyskany w systemie automatycznym

Systemy automatyczne umożliwiają oznaczenie lekowrażliwości w określonym dla danego panelu antybiotyków zakresie stężeń antybiotyku. Wynik oznaczania lekowrażliwości otrzymany w automatach zawiera wartości MIC i ich interpretację.

**Zespół Roboczy zaleca** umieszczanie w sprawozdaniu z badania jedynie interpretacji wyniku oznaczania wrażliwości: „wrażliwy”, „wrażliwy zwiększona ekspozycja” lub „oporny”.-

### 34. Informacje o zmianach taksonomicznych na wynikach badań mikrobiologicznych

W tabelach z wartościami granicznymi EUCAST systematycznie wprowadzane są informacje o zmianach taksonomicznych i obowiązujących obecnie nazwach gatunków.

**Zespół Roboczy zaleca** jak najszybsze uzupełnienie słowników w laboratoryjnych systemach informatycznych, aby wynik badania mikrobiologicznego zawierał obecną nazwę gatunkową oraz w nawiasie informację o obowiązującej dawniej nazwie gatunku np.:

*Klebsiella aerogenes* (dawniej *Enterobacter aerogenes*)

*Clostridioides difficile* (dawniej *Clostridium difficile*).

### 35. Nowe dokumenty z zaleceniami ekspertów EUCAST

W czerwcu 2019 roku EUCAST opublikował serię dokumentów zawierających tabele z zaleceniami ekspertów interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości dla poszczególnych grup drobnoustrojów, wersja 3.2. Spis dotychczas opublikowanych dokumentów zawarto w piśmiennictwie, pozycje 8-18.

**Zespół Roboczy zaleca** stosowanie zaleceń interpretacji wyników oznaczeń lekowrażliwości zawartych w opublikowanych dokumentach.

### 36. Uaktualnione tabele EUAST z dawkowaniem leków

W 2020 roku tabele EUCAST zawierające informacje o dawkach leków zostały opublikowane w nowym formacie. W tabeli oprócz dotychczas publikowanych dawek standardowej i wysokiej służących jako podstawa do zaproponowania wartości granicznych dla zakażeń układowych, znalazła się osobna kolumna z dawkowaniem leków w niepowikłanych zakażeniach dróg moczowych. Niepowikłane zakażenie dróg moczowych zostało przez EUCAST zdefiniowane jako

ostre, sporadyczne lub nawracające zakażenie dolnych dróg moczowych (niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego) u pacjentów bez znanych, istotnych nieprawidłowości anatomicznych lub czynnościowych w obrębie dróg moczowych lub też chorób towarzyszących. Jednocześnie w związku z wprowadzeniem w tabelach EUCAST oznaczenia przyjmującego ogólnie wartość graniczną wykraczającą poza skalę dla szczepów dzikich (izolaty bez widocznych fenotypowo nabytych mechanizmów oporności na dany lek) klasyfikowanych do kategorii "wrażliwy, zwiększona ekspozycja"(więcej informacji zagadnienie 33), zostały także zmienione informacje w kolumnie z dawkowaniem leków w sytuacjach specjalnych. Tabele zawierają dawki leków dopuszczonych do obrotu na rynku europejskim, w tym także tych, które nie są dostępne w Polsce. Tabele te w tłumaczeniu na język polski stanowią część składową dokumentu z wartościami granicznymi EUCAST, opublikowanego na stronie internetowej Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów [www.korl.edu.pl](http://www.korl.edu.pl).

### **37. Dawkowanie leków u dzieci**

Wartości graniczne EUCAST zaproponowano w oparciu o farmakokinetykę i farmakodynamikę dla określonych dawek leków stosowanych u dorosłych. Wartość graniczną dla kategorii „wrażliwy”(S) zaproponowano w oparciu o standardowe dawkowanie leku, natomiast wartość graniczną dla kategorii „wrażliwy zwiększona ekspozycja” i „oporny” (I/R) w oparciu o wysoką 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 charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i rekomendacjach terapeutycznych. Wkrótce na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl) zostanie opublikowana „Szpitalna lista antybiotyków.2020” pod redakcją prof. W. Hryniewicz, dr T. Ozorowskiego i dr A. Żukowskiej , w której opisano schematy dawkowania leków u dorosłych W przypadku izolatu od dziecka na wyniku badania mikrobiologicznego należy dodać komentarz:

„Dla dzieci zalecane dawki zależą od wieku i masy ciała.”

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

### **38. Informacja o dawkowaniu leków umieszczana na wynikach badań mikrobiologicznych**

Wartości graniczne EUCAST są wprowadzone powiązane z dawkami leków, stosowanych obecnie w krajach europejskich, ale **na wyniku badania mikrobiologicznego nie należy umieszczać**



**informacji o dawkowaniu leków.** Decyzje o leczeniu pacjenta tj doborze leku, jego postaci i dawkowaniu podejmuje lekarz, biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta i wyniki badań dodatkowych, w tym laboratoryjnych.

**Zespół Roboczy zaleca** umieszczanie informacji o konieczności zastosowania odpowiedniej dawki leku jedynie wtedy, gdy jest to niezbędne dla prawidłowego doboru terapii. Dodatkowe informacje zawarte są w punktach 4, 9, 15 i 37 tego opracowania oraz w tabelach EUCAST z dawkowaniem leków.

