

**Stanowisko Zespołu Roboczego ds. oznaczania
lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST
w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących
stosowania rekomendacji EUCAST
wersja 7.0
31 marca 2024**

**Ministerstwo
Zdrowia**



**Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia
na lata 2020-2025 finansowane przez Ministra Zdrowia**



**Krajowy Ośrodek Referencyjny
ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów**
e-mail: korld@nil.gov.pl
<https://korld.nil.gov.pl>



Narodowy Instytut Leków
ul. Chelmska 30/34,
00-725 Warszawa



**Krajowy Ośrodek Referencyjny
ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń
Ośrodkowego Układu Nerwowego**
e-mail: koroun@nil.gov.pl
www.koroun.nil.gov.pl

Zespół autorów:

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej,
Narodowy Instytut Leków 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,

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat (Vice-Przewodnicząca Zespołu)

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Dr hab. n. med. Aleksander Deptuła

Konsultant krajowy w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej

Dr n. med. Dorota Żabicka (Sekretarz Zespołu)

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Konsultanci w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej:

Prof. dr hab. n. med. Ewa Augustynowicz-Kopeć

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. mazowieckiego

Lek. Med. Anetta Bartczak

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. łódzkiego

Prof. 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. 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

Dr n. med. Joanna Kubiak-Pulkowska

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. kujawsko-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

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Ozorowski

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. wielkopolskiego

Mgr Jadwiga Ślusarska-Kopala

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. warmińsko-mazurskiego

Dr hab. n. med. Piotr Wieczorek

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. podlaskiego

Dr n. med. Agnieszka Żukowska

Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej dla woj. zachodniopomorskiego

Grono ekspertów:

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

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - PZH, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Marek Gniadkowski

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Anna Skoczyńska

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

*Stanowisko Zespołu Roboczego ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST
w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST
wersja 7.0, 31 marca 2024*

Spis treści:

	Tytuł	Strona
	Indeks zmian	4
	Stosowane skróty	5
	Wstęp	6
1.	Wartości graniczne aminopenicylin i aminopenicylin z inhibitorami β -laktamaz dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	7
a.	Ampicylina / amoksycylina dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	7
b.	Amoksycylina/kwas klawulanowy i ampicylina/sulbaktam dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	8
2.	Penicyliny z inhibitorami oraz cefalosporyny III i IV generacji dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> wytwarzających ESBL	10
3.	Cefalosporyny I generacji dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	11
4.	Cefuroksym dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	11
5.	Cefaklor dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	12
6.	Cefalosporyny III generacji dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> producentów AmpC	12
7.	Karbapenemy dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> wytwarzających karbapenemazy	13
8.	Nowe leki, połączenia antybiotyku β -laktamowego z inhibitorem β -laktamaz aktywne wobec pałeczek Gram-ujemnych z rzędu <i>Enterobacterales</i> wytwarzających β -laktamazy ESBL, AmpC, KPC i OXA-48 oraz <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
9.	Wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki β -laktamowe u pałeczek Gram-ujemnych	16
a.	Wykrywanie ESBL u pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	16
b.	Wykrywanie karbapenemaz	17
10.	Tetracykliny dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	18
11.	Fluorochinolony dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i>	19
12.	Nitrofurany dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> i ziarniaków Gram-dodatnich	20
13.	Fosfomycyna iv (sodowa) w leczeniu zakażeń	21
14.	Fosfomycyna (trometamol) w leczeniu zakażeń dróg moczowych	24
15.	Wankomycyna dla <i>Staphylococcus aureus</i> i gronkowców koagulazo-ujemnych	24
16.	Penicylina, ampicylina / amoksycylina dla <i>Streptococcus pneumoniae</i>	25

Tytuł	Strona
17. Fluorochinolony dla <i>Streptococcus pneumoniae</i>	29
18. Raportowanie mechanizmu oporności MLS _B (oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B) u ziarniaków Gram-dodatnich	29
19. Oznaczanie wrażliwości na aminoglikozydy u <i>Streptococcus</i> spp. grupy <i>viridans</i>	30
20. Oznaczanie wrażliwości <i>Enterococcus</i> spp. na penicylinę benzylową	31
21. Oznaczania wrażliwości na aminopenicyliny u <i>Enterococcus</i> spp.	31
22. Fluorochinolony dla <i>Enterococcus</i> spp.	32
23. Trimetoprim i trimetoprim/ sulfametoksazol dla <i>Enterococcus</i> spp.	33
24. Makrolidy dla <i>Haemophilus influenzae</i>	34
25. Oznaczanie wrażliwości <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	34
26. Oznaczanie wrażliwości <i>Acinetobacter</i> spp.	35
27. Oznaczanie wrażliwości <i>Burkholderia cepacia</i>	36
28. Nowe definicje klinicznych kategorii wrażliwości EUCAST	37
29. Nowe wartości graniczne aminoglikozydów	38
30. Oznaczenie w tabelach EUCAST par: drobnoustroj – antybiotyk, dla których szczepy dzikie są klasyfikowane do kategorii „wrażliwy zwiększona ekspozycja”	40
31. Obszar niepewności technicznej oznaczania lekowrażliwości	40
32. Oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów, dla których brak jest rekomendacji EUCAST	43
33. Stosowanie zalecanych przez EUCAST wartości granicznych niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów	44
34. Szybkie oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z dodatniej butelki z posiewem krwi	45
35. Wynik oznaczania lekowrażliwości uzyskany w systemie automatycznym	46
36. Informacje o zmianach taksonomicznych na wynikach badań mikrobiologicznych	46
37. Wartości graniczne EUCAST dla drobnoustrojów izolowanych z zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR)	46
38. Nowe dokumenty z zaleceniami ekspertów EUCAST	47
39. Uaktualniona tabela EUAST z dawkowaniem leków	48
40. Dawkowanie leków u dzieci	48
41. Informacja o dawkowaniu leków umieszczana na wynikach badań mikrobiologicznych	49
42. Profilaktyka zakażeń w chirurgii	49
43. Prezentowanie wyników lekowrażliwości bakterii	50

	Tytuł	Strona
44.	Oznaczanie lekowrażliwości grzybów	50
45.	Dostęp on-line do dokumentów Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)	50
	Piśmiennictwo	51

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 6.0, 30 maja 2023.”

Lp	Zmiana
1	Zmieniono listę konsultantów i ekspertów
2	Dokonano przeglądu wszystkich zagadnień
3	Uaktualniono wartości graniczne EUCAST zgodnie z tabelami wersja 14.0, obowiązującymi od 1 stycznia 2024 oraz innymi dokumentami EUCAST oraz odniesienia w tekście do tabel EUCAST wersja 14.0, 2024
4	Wartości graniczne CLSI zgodnie z dokumentem: „CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 34 th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2024.” – uaktualniono treść
5	Skróty stosowane w tekście – uaktualniono treść
6	Uaktualniono linki do cytowanych stron internetowych i dokumentów na stronach internetowych ²²
7	Wprowadzono poprawki literówek i interpunkcyjne w wielu miejscach.
8	Cefuroksym dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> – uaktualniono treść
9	Cefalosporyny III generacji dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> producentów AmpC – uaktualniono treść
10	Karbapenemy dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> wytwarzających karbapenemazy – uaktualniono treść
11	Tetracykliny dla pałeczek z rzędu <i>Enterobacterales</i> – uaktualniono treść
12	Fosfomycyna iv (sodowa) w leczeniu zakażeń – uaktualniono treść
13	Fosfomycyna (trometamol) w leczeniu zakażeń dróg moczowych – uaktualniono treść
14	Ampicylina / amoksycylina dla <i>Streptococcus pneumoniae</i> zmiana tytułu na „Penicylina, ampicylina / amoksycylina dla <i>Streptococcus pneumoniae</i> ” oraz uaktualniono treść
15	Fluorochinolony dla <i>Enterococcus</i> spp. – uaktualniono treść
16	Oznaczanie wrażliwości <i>Acinetobacter</i> spp. – uaktualniono treść
17	Oznaczanie wrażliwości <i>Burkholderia cepacia</i> . – uaktualniono treść
18	Nowe wartości graniczne aminoglikozydów – uaktualniono treść
19	Obszar niepewności technicznej oznaczania lekowrażliwości – uaktualniono treść
20	Oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów, dla których brak jest rekomendacji EUCAST – uaktualniono treść
21	Stosowanie zalecanych przez EUCAST wartości granicznych niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów – uaktualniono treść
22	Szybkie oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z dodatniej butelki z posiewem krwi – uaktualniono treść
23	Wartości graniczne EUCAST dla drobnoustrojów izolowanych z zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) – uaktualniono treść
24	Nowe dokumenty z zaleceniami ekspertów EUCAST – uaktualniono treść
25	Uaktualniono piśmiennictwo

Stosowane skróty

AmpC – cefalosporynazy AmpC

ATU – obszar niepewności technicznej oznaczania lekowrażliwości

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

ECOFF – epidemiologiczna wartość graniczna, czyli wartość MIC lub średnica strefy zahamowania wzrostu wokół krążka z antybiotykiem dla szczepów dzikich, nieposiadających nabytych mechanizmów oporności

EMA – European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków

ESBL – β -laktamaza o rozszerzonym spektrum substratowym

EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości

FDA – Food and Drug Administration

KORLD – Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów

KPC – karbapenemaza KPC

MBL – metalo- β -laktamaza, enzym o aktywności karbapenemazy

MDR – szczep wielooporny, oporny na co najmniej trzy grupy antybiotyków

MIC – najmniejsze stężenie hamujące

MLS_B – mechanizm oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B

OXA-48 – karbapenemaza OXA-48

TECOFF – tymczasowa wartość ECOFF stosowana w przypadku, gdy dane w tabelach EUCAST dystrybucji wartości MIC lub wielkości stref zahamowania wzrostu pochodzą z mniej niż 5 zestawień dystrybucji

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

ZOMR – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Wstęp

Zespół Roboczy ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST zaleca systematyczne sprawdzanie, czy nie zostały opublikowane nowe dokumenty EUCAST, w tym uaktualnione wersje tabel z wartościami granicznymi obowiązującymi na dany rok, w celu zapewnienia stosowania najbardziej aktualnych wartości granicznych. Tabele z nowymi wartościami granicznymi EUCAST są zwykle publikowane na stronie internetowej www.eucast.org w dniu 1 stycznia danego roku. Zespół Roboczy ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST rekomenduje zapoznanie się z aktualną wersją zaleceń EUCAST po ich opublikowaniu przez EUCAST. Jednocześnie Zespół Roboczy ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST rekomenduje wprowadzenie obowiązujących w danym roku wartości granicznych zawartych w tabelach EUCAST od 1 kwietnia. W ciągu pierwszego kwartału czyli od 1 stycznia do 31 marca danego roku są przygotowywane i publikowane tłumaczenia na język polski tabel z aktualnymi wartościami granicznym EUCAST.

