

Iztok Štrumbelj, Helena Ribič, Mateja Pirš

Kratka pojasnila - uporaba evropskih smernic za antibiogram - EUCAST 2015

**Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila –
SKUOPZ, junij 2015**

Predgovor, uvodna pojasnila

Po sklepu Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila, SKUOPZ, so skoraj vsi slovenski medicinski mikrobiološki laboratoriji aprila 2014 prešli na evropske smernice za antibiogram, ki jih pripravlja **EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing**

Te smernice v Evropi močno prevladujejo, temeljijo na rezultatih raziskav farmakokinetike in farmakodinamike posameznega zdravila, mehanizmov odpornosti mikrobov, »*in vitro*« raziskav, kliničnih raziskav glede učinkovitosti in na izkušnjah z uspešnostjo zdravljenja okužb v klinični praksi.

V tem dokumentu predstavljamo praktično pomembna pojasnila za vsakdanjo rabo.

Gre za posodobitev kratkih pojasnil, ki smo jih objavili aprila 2014. EUCAST vsako leto objavi spremembe; v tem dokumentu so **posodobitve iz dokumenta EUCAST 2015 (1)**.

Številni dokumenti EUCAST so prosto dostopni na spletni strani EUCAST: <http://www.eucast.org/>

Ta dokument je prosto dostopen na spletni strani Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila, SKUOPZ: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/>

Predlagano citiranje:

Iztok Štrumbelj, Helena Ribič, Mateja Pirš. *Kratka pojasnila - uporaba evropskih smernic za antibiogram - EUCAST 2015*. Slovenska komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ), junij 2015. Verzija 1. Dosegljivo na: www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/

Kazalo

Predgovor, uvodna pojasnila 2

Kazalo 3

Splošni del 4

Izražanje rezultatov v izvidu 4

Opombe in odmerki antibiotikov, navedeni v izvidu 4

Več rezultatov za isti antibiotik za isti izolat in / ali omejitev veljavnosti rezultata na anatomsko mesto okužbe 5

Omejitev interpretacijskih kriterijev za antibiotik na eno ali nekaj bakterijskih vrst znotraj bakterijske skupine 5

Izolati, kjer je možnost razvoja odpornosti tako velika, da je na to potrebno v izvidu opozoriti 5

Na vrsto vezani in na vrsto nevezani PK/PD antibiogram 6

Na bakterijsko vrsto (skupino bakterij) vezani antibiogram 6

Na bakterijsko vrsto nevezani, PK/PD antibiogram 6

Nabori antibiotikov za vsakodnevno testiranje, izbor antibiotika za zdravljenje bolnika 6

Posebni del 7

Rod *Streptococcus* 7

Streptococcus pneumoniae 7

Betahemolitični streptokoki 10

Streptokoki skupine viridans 10

Rod *Enterococcus* 11

Rod *Staphylococcus* 11

Enterobacteriaceae 12

Rod *Pseudomonas* 13

Rod *Acinetobacter* 13

***Stenotrophomonas maltophilia* 13**

***Burkholderia cepacia* 14**

***Haemophilus influenzae* in *Haemophilus parainfluenzae* 14**

***Moraxella catarrhalis* 14**

***Campylobacter jejuni* in *Campylobacter coli* 14**

Reference 15

Splošni del

Izražanje rezultatov v izvidu

Rezultati antibiograma so izpisani v znanih tabelah izvida, predvsem s **kraticami S, I in R** in z **opombami**, ki vsebujejo na izolat in rezultat testiranja posameznega antibiotika vezane informacije. Poleg znanih kratic v izvidu uporabljamo še nekaj manj znanih kratic.

Pogosti rezultati v izvidu:

- **S** - občutljivost. Pričakujemo veliko verjetnost **uspešnega** zdravljenja.
- **R** - odpornost. Pričakujemo veliko verjetnost **neuspešnega** zdravljenja.
- **I** - intermediarnost. Pomeni, da je učinek zdravljenja **negotov**. Pomeni lahko dvoje: 1. da bo zdravljenje morda uspešno, če se zdravilo na mestu okužbe koncentrira ali če lahko uporabimo velik odmerek zdravila; 2. je vmesno območje, ki prepreči, da bi majhni tehnični dejavniki povzročili veliko neskladje v interpretaciji antibiograma.

Redki rezultati v izvidu:

- **LLR** – angl. *low level resistance* (nizka stopnja odpornosti).
- **HLR** - angl. *high level resistance* (visoka stopnja odpornosti).
- **VI** - »variabilna interpretacija« - rezultat pomeni različno občutljivost za različne antibiotike.
- **NI** - »ni interpretacije«; pomeni, da za kombinacijo **bakterija / antibiotik** ni interpretacije.

Več o redkih rezultatih je napisano v nadaljevanju:

- o **LLR in HLR** v besedilu o streptokokih skupine viridans in enterokokih
- o **VI** v besedilu o pnevmokokih.

Opomba: stavki v tem besedilu, izpisani v poševnem tisku, so besedila opomb, ki se praviloma izpišejo v izvidu.