### **39. Profilaktyka zakażeń w chirurgii**

Profilaktyczne stosowanie antybiotyków w chirurgii ma na celu zmniejszenie częstości zakażeń miejsca operowanego. 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),
- cefalosporyny II generacji (cefuroksym)
- metronidazol.
- amoksycylinę/kwas klawulanowy
- w przypadku uczulenia na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe: klindamycynę, wankomycynę, fluorochinolony, gentamycynę

Na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl) zostały opublikowane rekomendacje „Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej”, opracowane przez zespół autorów: Waleria Hryniewicz, Jan Kulig, Tomasz Ozorowski, Piotr Kulig, Dariusz Wąchoł.

### **40. Symbole nazw antybiotyków proponowane przez EUCAST**

W lipcu 2017 roku EUCAST opublikował na swojej stronie internetowej dokument omawiający sposób tworzenia skrótów nazw antybiotyków oraz tabele z proponowanymi przez EUCAST skrótami nazw antybiotyków. Propozycja EUCAST dąży do ujednoczenia skrótowych nazw antybiotyków stosowanych w oznaczaniu lekowrażliwości i monitorowaniu oporności na antybiotyki.

**Zespół Roboczy zaleca** zapoznanie się z tym dokumentem.

#### **41. 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.

#### **42. Dostęp on-line do dokumentów Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)**

Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) umożliwił swobodne korzystanie on-line z niektórych opracowywanych przez CLSI dokumentów. Po wpisaniu w przeglądarce internetowej hasła: „free resources CLSI” i kliknięciu w pojawiający się link następuje przekierowanie do strony z dostępem do dokumentów CLSI udostępnionych do przeglądania on-line. Należy wybrać nazwę dokumentu, po otwarciu nowego okna należy kliknąć na tekst u góry strony: „Click here to use guest access” i w kolejnym oknie kliknąć na nazwę w celu otwarcia dokumentu.

W styczniu 2020r. udostępnione zostały następujące dokumenty:

- CLSI M60-ED1:2017 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeast
- CLSI M100-S30:2020 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; 29th Edition
- CLSI VET08 ED4:2018 Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals.

Zespół przypomina, że w przypadku umieszczenia w raporcie z badania wyników oznaczania lekowrażliwości interpretowanych z użyciem rekomendacji CLSI, należy wyraźnie wskazać antybiotyki, dla których zastosowano wartości graniczne CLSI.

## Piśmiennictwo:

1. Breakpoints for cefiderocol from EUCAST. Addendum (May 2020) to EUCAST breakpoint tables v. 10.0. Breakpoints to be includes in EUCAST breakpoint tables v. 11.0, January 2021. Strona internetowa EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
2. Breakpoints for temocillin. Addendum (April 2020) to EUCAST breakpoint tables v. 10.0. Breakpoints to be includes in EUCAST breakpoint tables v. 11.0, January 2021. Strona internetowa EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0, valid from 2020-01-01. Strona internetowa EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Antifungal Agents Breakpoints tables for interpretation of MICs. Version 10.0, valid from 2020-02-04. Strona internetowa EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
5. EUCAST Frequently Asked Questions 12 August 2019. Strona internetowa EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
6. „EUCAST Guidance Document on Tigecycline Dosing in association with Revision of Breakpoints for Enterobacterales and other species with an „intermediate” category”. Strona internetowa EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
7. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistance of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0, July 2017. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
8. EUCAST Expert Rules Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes Version 3.2 February 2020 Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
9. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Campylobacter* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
10. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Corynebacterium* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
11. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Enterobacterales* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
12. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Enterococcus* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
13. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Haemophilus* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
14. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Moraxella* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
15. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Pneumococcus* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
16. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Salmonella* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
17. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Staphylococcus* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
18. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Streptococcus* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
19. EUCAST Guidance document on *Burkholderia cepacia* complex July 2013. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
20. EUCAST Guidance document on *Stenotrophomonas maltophilia* February 2012. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
21. EUCAST System for Antimicrobial abbreviations. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org)

22. 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
23. CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30<sup>th</sup> ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
24. CLSI Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 1<sup>th</sup> ed. CLSI supplement M60. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
25. CLSI Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals. 4<sup>th</sup> ed. CLSI supplement VET08. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
26. Hryniewicz W., Kulig J., Ozorowski T., Kulig P., Wąchoł D. Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej. Warszawa 2012. Strona internetowa Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)
27. Hryniewicz W., Ozorowski T. Szpitalna lista antybiotyków. Propozycja kierowana do szpitali. Warszawa 2011. Strona internetowa Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)
28. Hryniewicz W., Ozorowski T., Deptuła A. Protokół postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono bakterię o etiologii *Staphylococcus aureus*. Warszawa 2018. Strona internetowa Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)
29. 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](http://www.korld.edu.pl)
30. 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](http://www.korld.edu.pl)
31. 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  $\beta$ -laktamaz dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae, 10 kwietnia 2012” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów [www.korld.edu.pl](http://www.korld.edu.pl)
32. 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](http://www.korld.edu.pl)

33. 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](http://www.korld.edu.pl)
34. 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  $\beta$ -laktamaz dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae, 3 marca 2014.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów [www.korld.edu.pl](http://www.korld.edu.pl)
35. 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](http://www.korld.edu.pl)
36. 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](http://www.korld.edu.pl)
37. 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](http://www.korld.edu.pl)
38. Hryniewicz W., Żabicka D. „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST, 1 stycznia 2016.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów [www.korld.edu.pl](http://www.korld.edu.pl)
39. Hryniewicz W., Żabicka D. „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST. Wersja 2.0. 1 stycznia 2018.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów [www.korld.edu.pl](http://www.korld.edu.pl)