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 <https://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. Zespół zaleca stosowanie informacji zawartych w tych dokumentach od 1 kwietnia roku następnego, czyli w tym samym czasie co nowych tabel z wartościami granicznymi, chyba że wcześniej zostanie opublikowane zalecenie Zespołu Roboczego odnoszące się do danego zagadnienia.

1. Wartości graniczne aminopenicylin i aminopenicylin z inhibitorami β -laktamaz dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

W 2022r. EUCAST dokonał przeglądu wartości granicznych aminopenicylin oraz aminopenicylin z inhibitorami β -laktamaz biorąc pod uwagę postać leku (doustna lub parenteralna) oraz rodzaj zakażenia. W Polsce z tej grupy leków dostępne są: ampicylina iv, amoksycylina doustna, ampicylina-sulbaktam iv, amoksycylina-kwas klawulanowy iv i doustna. Nowe wartości graniczne zostały opublikowane w tabelach wartości granicznych EUCAST wersja 13.0, obowiązujących od 2024-01-01. Interpretacja wyniku oznaczania wrażliwości pałeczek z rzędu *Enterobacterales* na aminopenicyliny i aminopenicyliny z inhibitorami β -laktamaz, którą należy zastosować w zależności od postaci zakażenia i postaci leku zawarto w opisie i tabeli poniżej

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

W przypadku parenteralnej postaci leku, czyli ampicyliny iv lub amoksycyliny iv (w Polsce dostępna jest ampicylina) należy dla wszystkich postaci zakażeń stosować wartości graniczne zawarte w tabeli poniżej: wrażliwy MIC ampicyliny lub amoksycyliny ≤ 8 mg/L oraz wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną 10 μg ≥ 14 mm.

Forma doustna amoksycyliny może być stosowana jedynie w przypadku niepowikłanych zakażeń dróg moczowych. Do interpretacji wyniku należy stosować te same wartości graniczne, co dla formy parenteralnej, czyli: wrażliwy MIC ampicyliny lub amoksycyliny ≤ 8 mg/L oraz wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną 10 μg ≥ 14 mm.

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

- Sposób przedstawienia wyniku:

- Na wyniku oznaczania lekowrażliwości dla izolatów pochodzących z próbek moczu można wpisać „ampicylina/amoksycylina”, aby zaznaczyć, że wynik odnosi się do obu tych leków. Dodać komentarz: Amoksycylina - tylko do leczenia niepowikłanych ZUM.
- Dla izolatów pochodzących z próbek innych niż mocz wpisywać tylko ampicylinę.

- Dawkowanie

- Wartości graniczne EUCAST odnoszą się do dawek opublikowanych w aktualnych tabelach EUCAST (w 2024 roku jest to wersja 14.0, obowiązująca od 2024-01-01).

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

Interpretacja wyniku oznaczania wrażliwości pałeczek z rzędu *Enterobacteriales* na aminopenicyliny z inhibitorami β -laktamaz jest uzależniona od postaci zakażenia (patrz tabela poniżej).

W przypadku parenteralnej postaci leku, czyli ampicyliny-sulbaktam iv lub amoksycyliny-kwas klawulanowy iv należy dla wszystkich postaci zakażeń stosować wartości graniczne zawarte w tabeli poniżej: wrażliwy MIC ampicyliny-sulbaktam lub amoksycyliny-kwas klawulanowy ≤ 8 mg/L oraz wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną-sulbaktamem 10-10 μg ≥ 14 mm lub amoksycyliną-kwas klawulanowy 20-10 μg ≥ 19 mm.

Forma doustna amoksycyliny-kwas klawulanowy może być stosowana jedynie w przypadku niepowikłanych zakażeń dróg moczowych. Do interpretacji wyniku należy stosować następujące wartości graniczne: wrażliwy MIC amoksycyliny-kwas klawulanowy ≤ 32 mg/L oraz wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z amoksycyliną-kwas klawulanowy 20-10 μg ≥ 16 mm.

Na wynikach oznaczania lekowrażliwości należy rozgraniczyć formy podawania amoksycyliny-kwas klawulanowy na iv i formę doustną, podobnie jak w przypadku raportowania wyników wrażliwości na cefuroksym iv i cefuroksym forma doustna. Dla niepowikłanych ZUM raportować tylko formę doustną, dla pozostałych zakażeń tylko formę iv.

Dla izolatów z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego nie należy raportować wyniku oznaczania wrażliwości na amoksycylinę-kwas klawulanowy. Należy pamiętać, że izolaty z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego ESBL(+) powinno się raportować jako „oporny” na ampicylinę-sulbaktam (szerzej omówione w zagadnieniu 2, str. 6)

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

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

Antybiotyki	Metoda dyfuzyjno-krażkowa wielkość strefy (mm)				Wartości MIC (mg/L)		
	Krażek μg	wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny	wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny
*Niepowikłane zakażenia układu moczowego wywołane przez <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>							
Ampicylina iv	10	≥14	-	<14	≤8	-	>8
Amoksycylina iv	-	Wrażliwość przewidywana z oznaczenia wrażliwości na ampicylinę			≤8	-	>8
Amoksycylina forma doustna	-	Wrażliwość przewidywana z oznaczenia wrażliwości na ampicylinę			≤8	-	>8
Amoksycylina-kwas klawulanowy iv	20-10	≥19	-	<19	≤8	-	>8
Amoksycylina-kwas klawulanowy forma doustna	20-10	≥16	-	<16	≤32	-	>32
Ampicylina- sulbaktam iv	10-10	≥14	-	<14	≤8	-	>8
Pozostałe przypadki zakażeń							
Ampicylina iv	10	≥14		<14	≤8		>8
Amoksycylina iv	-	Wrażliwość przewidywana z oznaczenia wrażliwości na ampicylinę			≤8		>8
Amoksycylina forma doustna	Brak wartości granicznych, nie ma zastosowania w leczeniu						
Amoksycylina-kwas klawulanowy iv**	20-10	≥19		<19	≤8		>8
	Nie wydawać dla izolatów z krwi i PMR						
Amoksycylina-kwas klawulanowy forma doustna	Brak wartości granicznych, nie ma zastosowania w leczeniu						
Ampicylina- sulbaktam iv	10-10	≥14		<14	≤8		>8

* 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.

**Wynik oznaczania wrażliwości dla celów epidemiologicznych, nie wydawać dla izolatów z krwi i PMR

- Dawkowanie:

- Wartości graniczne EUCAST odnoszą się do dawek opublikowanych w aktualnych tabelach EUCAST (w 2024 roku jest to wersja 14.0, obowiązująca od 2024-01-01).

2. Penicyliny z inhibitorami β -laktamaz 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:

Dane kliniczne wskazują, że istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego w przypadku zastosowania penicylin z inhibitorami β -laktamaz lub cefalosporyn III i IV generacji w leczeniu zakażeń innych niż zakażenia 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.
- W przypadku izolatów z krwi lub płynu-mózgowo-rdzeniowego zaleca raportowanie wyniku oznaczania wrażliwości izolatów z rzędu *Enterobacterales* ESBL-dodatnich na penicyliny z inhibitorami lub cefalosporyny III lub IV generacji lub aztreonam jako „oporny”, bez względu na uzyskany wynik.
- Zaleca na wyniku badania wrażliwości na penicyliny z inhibitorami lub cefalosporyny III lub IV generacji lub aztreonam dla izolatu drobnoustroju z rzędu *Enterobacterales* wytwarzającego ESBL, wyhodowanego z materiałów innych niż krew i płyn mózgowo-rdzeniowy dodanie komentarza:

„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 dostępna tylko na import docelowy), które mogą być stosowane **jedynie** do leczenia niepowikłanych zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez wrażliwe na te leki drobnoustroje. Dodatkowe wyjaśnienia dotyczące tego tematu zawarte są w dokumencie EUCAST „Oral cephalosporins and Enterobacterales breakpoints. Version 2, July 2020”.

Oznaczanie wrażliwości należy wykonać z użyciem leku, który jest planowany w terapii, czyli cefaleksyny lub cefadroksylu, a wynik interpretować zgodnie z wartościami granicznymi EUCAST. Szczepy wrażliwe na cefadroksyl lub/i cefaleksynę można raportować jako „wrażliwy zwiększona ekspozycja” na cefazolinę.

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 najczęściej używanym w profilaktyce okołoperacyjnej (patrz punkt 39 „Profilaktyka zakażeń w chirurgii”) i należy ograniczać jej stosowanie w terapii zakażeń wywoływanych przez pałeczki *Enterobacterales*.

4. Cefuroksym dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

W tabelach EUCAST dla pałeczek z rzędu *Enterobacterales* podane są różne wartości graniczne dla różnych form leku: doustnej i parenteralnej.

- Zespół Roboczy zaleca:

- W przypadku zakażeń dróg moczowych raportowanie na wyniku badania mikrobiologicznego obu postaci leku, czyli formy doustnej i parenteralnej.
- Stosowanie cefuroksymu iv 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 umiarkowanie ciężkie zakażenia 1,5 g co 8 godz. iv
 - u dzieci 100-150 mg/kg/dobę iv w dawkach podzielonych co 8 godz. iv
- 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*, *Hafnia alvei* i *Providencia* spp. należy zawsze interpretować jako oporny.

5. Cefaklor dla pałeczek z rzędu *Enterobacteriales*

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

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

Dane kliniczne wskazują, że zastosowanie w monoterapii cefotaksymu, ceftriaksonu, ceftazydymu lub cefoperazonu w leczeniu zakażeń, zwłaszcza ciężkich, wywoływanych przez pałeczki z rzędu *Enterobacteriales* producentów AmpC z gatunków *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Morganella morganii*, *Serratias* spp., *Hafnia alvei* i *Providencia* spp. jest obarczone ryzykiem selekcji mutantów z derepresją AmpC w trakcie trwania terapii. U tych gatunków drobnoustrojów możliwe jest natomiast zastosowanie cefalosporyny IV generacji - cefepimu, leku, który jest aktywny wobec szczepów wytwarzających AmpC.

Zespół Roboczy zaleca:

- Wynik badania bakteriologicznego dla wyżej wymienionych gatunków drobnoustrojów z rzędu *Enterobacteriales* 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.

Uwaga!

Dla *Citrobacter koseri* jeśli szczep jest wrażliwy **można** podać w raporcie wynik oznaczania wrażliwości na cefalosporyny III generacji. W tym gatunku w odróżnieniu od *C. freundii* nie występują naturalne AmpC i nie ma niebezpieczeństwa derepresji AmpC w trakcie terapii cefalosporynami III generacji.

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 leczeniu skojarzonym zakażeń inwazyjnych wywołanych przez wrażliwe na karbapenemy szczepy z rzędu *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy. W przypadku zastosowania karbapenemu należy:
 - oznaczyć MIC leku (metodą umożliwiającą uzyskanie wyniku w zakresie od wartości granicznej dla kategorii „wrażliwy” do dwóch rozcieńczeń powyżej wartości granicznej dla szczepów opornych)
 - 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 weryfikację terapii i wykonanie posiewu krwi.
- Stosowanie terapii skojarzonej w zależności od wartości MIC meropenemu:
 - dla MIC meropenemu ≤ 8 mg/L – meropenem w wysokich dawkach (2 g co 8 godz.) we wlewie przedłużonym i w skojarzeniu z kolistyną (jeśli szczep jest wrażliwy) lub jednym lub dwoma aktywnymi antybiotykami
 - dla MIC meropenemu > 8 mg/L – kolistyna (jeśli szczep jest wrażliwy) w skojarzeniu z jednym lub dwoma aktywnymi antybiotykami; jeśli szczep jest oporny na kolistynę – skojarzenie 2 innych aktywnych antybiotyków

- Wynik badania dla izolatu z zakażenia inwazyjnego z rzędu *Enterobacterales* wytwarzającego karbapenemazę należy opatrzyć komentarzem:

„Uwaga! Szczep wytwarza karbapenemazę, w przypadku zastosowania w leczeniu skojarzonym meropenemu, należy go podawać w wysokiej dawce (2 g co 8 godz.) i/lub we wlewie przedłużonym.”

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	Wartość MIC w zakresie od > 2 do ≤8 mg/L wrażliwy zwiększona ekspozycja	Uwaga! Szczep wytwarza karbapenemazę, w przypadku zastosowania w leczeniu skojarzonym meropenemu, należy go podawać w wysokiej dawce (2 g co 8 godz.) i/lub we wlewie przedłużonym

Więcej informacji na temat terapii zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rzędu *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy można znaleźć w dokumencie „Pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy (CPE). Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń” dostępnym na stronach internetowych Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków - Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025 (NPOA-NPZ) oraz Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów KORLD:

<https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/rekomendacje-diagnostyki-i-terapii-zakazen/>

<https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje-paleczki-enterobacterales-wytwarzajace-karbapenemazy-cpe/> .

8. Nowe leki, połączenia antybiotyku β -laktamowego z inhibitorem β -laktamaz, aktywne wobec pałeczek Gram-ujemnych z rzędu *Enterobacterales* wytwarzających β -laktamazy ESBL, AmpC, KPC i OXA-48 oraz *Pseudomonas aeruginosa*

W zaleceniach EUCAST zostały opublikowane wartości graniczne dla nowych leków, połączeń antybiotyku β -laktamowego z inhibitorem β -laktamaz, aktywnych wobec pałeczek Gram-ujemnych z rzędu *Enterobacterales* wytwarzających β -laktamazy ESBL, AmpC, KPC i OXA-48 oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Są to następujące antybiotyki:

- **Ceftolozan-tazobaktam** - aktywny wobec pałeczek z rzędu *Enterobacterales* oraz *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzających β -laktamazy ESBL, brak aktywności wobec izolatów wytwarzających karbapenemazy
- **Ceftazydym-awibaktam** – aktywny wobec pałeczek Gram-ujemnych z rzędu *Enterobacterales* oraz *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzających β -laktamazy ESBL i AmpC, karbapenemazy klasy A (KPC) i niektóre klasy D (OXA-48); brak aktywności wobec metalo- β -laktamaz (NDM, VIM)
- **Meropenem-waborbaktam** – aktywny wobec pałeczek Gram-ujemnych z rzędu *Enterobacterales* oraz *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzających β -laktamazy ESBL i AmpC oraz karbapenemazy klasy A (KPC); brak aktywności wobec karbapenemazy klasy D (OXA-48) oraz metalo- β -laktamaz (NDM, VIM).
- **Imipenem-relebaktam** - aktywny wobec pałeczek Gram-ujemnych z rzędu *Enterobacterales* oraz *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzających β -laktamazy ESBL i AmpC oraz karbapenemazy klasy A (KPC), brak aktywności wobec karbapenemazy klasy D (OXA-48) oraz metalo- β -laktamaz (NDM, VIM)

Zgodnie z zaleceniami EUCAST należy raportować wyniki oznaczenia lekowrażliwości na wymienione powyżej antybiotyki zgodnie z uzyskanymi wartościami, bez względu na wytwarzanie β -laktamazy oraz jej typ.

Zespół Roboczy zaleca:

- Stosowanie wymienionych powyżej antybiotyków jedynie w przypadku szczepów wieloopornych (MDR), gdy brak innych możliwości terapii, zgodnie z rekomendacjami terapeutycznymi i CHPL. Dodatkowe informacje zawarte są w dokumentach dostępnych na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków - Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025: „Szpitalna lista antybiotyków - 2020. Propozycja kierowana do szpitali” pod red. W. Hryniewicz, T. Ozorowski, A. Żukowska, <https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/szpitalna-polityka-antybiotykowa/>
- oraz w dokumencie „Pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy (CPE). Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń” <https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/rekomendacje-diagnostyki-i-terapii-zakazen/>
- W przypadku zastosowania wymienionych powyżej antybiotyków należy:
 - oznaczyć MIC leku
 - wynik interpretować zgodnie z uzyskaną wartością MIC

- wynik raportować jedynie w przypadku szczepów wytwarzających karbapenemazy, oporności na karbapenemy lub braku innych opcji terapeutycznych
- nie oznaczać, a jeśli oznaczano nie raportować wyniku oznaczania wrażliwości dla szczepów wytwarzających metalo- β -laktamazy (NDM, VIM); u niektórych z takich szczepów możliwe jest uzyskanie wyniku oznaczania wrażliwości na ceftazydym-awibaktam, meropenem-waborbaktam lub imipenem-relebaktam w kategorii „wrażliwy”, ale leki te są nieskuteczne klinicznie
- w przypadku uzyskania wyniku oznaczania wrażliwości na meropenem-waborbaktam lub imipenem-relebaktam w kategorii „wrażliwy” dla szczepów wytwarzających karbapenemazy klasy D (OXA-48), raportować wynik „oporny”
- monitorować skuteczność stosowanej terapii.

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

Wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki β -laktamowe u pałeczek Gram-ujemnych należy wykonywać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami opracowanymi przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) i opublikowanymi na stronie internetowej Ośrodka <https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-korld/>. Więcej informacji na temat metod wykrywania mechanizmów oporności na karbapenemy u pałeczek z rzędu *Enterobacterales* można znaleźć w dokumencie „Pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy (CPE). Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń” dostępnym na stronie internetowej NPOA-NPZ i KORLD: <https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/rekomendacje-diagnostyki-i-terapii-zakazen/> oraz <https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje-paleczki-enterobacterales-wytwarzajace-karbapenemazy-cpe/>

a. Wykrywanie ESBL u pałeczek z rzędu *Enterobacterales*

ESBL należy wykrywać u izolatów z rzędu *Enterobacterales*, u których stwierdzono niewrażliwość (wrażliwy zwiększona ekspozycja lub oporność) na cefalosporyny wyższych generacji lub aztreonam. Ze względów ekonomicznych, wykrywanie ESBL wyłącznie u szczepów niewrażliwych na cefalosporyny wyższych generacji lub aztreonam jest uzasadnione w krajach lub ośrodkach, w których częstość występowania ESBL jest niewielka.

W sytuacji 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) dla wytwarzania ESBL 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 <https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-korld/>

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 (np. NDM, VIM), i OXA-48. Szczepy wytwarzające karbapenemazy w zależności od jej typu i poziomu ekspresji mogą być klasyfikowane do kategorii „wrażliwy”, „wrażliwy zwiększona ekspozycja” lub „oporny”. Badanie należy wykonywać u wszystkich izolatów o obniżonej wrażliwości na ertapenem lub meropenem, w tym u izolatów klasyfikowanych nadal do kategorii „wrażliwy”, stosując wartości odcięcia wielkości strefy zahamowania wzrostu lub wartość MIC opisane w aktualnych zaleceniach KORLD wykrywania karbapenemaz, opublikowanych na stronie internetowej <https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-korld/> oraz w dokumencie „Pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy (CPE). Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń” dostępnych na stronie internetowej Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) <https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje-paleczki-enterobacterales-wytwarzajacekarbapenemazy-cpe/> oraz Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków - Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025 <https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/rekomendacje-diagnostyki-i-terapii-zakazen/>. U pałeczek niefermentujących należy wykrywać karbapenemazy MBL i KPC u wszystkich izolatów w kategorii wrażliwy zwiększona ekspozycja lub oporny na karbapenemy, stosując**

metodykę opisaną w aktualnych zaleceniach KORLD wykrywania karbapenemaz, opublikowanymi na stronie internetowej <https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-korld/>. W przypadku *Pseudomonas* spp. do badań należy kierować szczepy oporne na imipenem i wrażliwe zwiększona ekspozycja lub oporne na meropenem, a w przypadku *Acinetobacter* spp. szczepy w kategorii wrażliwe zwiększona ekspozycja lub oporne na imipenem i/lub meropenem.

10. Tetracykliny dla pałeczek z rzędu *Enterobacteriales*

Brak jest danych wskazujących na skuteczność tetracykliny (oraz doksycykliny) w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rzędu *Enterobacteriales*. 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 *Enterobacteriales* wynoszą do 8 mg/L. Tetracyklina może być również używana w celu przewidywania wrażliwości *Yersinia enterocolitica* na doksycyklinę; szczepy o wartości MIC tetracykliny ≤ 4 mg/L oraz o średnicy strefy zahamowania wzrostu ≥ 19 mm wokół krążka z tetracykliną 30 μ g są uznawane za wrażliwe.

W tabelach wartości granicznych EUCAST zawarte są wartości graniczne dla erawacykliny i jednego gatunku „*Escherichia coli*” oraz tigecykliny i dwóch gatunków pałeczek *Enterobacteriales*: *E. coli* i *Citrobacter koserii*.

Tigecyklina jest pochodną minocykliny która może być stosowana w leczeniu zakażeń wywoływanych przez wielolekooporne pałeczki z rzędu *Enterobacteriales*. Oznaczenie wrażliwości na tigecyklinę i interpretację wyniku należy wykonywać zgodnie z aktualnymi zaleceniami EUCAST, zamieszczonymi w Tabelach wartości granicznych EUCAST. W przypadku gatunków, dla których brak jest wartości granicznych EUCAST należy stosować kryterium interpretacyjne zaproponowane przez FDA: wrażliwy ≤ 2 mg/L. Wartość ta jest także epidemiologiczną wartością graniczną ECOFF dla *Klebsiella pneumoniae*.

Uwaga!

Należy pamiętać, że tigecyklina:

- może być stosowana u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 8 lat wyłącznie w zakażeniach powodowanych przez szczepy wielolekooporne
- wyłącznie zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami w leczeniu ciężkich zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej (z wyjątkiem stopy cukrzycowej)

- w innych sytuacjach klinicznych, w zakażeniach wielolekoopornych – jej stosowanie powinno być uzgodnione ze specjalistą ds. antybiotykoterapii
- nie wykazuje aktywności wobec *Pseudomonas aeruginosa*.

Dawkowanie tigeocykliny:

Standardowe, zaaprobowane przez EMA dawkowanie tigeocykliny u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia to 100 mg dawka nasycająca i następnie 50 mg iv co 12 godz., natomiast u dzieci w wieku od 8 do <12 lat to 1,2 mg/kg iv co 12 godz. (dawka maksymalna 50 mg.) .

W lipcu 2022 r. EUCAST opublikował dokument „EUCAST Guidance Document on Tigecycline Dosing in association with Revision of Breakpoints for *Enterobacterales*”, będący uaktualnioną wersją dokumentu opublikowanego w grudniu 2018 r. (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/). Opracowanie zawiera informacje o możliwości stosowania u ciężko chorych pacjentów zakażonych drobnoustrojami wieloopornymi (MDR) wysokich dawek tigeocykliny: 100 mg iv co 12 godz., ewentualnie poprzedzone dawką nasycającą 200 mg. Takie dawkowanie daje możliwość powodzenia terapii także w przypadku szczepów z gatunków pałeczek *Enterobacterales* innych niż *Escherichia coli*, głównie *Klebsiella pneumoniae* i *Klebsiella oxytoca*, dla których oznaczono wartość MIC tigeocykliny do 1 mg/L.

Zarówno FDA jak i EMA rekomendują monitorowanie pacjentów leczonych tigeocykliną 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.

11. 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 topoizomerazy. Wynika to z faktu, że badanie przesiewowe z użyciem krążka z kwasem nalidyksowym (30 µg) nie wykrywa plazmidowo warunkowanej oporności typu *qnr*, polegającej na produkcji białek ochronnych, zabezpieczających gyrazę DNA przed przyłączeniem chinolonu. Test ten nie wykrywa również oporności niskiego stopnia na ciprofloksacynę u *Salmonella* spp.

W celu oznaczenia wrażliwości pałeczek z 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 celu oznaczania wrażliwości na ciprofloksacynę izolatu pałeczki z rzędu *Enterobacterales* z zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oznaczać MIC ciprofloksacyny lub wykonać badanie przesiewowe z użyciem krążka z pefloksacyną 5 µg w celu wykluczenia oporności na ciprofloksacynę
- 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)”. 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 zapalenia oskrzeli, biegunce podróŜnych, zaostrzeniach POChP. Wyjątkiem są sytuacje, w których antybiotyki powszechnie zalecane w tych wskazaniach nie mogą być zastosowane.”

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

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

Z grupy nitrofuranów 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 wrażliwości na nitrofurantoinę można odnieść do leczenia furazydyną.

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

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

13. Fosfomycyna iv (sodowa) w leczeniu zakażeń

Fosfomycyna iv (sodowa) jest lekiem stosowanym w terapii skojarzonej zakażeń wywoływanych przez wielolekooporne pałeczki z rzędu *Enterobacterales*, w tym szczepy wytwarzające ESBL lub karbapenemazy wtedy, gdy nie jest zalecane stosowanie innych opcji terapeutycznych. Zgodnie z rekomendacjami zawartymi w CHPL oraz analizą EMA wykonaną w 2023r., fosfomycyna ma zastosowanie w terapii:

- powikłanych zakażeń dróg moczowych
- infekcyjnego zapalenia wsierdza
- zakażeń kości i stawów
- szpitalnego zapalenia płuc, w tym związanego z wentylacją mechaniczną
- powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich
- bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
- powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych
- bakteriemii występującej w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń albo bakteriemii, w przypadku której podejrzewa się taki związek.

Zalecenie stosowania fosfomycyny iv w terapii skojarzonej wynika z niebezpieczeństwa selekcji oporności w przypadku jej podawania w monoterapii. Zastosowanie fosfomycyny w terapii

powinno być zawsze poprzedzone wykonaniem oznaczenia wrażliwości na ten lek. Metodą referencyjną i rekomendowaną jest metoda rozcieńczeń leku w agarze (dostępne są już testy komercyjne), natomiast w laboratoriach mikrobiologicznych najczęściej stosowanymi metodami są metoda dyfuzyjno-krażkowa (wyłącznie dla *Escherichia coli*) oraz metoda dyfuzji z paska z gradientem antybiotyku, wykonywana zgodnie z zaleceniami producenta testów. CLSI w swoich rekomendacjach zaznacza, że metoda rozcieńczeń leku w bulionie nie powinna być stosowana. Zgodnie z zaleceniami EUCAST metoda dyfuzyjno-krażkowa może być używana do oznaczania wrażliwości na fosfomycynę jedynie u *E. coli*, natomiast dla pozostałych gatunków pałeczek *Enterobacterales* należy oznaczyć MIC leku zgodnie z zaleceniami producenta testu. Testy (krażki i paski gradientowe) stosowane do oznaczania 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).

Wynik oznaczania wrażliwości na fosfomycynę należy interpretować zgodnie z zaleceniami EUCAST. W tabelach wartości granicznych EUCAST wersja 14.0, 2024 zawarte są wartości graniczne fosfomycyny iv jedynie dla *E. coli*, natomiast w przypadku pozostałych gatunków pałeczek *Enterobacterales*, pałeczek niefermentujących *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. oraz ziarenkowców Gram-dodatnich *Staphylococcus* spp. i *Enterococcus* spp., EUCAST odradza oznaczanie wrażliwości i odsyła do dokumentu „EUCAST guidance document on use of fosfomycin i.v. breakpoints” (<https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments>). W dokumencie tym EUCAST wskazuje, że proponowane wartości graniczne odnoszą się do stosowania fosfomycyny iv w monoterapii i ze względu na niedostateczne dane kliniczne nie wyda zaleceń interpretacyjnych odnoszących się do zastosowania fosfomycyny iv w terapii skojarzonej. Biorąc pod uwagę, że w Polsce terapia skojarzona z użyciem fosfomycyny iv jest stosowana w leczeniu zakażeń wywoływanych przez wielolekooporne szczepy pałeczek Gram-ujemnych, głównie *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy, **Zespół Roboczy zaleca interpretowanie wyniku oznaczania wrażliwości na fosfomycynę iv w zależności od typu zakażenia i wyhodowanego gatunku bakterii z zastosowaniem następujących zasad:**

- *E. coli* izolowane z zakażeń dróg moczowych i zakażeń wychodzących z dróg moczowych, głównie niepowikłanych zakażeń dróg moczowych
 - Oznaczać lekowrażliwość (metoda dyfuzyjno-krażkowa, MIC), wynik interpretować zgodnie z wartościami granicznymi z aktualnych tabel EUCAST

- *E. coli* izolowane z zakażeń innych niż wychodzące z dróg moczowych oraz inne gatunki pałeczek *Enterobacterales* izolowane z zakażeń; drobnoustroj jest wielooporny i jest potrzeba zastosowania fosfomicyny iv w terapii
 - Oznaczać wartość MIC, wynik interpretować z zastosowaniem wartości ECOFF lub TECOFF, publikowanych na stronie internetowej EUCAST www.eucast.org w zakładce „MIC and zone distributions and ECOFFs” <https://mic.eucast.org/search/>
 - Jeśli uzyskany wynik $MIC \leq ECOFF$ lub $MIC \leq TECOFF$ to w raporcie z badania:
 - podać wartość MIC bez interpretacji
 - Dodać komentarz:
Możliwe jest zastosowanie fosfomicyny iv w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem rekomendowanych dawek i we wskazaniach zgodnie z CHPL.
- Drobnoustroje z rodzajów *Pseudomonas*, *Staphylococcus* i *Enterococcus*. izolowane z zakażeń, drobnoustroj jest wielooporny i jest potrzeba zastosowania fosfomicyny iv w terapii
 - Oznaczać wartość MIC, wynik interpretować z zastosowaniem wartości ECOFF lub TECOFF
 - Jeśli uzyskany wynik $MIC \leq ECOFF$ lub $MIC \leq TECOFF$ to w raporcie z badania:
 - podać wartość MIC bez interpretacji
 - Dodać komentarz:
Możliwe jest zastosowanie fosfomicyny iv w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem rekomendowanych dawek i we wskazaniach zgodnie z CHPL.

Poniżej w tabeli zawarte są wartości ECOFF i TECOFF opublikowane na stronie internetowej EUCAST w marcu 2024r.

Gatunek	ECOFF	TECOFF
Pałeczki Gram-ujemne		
<i>Escherichia coli</i>	4 mg/L	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	128 mg/L	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	(8) mg/L
<i>Serratia marcescens</i>		(32) mg/L
<i>Acinetobacter baumannii</i>		(512) mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	256 mg/L	
Ziarenkowce Gram-dodatnie		
<i>Enterococcus faecalis</i>	128 mg/L	
<i>Enterococcus faecium</i>		(128) mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i>	32mg/L	

14. 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 *Escherichia coli* 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.

- Oznaczenie wrażliwości na fosfomycynę (trometamol) wykonywane jest tak samo jak w przypadku oznaczania wrażliwości na fosfomycynę iv (patrz. zagadnienie 12 „Fosfomycyna iv (sodowa) w leczeniu zakażeń, str. 20). Zgodnie z zaleceniami EUCAST do oznaczania wrażliwości na fosfomycynę (trometamol) u *E. coli* może być stosowana metoda dyfuzyjno-krażkowa lub wymienione wcześniej metody oznaczania MIC

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

- Enterococcus faecalis*. wartości graniczne CLSI:

Antybiotyk	krażek µg	Metoda dyfuzyjno-krażkowa			Oznaczenie MIC		
		wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny	wrażliwy	wrażliwy zwiększona ekspozycja	oporny
Fosfomycyna	200	≥16	13-15	≤12	≤64	128	≥256

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

EUCAST wprowadził dla *Staphylococcus aureus* wartości graniczne wankomycyny: wrażliwy MIC ≤2 mg/L, oporny >2 mg/L, natomiast dla gronkowców koagulazo-ujemnych: wrażliwy MIC ≤4 mg/L, oporny >4 mg/L. Badania kliniczne wskazują, że istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, jeśli zakażenie jest wywoływane przez szczep gronkowca złocistego 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 MIC₅₀ i MIC₉₀ glikopeptydów w porównaniu z

obserwowanymi dla *S. aureus* i częściej spotykane są gronkowce koagulazo-ujemne z wartością MIC wankomycyny = 2 mg/L. W związku z tym **Zespół Roboczy zaleca:**

- Oznaczanie MIC wankomycyny i interpretację wyniku oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST, zarówno dla *S. aureus* jak i dla gronkowców koagulazo-ujemnych. 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 <https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/rekomendacje-diagnostyki-i-terapii-zakazen/> „Protokół postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono bakterię o etiologii *Staphylococcus aureus*”, opracowanymi przez zespół autorów: . Waleria Hryniewicz, Tomasz Ozorowski, Aleksander Deptuła.
- Opatrzanie 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).

16. Penicylina, ampicylina / amoksycylina dla *Streptococcus pneumoniae*

Penicylina oraz ampicylina / amoksycylina są penicylinami stosowanymi w terapii zakażeń o etiologii *Streptococcus pneumoniae*. Oznaczanie wrażliwości *S. pneumoniae* na penicylinę, ampicylinę / amoksycylinę oraz inne antybiotyki β-laktamowe należy wykonywać zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnych tabelach EUCAST (w 2024r. wersja 14.0, obowiązująca od 1 stycznia 2024 roku) z użyciem krążka z oksacyliną 1 µg lub oznaczając wartość MIC antybiotyku β-laktamowego planowanego do terapii. Zalecenia te zawarte są w tabelach EUCAST z wartościami granicznymi MIC i wielkości stref zahamowania wzrostu wokół krążków z antybiotykami oraz w schemacie blokowym na końcu rozdziału z wartościami granicznymi dla *S. pneumoniae*.

- Badanie przesiewowe z użyciem krążka z oksacyliną 1 µg pozwala:

- w przypadku wielkości strefy ≥ 20 mm wykluczyć oporność (i potwierdzić wrażliwość) na wszystkie antybiotyki β -laktamowe, dla których w tabelach EUCAST podano wartości graniczne;
 - w przypadku wielkości strefy < 20 mm stwierdzić oporność na penicylinę benzylową w przypadku izolatów z zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz fenoksymetylpenicylinę dla wszystkich rodzajów zakażeń;
 - w przypadku wielkości strefy 9-19 mm wykluczyć oporność (i potwierdzić wrażliwość) na ampicylinę, amoksycylinę i amoksycylinę-kwas klawulanowy, piperacylinę i piperacylinę-tazobaktem, cefepim, cefotaksym, ceftarolinę, ceftobiprol, ceftriakson, imipenem i meropenem dla wszystkich rodzajów zakażeń;
 - w przypadku wielkości strefy < 9 mm wskazać konieczność wykonania oznaczenia MIC leku planowanego do terapii.
- W przypadku oznaczania wrażliwości na amoksycylinę, gdy wielkość strefy wokół krążka z oksacyliną 1 μ g jest < 9 mm, należy oznaczyć wartość MIC amoksycyliny (wartości graniczne: wrażliwy MIC $\leq 0,5$ mg/L, oporny > 1 mg/L) lub wnioskować o wrażliwości na podstawie wielkości średnicy strefy zahamowania wzrostu wokół krążka z ampicyliną 2 μ g (wartości graniczne wrażliwy ≥ 22 , oporny < 19 mm).

W tabelach wartości granicznych EUCAST co roku publikowane są tabele zawierające wskazówki dawkowania leków, ze wskazaniem dawki standardowej, dawki wysokiej oraz dawkowania w sytuacjach szczególnych. Zgodnie z rekomendacjami EUCAST dawka standardowa leku jest to dawka, dla której istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego w przypadku zakażenia wywołanego przez drobnoustrój klasyfikowany jako „wrażliwy”, natomiast dawka wysoka odnosi się do leczenia zakażeń wywołanych przez izolaty klasyfikowane do kategorii „wrażliwy zwiększona ekspozycja”.

W rekomendacjach EUCAST dla *S. pneumoniae* i penicyliny benzylowej w kolumnie z rekomendacjami specjalnego dawkowania zawarte są wskazówki dawkowania penicyliny w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych oraz w zapaleniu płuc w zależności od wartości MIC penicyliny oznaczonej dla badanego szczepu wyhodowanego od pacjenta. **Zespół roboczy zaleca** stosowanie zawartych w tabelach EUCAST wskazówek terapeutycznych:

- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *S. pneumoniae*:
Przy dawkowaniu 2,4 g (4 mln.j.m) co 4 godz. iv izolaty o MIC $\leq 0,06$ mg/L są wrażliwe.
- Zapalenie płuc o etiologii *S. pneumoniae*: wartości graniczne odnoszą się do dawkowania:

- Przy dawkowaniu 1,2 g (2 mln.j.m) co 6 godz. iv izolaty o MIC $\leq 0,5$ mg/L są wrażliwe.
- Przy dawkowaniu 2,4 g (4 mln.j.m) co 6 godz. iv lub 1,2 (2 mln.j.m.) co 4 godz. iv izolaty o MIC ≤ 1 mg/L są wrażliwe.
- Przy dawkowaniu 2,4 g (4 mln.j.m) co 4 godz. iv izolaty o MIC ≤ 2 mg/L są wrażliwe.

W rekomendacjach EUCAST dla *S. 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) są następujące:

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

Zgodnie z rekomendacjami EUCAST dla *S. 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 amoksycyliny $\leq 0,5$ mg/L
- oporny MIC amoksycyliny >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 μ g strefa ≥ 20 mm lub
- wartość MIC penicyliny $\leq 0,06$ mg/L lub
- wartość MIC ampicyliny (wnioskowanie dla amoksycyliny iv) $\leq 0,5$ mg/L .

W zapaleniu płuc możliwe jest zastosowanie wysokich dawek leku, co biorąc pod uwagę farmakokinetykę i farmakodynamikę leku pozwala na zakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” izolatów *S. pneumoniae* o wartościach MIC ampicyliny do 1 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 ≤ 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 ≤ 1 mg/L oraz wartości MIC penicyliny ≤ 2 mg/L.

- Wynik badania bakteriologicznego dla izolatu *S. pneumoniae* z zapalenia płuc należy opatrzyć komentarzem wskazującym jaka dawka leku powinna być zastosowana, aby zakwalifikować szczep do kategorii „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	W zapaleniu płuc szczep wrażliwy przy dawkowaniu penicyliny benzylowej 2,4 g co 4 godz. iv (4 mln j.m. co 4 godz. iv) lub dawkowaniu ampicyliny 2 g co 6 godz. iv
Amoksycylina	MIC=1 mg/L	W zapaleniu płuc szczep wrażliwy przy dawkowaniu amoksycyliny 1 g co 8 godz. po
Ampicylina	MIC=1 mg/L	W zapaleniu płuc szczep wrażliwy przy dawkowaniu ampicyliny 2 g co 6 godz. iv

Uwaga!

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. W maju 2020 roku zostały opublikowane informacje bioMerieux potwierdzające, że w badaniu przeprowadzonym przez firmę również stwierdzono w 90% zaniżone o jedno rozcieńczenie wartości MIC penicyliny w przypadku oznaczania wrażliwości z użyciem paska ETEST® penicylina 32 w stosunku do wartości uzyskiwanych metodą mikrorozcieńczeń w bulionie. Laboratorium referencyjne EUCAST w 2022 r. prowadziło kolejne badanie pasków z gradientem stężeń penicyliny, ale wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Zespół zaleca, aby w każdym przypadku uzyskania wartości MIC penicyliny w zakresie 0,5 – 2 mg/L potwierdzić wartości MIC z użyciem metody rozcieńczeń penicyliny w bulionie.

17. 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 400 mg co 24 godz.

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.

18. Raportowanie mechanizmu oporności MLS_B (oporność na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B) u ziarenkowców Gram-dodatnich

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

W celu uniknięcia błędnej interpretacji wyniku oznaczania wrażliwości na makrolidy, 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_B, **Zespół Roboczy zaleca:**

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

Zalecany zapis wyniku:

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

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

Zalecany zapis wyniku:

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

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

Streptococcus spp. z grupy *viridans*, podobnie jak *Enterococcus* spp., wykazują naturalną oporność niskiego stopnia na aminoglikozydy (MIC 4-64 mg/L), która powoduje, że antybiotyki te w monoterapii są nieskuteczne w leczeniu zakażeń wywoływanych przez paciorkowce grupy *viridans*. W przypadku ciężkich zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus* spp. grupy *viridans*, możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej: aminoglikozydów z penicylinami lub aminoglikozydów z glikopeptydami pod warunkiem, że izolaty nie wykazują nabytej oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy i są wrażliwe na penicyliny lub glikopeptydy. U *Streptococcus* spp. z grupy *viridans* obserwowano jak dotąd powszechną wrażliwość na glikopeptydy, natomiast notowano izolaty niewrażliwe na penicyliny w wyniku zmian w białkach PBP. Aminoglikozydem z wyboru w terapii skojarzonej zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus* spp. grupa *viridans* jest gentamycyna

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 gentamycynę HLGR

Izolaty o fenotypie HLGR są odporne na gentamycynę, kanamycynę, amikacynę, netylmycynę i tobramycynę.

Możliwe jest jednoczesne występowanie fenotypów 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 wrażliwości na gentamycynę pozwala na wykrycie nabytej oporności wysokiego stopnia na wszystkie aminoglikozydy, z wyjątkiem streptomycyny. Szczepy o wartościach MIC gentamycyny ≤ 128 mg/L są uważane za szczepy o naturalnej oporności niskiego stopnia na gentamycynę, amikacynę, netylmycynę i tobramycynę. W przypadku konieczności zastosowania w terapii streptomycyny należy oznaczyć MIC tego antybiotyku. Szczepy o wartościach MIC streptomycyny ≤ 512 mg/L są uważane za szczepy o naturalnej oporności niskiego stopnia na streptomycynę (zalecenia SFM, Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii).

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

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

21. Oznaczenia wrażliwości na aminopenicyliny u *Enterococcus* spp.

W zaleceniach EUCAST od 2020 roku zawarta została informacja, że wartości graniczne aminopenicylin dla *Enterococcus* spp. ustalono dla terapii formą dożylną, a wartości graniczne dla formy doustnej istotne są jedynie w przypadku zakażeń układu moczowego. U *Enterococcus* spp. wrażliwość na ampicylinę oznacza więc możliwość zastosowania amoksycyliny w formie doustnej w leczeniu ZUM. W pozostałych typach zakażeń wrażliwość na ampicylinę oznacza wrażliwość w przypadku zastosowania formy dożylnej leku ampicyliny iv lub amoksycyliny iv (lek niedostępny w Polsce). Warto pamiętać, że obecnie szczepy *Enterococcus faecalis* są z reguły wrażliwe na

aminopenicyliny (izolaty odporne hodowane są sporadycznie), natomiast szczepy *Enterococcus faecium* są z reguły odporne na aminopenicyliny, ze względu na rozprzestrzenienie się opornych klonów szpitalnych. **Zespół Roboczy zaleca:**

- W przypadku zakażeń innych niż zakażenie dróg moczowych w raporcie z wynikiem badania mikrobiologicznego podać wynik dla ampicyliny iv lub w przypadku szczepów wrażliwych o dodać komentarz: „Wrażliwy dla formy dożylniej aminopenicylin.”
- W przypadku zakażeń dróg moczowych w raporcie z wynikiem badania mikrobiologicznego podać wynik dla ampicyliny iv oraz amoksycyliny lub w przypadku szczepów wrażliwych dodać komentarz: „Wrażliwy dla formy doustnej i dożylniej aminopenicylin”

22. Fluorochinolony dla *Enterococcus* spp.

EUCAST zaproponował wartości graniczne fluorochinolonów: ciprofloksacyny i lewofloksacyny dla *Enterococcus* spp. izolowanych z niepowikłanych zakażeń układu moczowego. EUCAST nie zaproponował natomiast wartości granicznych dla żadnego z fluorochinolonów do zakażeń uogólnionych wywoływanych przez *Enterococcus* spp., ponieważ oporność enterokoków na fluorochinolony jest powszechna i bardzo szybko narasta. W tabelach wartości granicznych EUCAST wersja 11.0 obowiązujących od 1 stycznia 2021 roku, a także w tabelach wydanych w kolejnych latach, brak jest klinicznych wartości granicznych dla moksifloksacyny, ale pojawiła się informacja o możliwości stosowaniu moksifloksacyny doustnie w terapii sekwencyjnej po terapii dożylniej w przypadkach *endocarditis* wywołanym przez *Enterococcus* spp., pod warunkiem, że zakażenie zostało wywołane przez szczep dziki, bez nabytych mechanizmów oporności.

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. W przypadku stosowania moksifloksacyny w leczeniu sekwencyjnym *endocarditis* należy wykonać badanie przesiewowe z zastosowaniem krążka z norfloksacyną 10 µg lub oznaczyć MIC moksifloksacyny.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami EUCAST (w 2024 r. jest to wersja 14.0, obowiązującymi od 1 stycznia 2024 roku), należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyk	krążek µg	Metoda dyfuzyjno-krążkowa			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					
Moksifloksacyna	-	Brak mechanizmu oporności na fluorochinolony wnioskowany z wrażliwości na norfloksacynę w badaniu przesiewowym			Szczep dziki charakteryzuje się epidemiologiczną wartością graniczną ECOFF = 1 mg/L		
Norfloksacyna (badanie przesiewowe)	10	≥12	-	<12	NA	NA	NA

UWAGA!

Norfloksacyna jest lekiem wskaźnikowym używanym jedynie do oznaczania wrażliwości *Enterococcus* spp. na ciprofloksacynę, lewofloksacynę i moksifloksacynę 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, lewofloksacynę i moksifloksacynę. Izolaty odporne w badaniu przesiewowym należy badać z użyciem fluorochinolonu planowanego do terapii.

W przypadku umieszczania na wyniku badania mikrobiologicznego informacji o możliwości zastosowania w terapii moksifloksacyny doustnie, należy umieścić komentarz: „Moksifloksacyna - szczep dziki, bez mechanizmów oporności na fluorochinolony”.

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.**

23. Trimetoprim i trimetoprim/sulfametoksazol dla *Enterococcus* spp.

Aktywność trimetoprimu oraz trimetoprimu/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 ≥ 21 mm dla trimetoprimu i ≥ 23 mm dla trimetoprim/sulfametoksazolu) na wyniku badania mikrobiologicznego można podać interpretację „wrażliwy”.

24. 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*. 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 *Haemophilus 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 roksytromycyny (lek niedostępny w Polsce).

25. 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 kliniczne wartości graniczne innych antybiotyków dla *S. maltophilia*. W 2022 r. w tabelach EUCAST dodano cefiderokol jako możliwą do zastosowania opcje terapeutyczną, w przypadku gdy w oznaczeniu wrażliwości z

użyciem krążka z cefiderokol 30 µg wielkość strefy wynosi ≤ 20 mm, co odpowiada wartości granicznej FK/FD dla szczepów wrażliwych ≤ 2 mg/L.

Zespół Roboczy zaleca oznaczanie wrażliwości *S. maltophilia* dodatkowo na: ceftazydym, lewofloksacynę, minocyklinę (lek niedostępny w Polsce) i chloramfenikol (zaleca się oznaczanie MIC). Interpretacja oznaczania wrażliwości zgodnie z rekomendacjami EUCAST z zastosowaniem wartości granicznych MIC niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów (preferowane) lub zgodnie z aktualnymi wartościami granicznymi CLSI dla metody dyfuzyjno-krążkowej i oznaczania MIC (w przypadku stosowania interpretacji wg CLSI dodać komentarz „Interpretacja wg CLSI”). Należy stosować wartości graniczne zawarte w tabeli poniżej.:

Antybiotyk	Metoda dyfuzyjno-krążkowa strefa (mm)			Wartość graniczna MIC (mg/L)		
	Rekomendacje CLSI			Rekomendacje		
	krążek	wrażliwy \geq	oporny \leq	wrażliwy \leq	oporny $>$	
Ceftazydym	-	-	-	4 (8)	4 (16)	EUCAST (CLSI)
Lewofloksacyna	5	17	13	0,5 (2)	0,5 (4)	EUCAST (CLSI)
Minocyklina	30	26	20	- (1)	- (2)	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. 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 2022 r. w tabelach EUCAST dodano cefiderokol jako możliwą do zastosowania opcję terapeutyczną, w przypadku gdy w oznaczeniu wrażliwości z użyciem krążka z cefiderokol 30 µg wielkość strefy wynosi ≤ 17 mm, co odpowiada wartości granicznej FK/FD dla szczepów wrażliwych ≤ 2 mg/L. 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, doksyceklinę, tigeceklinę, tetracyklinę (dla izolatów z moczu) i minocyklinę (lek niedostępny w Polsce).

Interpretacja oznaczania wrażliwości zgodnie z rekomendacjami EUCAST z zastosowaniem wartości granicznych MIC niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów (preferowane) lub zgodnie z aktualnymi wartościami granicznymi CLSI dla metody dyfuzyjno-krążkowej i oznaczania MIC (w przypadku stosowania interpretacji wg CLSI dodać komentarz „Interpretacja wg CLSI”). Należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyk	Metoda dyfuzyjno-krążkowa strefa (mm)			Wartość graniczna MIC (mg/L)		
	Rekomendacje CLSI			Rekomendacje		
	krążek	wrażliwy \geq	oporny \leq	wrażliwy \leq	oporny $>$	
Ampicylina-sulbaktam	10/10	15	11	8 (8)	8 (16)	EUCAST (CLSI)
Piperacylina-tazobaktam	100/10	21	17	8 (16)	8 (64)	EUCAST (CLSI)
Ceftazydym	30	18	14	4 (8)	4 (16)	EUCAST (CLSI)
Cefepim	30	18	14	- (8)	- (16)	EUCAST (CLSI)
Cefotaksym	30	23	14	0,5 (8)	0,5 (32)	EUCAST (CLSI)
Ceftriakson	30	21	13	0,5 (8)	0,5 (32)	EUCAST (CLSI)
Minocyklina* ¹	30	16	12	(4)	(8)	EUCAST (CLSI)
Doksycyklina ¹	30	13	9	(4)	(8)	EUCAST (CLSI)
Tetracyklina (izolaty z moczu)	30	15	11	2 (4)	2 (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

¹ Wrażliwość wnioskowana na podstawie wyniku oznaczania wrażliwości na tetracyklinę

27. 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 (zaleca się oznaczenie MIC). Interpretacja oznaczania wrażliwości zgodnie z rekomendacjami EUCAST z zastosowaniem wartości

granicznych MIC niezwiązanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów (preferowane) lub zgodnie z aktualnymi wartościami granicznymi MIC zgodnie z rekomendacjami CLSI (w przypadku stosowania interpretacji wg CLSI dodać komentarz „Interpretacja wg CLSI”). W 2024r. w rekomendacjach CLSI zostały usunięte wartości graniczne dla metody dyfuzyjno-krażkowej i wskazano, że zawsze należy oznaczać wartość MIC. Należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyk	Wartość graniczna MIC (mg/L)		
	wrażliwy \leq	oporny $>$	Rekomendacje
Trimetoprim-sulfametoksazol	1 (2)	1 (2)	EUCAST (CLSI)
Ceftazydym	4 (8)	4 (16)	EUCAST (CLSI)
Meropenem	2 (4)	2 (8)	EUCAST (CLSI)
Minocyklina* ¹	- (4)	- (8)	EUCAST (CLSI)
Lewofloksacyna	0,5 (2)	0,5 (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.

* Lek nie jest dostępny w Polsce

¹ Wrażliwość wnioskowana na podstawie wyniku oznaczania wrażliwości na tetracyklinę, wrażliwy ≤ 2 mg/L, oporny > 2 mg/L

28. 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” lub „I” 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. . 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. Zwiększenie ekspozycji może zostać uzyskane poprzez modyfikację schematu dawkowania (wysoka dawka lub zmieniony sposób podawania leku) w celu zwiększenia stężenia leku w miejscu zakażenia lub w wyniku akumulacji leku 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 antybiotyki..”

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

29. Nowe wartości graniczne aminoglikozydów

W tabelach EUCAST z wartościami granicznymi wersja 10.0 obowiązującymi od 1 stycznia 2020 roku po raz pierwszy zostały opublikowane nowe wartości graniczne aminoglikozydów. Dla poszczególnych leków i grup drobnoustrojów zaproponowano osobne wartości graniczne dla ciężkich zakażeń układowych (np. zakażenia łożyska krwi, zakażenia ran itp.) 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 jest to jednocześnie epidemiologiczna wartość graniczna ECOFF, co oznacza że szczepy dzikie należące do danej grupy drobnoustrojów charakteryzują się wartościami MIC nie wyższymi niż podana wartość graniczna lub wielkościami strefy zahamowania wzrostu w metodzie dyfuzyjno-krażkowej nie mniejszymi 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. Zmiana klinicznych wartości granicznych aminoglikozydów powoduje, że w przypadku pałeczek *Enterobacterales* wynik oznaczania wrażliwości na aminoglikozydy należy raportować zgodnie z wynikiem otrzymanym w oznaczeniu lekowrażliwości, nie modyfikując go w oparciu o zalecenia ekspertów EUCAST wersja 2.0 i tłumaczenia tego dokumentu. Najnowsze zalecenia ekspertów EUCAST wersja 3.2 ze stycznia 2023 zawiera informację o wycofaniu wszystkich eksperckich zasad interpretacji wyniku oznaczania wrażliwości pałeczek *Enterobacterales* na aminoglikozydy („EUCAST Expert Rules v 3.2 on *Enterobacterales*, January 2023” strona internetowa EUCAST https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes)

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 zakażeniach układu moczowego. Zazwyczaj zalecane jest stosowanie wysokich dawek raz na dobę (co 24 godz.).

Zespół Roboczy zaleca:

- Wynik badania bakteriologicznego opatrzyć komentarzem:
„Najlepiej stosować w pojedynczej wysokiej dawce dobowej”
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	Najlepiej stosować w pojedynczej wysokiej dawce dobowej.

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	

UWAGA!:

W przypadku gdy oznaczenie wrażliwości odnosi się do miejscowego stosowania aminoglikozydów (np. w kroplach), do interpretacji wyniku należy stosować wartości graniczne EUCAST dla antybiotyków stosowanych miejscowo.

30. 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". Od 2020 roku w tabelach z wartościami granicznymi EUCAST takie przypadki oznaczono przyjmując ogólnie wartość graniczną wykraczającą poza skalę:

- wartości MIC: wrażliwy ≤ 0,001 mg/L
- wielkość strefy zahamowania wzrostu w metodzie dyfuzyjno-krążkowej: wrażliwy ≥ 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.

31. 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 antybiotyk-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 niebadane w podstawowym antybiogramie np. w przypadku pałeczek Gram-ujemnych o kolistynę czy nowe połączenie beta-laktamów z inhibitorami β -laktamaz.

W przypadku uzyskania wyniku oznaczania lekowrażliwości w zakresie ATU, Zespół Roboczy zaleca podjęcie jednego z działań zmniejszających ryzyko wydania nieprawidłowego wyniku. **Zalecany jest wybór jednego z następujących 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.

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.

Obszary niepewności technicznej w tabelach wartości granicznych EUCAST wersja 14.0, 2024 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	
	Cefiderocol	2 / 2	-	23 / 23	21-23	
	Ceftolozan-tazobaktam	2 / 2	-	22 / 22	19 – 21	
	Imipenem-relebaktam (z wyjątkiem <i>Morganellaceae</i>)	2/2	-	22/22	20-22	
	Meropenem-waborbaktam	8/8	-	20/20	15-19	
	Piperacylina–tazobaktam	8 / 16	16	20 / 20	19	Obniżyć kategorię wrażliwości lub wydać wynik z komentarzem pkt. C
Ciprofloksacyna (zakażenia inne niż ZOMR)	0,25 / 0,5	0,5	25 / 22	22 – 24		
<i>Pseudomonas spp.</i>	Piperacylina, Piperacylina–tazobaktam	0,001 / 16	-	50 / 18	18 – 19	Obniżyć kategorię wrażliwości lub wydać wynik z komentarzem pkt. C
	Cefiderocol (<i>P.aeruginosa</i>)	2 / 2	-	22 / 22	20-21	Oznaczyć MIC w celu potwierdzenia wyniku, wydać wynik z komentarzem pkt. C
	Ceftazydym–awibaktam (<i>P.aeruginosa</i>)	8 / 8	-	17 / 17	16 – 17	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Cefoksytyna – badanie przesiewowe	-	-	27 / 27	27	Raportować jako „oporny” lub wykonać PCR na obecność genu <i>mecA</i> lub <i>mecC</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ceftarolina (zapalenie płuc)	1 / 1	1	20 / 20	19 – 20	Wykonać oznaczenie MIC i metodą dyfuzyjno-krążkową, w przypadku rozbieżności raportować jako „oporny”
	Ceftarolina (zakażenia inne niż zapalenie płuc)	1 / 2	1	20 / 17	19 - 20	
	Ceftobiprol	2 / 2	2	17 / 17	16 – 17	
	Tedizolid	0,5 / 0,5	-	20 / 20	19	Oznaczyć MIC w celu potwierdzenia wyniku, wydać wynik z komentarzem pkt. C
<i>Haemophilus influenzae</i> (mutacje w białku PBP3)	Piperacylina–tazobaktam	0,25 / 0,25	-	27 / 27	26 – 28	Zastosować algorytm wykrywania oporności na antybiotyki β-laktamowe z użyciem krążka z penicyliną 1 jednostka 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.

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 <https://www.eucast.org/newsiandr> , w zakładce „New definitions of S, I and R” oraz prezentację ze strony internetowej KORLD <https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-eucast/> .

32. 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. Informacje jak postępować w przypadku braku wartości granicznych EUCAST oraz tabele z wartościami granicznymi niezwiązanymi z określonym gatunkiem drobnoustrojów zawarte są w dokumencie

„EUCAST guidance on When there are no breakpoints in breakpoint tables? 2024-02-29” ,
dostępnym w zakładce Guidance documents na stronie internetowej EUCAST
<https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments> oraz w tłumaczeniu na język polski na stronie
internetowej KORLD w zakładce: „Rekomendacje: Rekomendacje EUCAST”
<https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-eucast/> .

33. 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 ustalenia 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 do końca I kwartału.

Należy zawsze oznaczyć MIC leku i interpretować wynik zgodnie z zaproponowanymi wartościami granicznymi niezwiązanymi z określonym gatunkiem drobnoustrojów (patrz pkt. 32). Warto również porównać otrzymaną wartość MIC z dystrybucją wartości MIC dla szczepów dzikich danego gatunku lub mu pokrewnych, czyli szczepów bez nabytych drogą mutacji lub transferu mechanizmów oporności, dostępnych na stronie internetowej EUCAST www.eucast.org w zakładce „MIC- distribution” (https://www.eucast.org/mic_and_zone_distributions_and_ecoffs), aby sprawdzić, czy wyhodowany szczep nie wykazuje wartości MIC wskazującej na możliwość posiadania mechanizmu oporności na badany lek.

Jeśli wartość MIC jest równa lub niższa niż wartość graniczna FK/FD, Zespół zaleca podawanie w raporcie z badania wartości MIC bez interpretacji klinicznej (kategoria „wrażliwy”) i dopisanie do wyniku oznaczania lekowrażliwości komentarza:

- Lek powinien być skuteczny dla dawki antybiotyku (podać dawkowanie), ale konieczne jest monitorowanie skuteczności leczenia. Ze względu na brak wartości granicznych nie ma możliwości podania interpretacji klinicznej wartości MIC.

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

Dodatkowe informacje zawarte są w dokumencie EUCAST „When there are no breakpoints!” 2024-02-29 , dostępnym w zakładce Guidance documents na stronie internetowej EUCAST <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments> oraz w tłumaczeniu na język polski na stronie internetowej KORLD w zakładce: „Rekomendacje: Rekomendacje EUCAST” <https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-eucast/>

34. Szybkie oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z butelki z dodatnim posiewem krwi

W 2019 EUCAST opublikował po raz pierwszy szereg dokumentów omawiających zagadnienie szybkiego oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów bezpośrednio z butelki z dodatnim posiewem krwi (metoda RAST). Na stronie internetowej KORLD <https://korld.nil.gov.pl> w zakładce „Rekomendacje: Rekomendacje EUCAST” opublikowano kilka dokumentów EUCAST dotyczących tej tematyki w tłumaczeniu na język polski. Dokumenty metody RAST są na bieżąco uaktualniane przez EUCAST i publikowane na stronie internetowej EUCAST https://www.eucast.org/rapid_ast_in_bloodcultures .

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

Zespół Roboczy zaleca również, aby do czasu przeprowadzenia w laboratorium walidacji tej metody, 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-krażkowa, oznaczenie MIC). Ostateczny wynik

badania wydany w formie pisemnej lub elektronicznej powinien zawierać wiarygodne wyniki uzyskane w laboratorium.

35. 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 najczęściej informację, że wartości MIC zawiera się w zakresie poniżej lub powyżej określonego, zawartego w panelu stężenia antybiotyku i interpretację tego wyniku. W takich przypadkach **Zespół Roboczy** zaleca umieszczanie w sprawozdaniu z badania jedynie interpretacji wyniku oznaczania wrażliwości: „wrażliwy”, „wrażliwy zwiększona ekspozycja” lub „oporny”.

W niektórych przypadkach z automatów uzyskiwany jest wynik zawierający określoną wartość MIC i jej interpretację. W takich przypadkach **Zespół Roboczy** zaleca umieszczanie w sprawozdaniu z badania wartości MIC i jej interpretacji.

36. 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 (lub w komentarzu pod wynikiem) informację o obowiązującej dawniej nazwie gatunku np.:

Klebsiella aerogenes (dawniej *Enterobacter aerogenes*)

Clostridioides difficile (dawniej *Clostridium difficile*).

37. Wartości graniczne EUCAST dla drobnoustrojów izolowanych z zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR)

W tabelach z wartościami granicznymi EUCAST wersja 11.0 obowiązujących od 01.01.2021 po raz pierwszy zostały opublikowane osobne wartości graniczne i zalecenia interpretacji dla wielu antybiotyków i drobnoustrojów izolowanych w przypadkach zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR, *meningitis*). Takie wartości graniczne i zalecenia interpretacji zostały

zaproponowane przez EUCAST w tabelach z wartościami granicznymi EUCAST wersja 14.0 obowiązujących od 01.01.2024 dla następujących drobnoustrojów i antybiotyków:

- *Enterobacterales* - cefotaksym, ceftriakson, meropenem, ciprofloksacyna
- *Pseudomonas* spp. – meropenem
- *Acinetobacter* spp. – meropenem
- *Streptococcus* spp. grupy A, B, C I G - penicylina benzykowa
- *Streptococcus pneumoniae* – penicylina benzykowa, ampicylina, ; cefotaksym, ceftriakson, meropenem
- *Haemophilus influenzae* – ampicylina, , cefotaksym, ceftriakson, meropenem, ciprofloksacyna
- *Neisseria meningitidis* - ampicylina, chloramfenikol

W przypadku *Neisseria meningitidis* dla penicyliny benzykowej, cefotaksymu, ceftriaksonu i meropenemu EUCAST zaproponował jednolite wartości graniczne dla wszystkich rodzajów zakażeń.

Zespół Roboczy zaleca jak najszybsze uzupełnienie wartości granicznych w laboratoryjnych systemach informatycznych, aby raport z badania mikrobiologicznego zawierał odpowiednią interpretację wyniku oznaczania lekowrażliwości dla drobnoustrojów izolowanych w przypadkach ZOMR (*meningitis*).

38. Nowe dokumenty z zaleceniami ekspertów EUCAST

W latach 2019-2023 roku EUCAST opublikował w zakładce „Expert rules and expected phenotypes” https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes serię dokumentów zawierających tabele z zaleceniami ekspertów interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości dla poszczególnych grup drobnoustrojów, wersja 3.2 oraz tabele spodziewanych fenotypów wrażliwości („Expected Susceptible Phenotypes, version 1.1, March 2022) i oporności.(Expected Resistance Phenotypes, version 1.2, January 2023). Spis dotychczas opublikowanych dokumentów zawarto w piśmiennictwie, pozycje 9-20. Na stronie internetowej KORLD <https://korld.nil.gov.pl> planowane jest opublikowanie zbiorczego dokumentu „Eksperckie zasady interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów – zalecenia EUCAST 2019-2023” zawierającego tłumaczenie na język polski wszystkich opublikowanych do końca 2023r. tabel z zaleceniami ekspertów.

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

39. Uaktualnione tabele EUAST z dawkowaniem leków

Co roku EUCAST publikuje uaktualnione tabele zawierające informacje o dawkach leków. W tabelach publikowane są informacje o dawkach standardowej i wysokiej służących jako podstawa do zaproponowania wartości granicznych dla zakażeń układowych, kolumna z dawkowaniem leków w sytuacjach szczególnych (np. zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych) oraz 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. 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 <https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-eucast/> .

40. 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. W 2020 roku na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków <https://antybiotyki.edu.pl> została 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 (<https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/szpitalna-polityka-antybiotykowa/>) **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.

41. Informacja o dawkowaniu leków umieszczana na wynikach badań mikrobiologicznych

Wartości graniczne EUCAST są wprawdzie 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. Informacje o stosowanych dawkach leków w różnych typach zakażeń można znaleźć w charakterystykach produktu leczniczego oraz w rekomendacjach terapeutycznych wydawanych przez różne grona ekspertów.

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, 7, 10, 16, 40 tego opracowania oraz w tabelach EUCAST z dawkowaniem leków.

42. 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.
- amoksyliny/kwas klawulanowy
- w przypadku uczulenia na antybiotyki β -laktamowe: klindamycynę, wankomycynę, fluorochinolony, gentamycynę

Na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków <https://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. (<https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/rekomendacje-diagnostyki-i-terapii-zakazen/>)

43. Prezentowanie wyników lekowrażliwości bakterii

Jesienią 2020 roku na stronie internetowej KORLD <https://korld.nil.gov.pl> w zakładce „Rekomendacje: Rekomendacje KORLD” zostało opublikowane opracowanie „Zasady prezentowania wyników lekowrażliwości bakterii na leki przeciwdrobnoustrojowe – propozycje dla mikrobiologicznych laboratoriów diagnostycznych” pod redakcją Prof. dr hab. n. med. Katarzyny Dzierżanowskiej-Fangrat, Prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz i Dr n. med. Doroty Żabickiej (<https://korld.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-korld/>) Publikacja ta zawiera szereg wskazówek dotyczących doboru antybiotyków do oznaczania lekowrażliwości bakterii oraz prezentowania wyników w raportach badań mikrobiologicznych.

Zespół Roboczy zaleca zapoznanie się z tym dokumentem

44. 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. Na stronie internetowej EUCAST <https://www.eucast.org> w zakładce „AST of fungi” publikowane są również dokumenty omawiające metodykę oznaczania lekowrażliwości grzybów.

45. 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: „CLSI free resources” i kliknięciu w pojawiający się link <https://clsi.org/all-free-resources/> 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: „Clik here to use guest access” i w kolejnym oknie kliknąć na nazwę w celu otwarcia dokumentu.

Udostępnione zostały między innymi następujące dokumenty:

- Aktualna wersja dokumentu CLSI M100-ED34:2024 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd Edition;
- Aktualna wersja dokumentu CLSI M45-ED3:2016 Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria, 3rd Edition;
- Aktualna wersja dokumentu CLSI M27M44S-ED3:2022 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 3rd Edition;
- Aktualna wersja dokumentu CLSI VET01S ED6:2023 — Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals, 6th Edition;

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. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 14.0, valid from 2024-01-01. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
2. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Antifungal Agents Breakpoints tables for interpretation of MICs. Version 10.0, valid from 2020-02-04. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, moulds and dermatophytes using the EUCAST E.Def 7.3, E.Def 9.3 and E.Def 11.0 procedures Version 4.0, valid from 2023-08-14. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
4. EUCAST Frequently Asked Questions 14 June 2023. Strona internetowa EUCAST www.eucast.org
5. EUCAST RAST Frequently Asked Questions April 2022. Strona internetowa EUCAST 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”. July 2022 Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
7. EUCAST guidance on When there are no breakpoints in breakpoint tables? 2024-02-29. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
8. 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

9. EUCAST Expected Resistance Phenotypes Version 1.2 January 2023 Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
10. EUCAST Expected Susceptible Phenotypes Version 1.1 March 2022. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
11. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Campylobacter* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
12. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Corynebacterium* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
13. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Enterobacterales* January 2023. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
14. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Enterococcus* January 2023. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
15. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Haemophilus* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
16. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Moraxella* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
17. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Pneumococcus* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
18. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Salmonella* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
19. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Staphylococcus* February 2023. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
20. EUCAST Expert Rules Version 3.2 *Streptococcus* June 2019. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
21. EUCAST Guidance document on *Burkholderia cepacia* complex July 2013. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
22. EUCAST Guidance document on *Stenotrophomonas maltophilia* February 2012. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
23. EUCAST Guidance document “Oral cephalosporins and Enterobacterales breakpoints. Version 2, July 2020” Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
24. EUCAST Guidance document EUCAST Guidance document on use of fosfomicin i.v. breakpoints December 2023. Strona internetowa European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing www.eucast.org
25. Fosfomicin Article-31 referral – Assessment Report. Strona internetowa European Medicines Agency EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fosfomicin-containing-medicinal-products>
26. Fosfomicin-article-31-referral-annex-II – Scientific conclusion. internetowa European Medicines Agency EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fosfomicin-containing-medicinal-products#ema-inpage-item-all-documents_
27. 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
28. CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 34th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2024.
29. CLSI Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 3rd ed. CLSI supplement M60. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.

30. Dzierżanowska-Fangrat K., Hryniewicz W., Żabicka D. (red). Zasady prezentowania wyników lekowrażliwości bakterii na leki przeciwdrobnoustrojowe – propozycja dla mikrobiologicznych laboratoriów diagnostycznych. 2020. Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów <https://korld.nil.gov.pl>
31. Dzierżanowska-Fangrat K., Gniadkowski M., Hońdo Ł., Hryniewicz W., Literacka E., Mączyńska A., Ozorowski T., Papierowska-Kozdój W., Pawlik K., Wanke-Rytt M., Żabicka D., Żukowska A. „Pałeczki Enterobacterales wytwarzające karbapenemazy (CPE). Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń” Strona internetowa <https://antybiotyki.edu.pl>
32. Hryniewicz W., Kulig J., Ozorowski T., Kulig P., Wąchoł D. Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej. Warszawa 2012. Strona internetowa Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków <https://antybiotyki.edu.pl>
33. Hryniewicz W., Ozorowski T., Żukowska A. Szpitalna lista antybiotyków - 2020. Propozycja kierowana do szpitali. Warszawa 2020. Strona internetowa Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków <https://antybiotyki.edu.pl>
34. 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 <https://antybiotyki.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.: 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 <https://korld.nil.gov.pl>
36. 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 <https://korld.nil.gov.pl>
37. 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 <https://korld.nil.gov.pl>
38. 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.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów <https://korld.nil.gov.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 4.0. 1 maja 2020.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów <https://korld.nil.gov.pl>
40. Hryniewicz W., Żabicka D. „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST. Wersja 5.0. 15 grudnia 2021.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów <https://korld.nil.gov.pl>
41. Hryniewicz W., Żabicka D. „Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST. Wersja 6.0. 30 maja 2023.” Strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów <https://korld.nil.gov.pl>