Opombe in odmerki antibiotikov, navedeni v izvidu

Pri marsikaterem rezultatu je v izvidu navedena opomba. Opombe so integralni del rezultata in imajo različen pomen, npr. pojasnjujejo **prenosljivost** rezultata testiranega antibiotika na druge antibiotike, podajajo **razlage** ali **omejitve** in **opozorila**.

Primer prenosljivosti - *Eritromicin*: rezultat velja tudi za *azitromicin*, *klaritromicin* in *roksitromicin*.

Nekatere opombe navajajo **odmerke**, ob katerih rezultat velja. To so lahko kvalitativne opombe, na rezultat antibiotika se npr. veže opomba »Rezultat velja ob zdravljenju z velikimi odmerki«, lahko pa so kvantitativne, navedeni so določeni odmerki antibiotika. Posebej pogoste so te opombe pri PK/PD antibiogramu – več o tem je napisano na 6. strani. Za s številkami navedene odmerke velja:

- Odmerki zdravila v izvidu so posplošeni podatki, ki izhajajo iz številnih raziskav pri odraslih bolnikih.
- Ne veljajo za otroke, prav tako ne za vsakega posameznega bolnika, saj na farmakokinetiko pomembno vplivajo številni dejavniki kot so starost, telesna teža, delež maščobnega tkiva bolnika, absorpcija zdravila, hemodinamske motnje, delovanje ledvic in jeter, itd.

Pri večini rezultatov tovrstnih opomb ni, saj rezultati veljajo za običajne odmerke, ki veljajo v Evropi. EUCAST in evropska agencija za zdravila (EMA – European Medicines Agency) tesno sodelujeta, tako da so priporočeni odmerki antibiotikov v navodilih zdravila in interpretacija rezultatov v antibiogramu usklajeni; odmerki so v izvidih navedeni le v posebnih primerih.

Več rezultatov za isti antibiotik za isti izolat in / ali omejitev veljavnosti rezultata na anatomsko mesto okužbe

Pri omejitvah za določene vrste okužb ali za določen način aplikacije zdravila gre praviloma za anatomska mesta, kjer se antibiotik koncentrira (sečni mehur) ali nasprotno, kamor antibiotik slabo prodira (likvor); ali pa gre za velike razlike pri oralni ali parenteralni aplikaciji zdravila.

Posledično:

- **rezultat antibiotika je lahko omejen le na določeno vrsto okužbe.** Nitrofurantoin npr. testiramo le pri izolatih iz sečil in dodamo opombo, da rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil.
- **rezultat istega antibiotika je lahko različen glede na vrsto okužbe in / ali način aplikacije antibiotika.** Pri pnevmokoku je npr. za različne okužbe za penicilin lahko več različnih rezultatov za isti izolat.

V sistemu EUCAST je več primerov, ko je za isto antibiotično učinkovino več rezultatov za isti izolat. Potrebno je biti pozoren, rezultati istega antibiotika so lahko enaki ali različni, paziti moramo pri okrajšavi / imenu antibiotika in pri opombah, da uporabimo tisti rezultat, ki je primeren za vrsto / mesto okužbe pri bolniku in način aplikacije zdravila.

Primeri so navedeni v posebnem delu; najpogostejši v praksi je dvojni rezultat amoksicilina s klavulansko kislino in cefuroksima pri izolatih enterobakterij iz sečil, najbolj zapleteni so rezultati za penicilin pri pnevmokokih.

Omejitev interpretacijskih kriterijev za antibiotik na eno ali nekaj bakterijskih vrst znotraj bakterijske skupine

Učinkovito delovanje nekaterih antibiotikov je omejeno na določeno bakterijsko vrsto znotraj bakterijske skupine, za druge vrste pa ni dovolj podatkov za interpretacijo. V teh primerih mikrobiološki laboratorij z antibiotikom testira le vrste, kjer kriteriji so, za ostale bakterijske vrste rezultat antibiotika ni izpisan, ali pa je izpisan rezultat »NI« - ni interpretacije.

Primer: pri glede koagulaze negativnih stafilokokih je rezultat za penicilin «NI», ker za te vrste ni interpretacije, pri vrsti *Staphylococcus aureus* pa izdamo rezultat S ali R, ker pri tej vrsti kriteriji za interpretacijo obstajajo.

Izolati, kjer je možnost razvoja odpornosti tako velika, da je na to potrebno v izvidu opozoriti

Vedno obstaja majhna možnost, da med zdravljenjem pride do mutacij in bakterija postane odporna – tako nastane pridobljena odpornost. V nekaterih primerih pa je možnost razvoja odpornosti večja kot običajno in laboratorij mora na to opozoriti.

Gen za odpornost je namreč včasih že prisoten (kar vemo na osnovi naravnih mikrobioloških zakonitosti ali mikrobioloških testov), a se v času testiranja ne izraža – v teh primerih je verjetnost razvoja odpornosti mnogo večja. V posebnem delu je opisana t.i. inducibilna odpornost proti klindamicinu (iMLSb; pridobljena odpornost) pri streptokokih in stafilokokih in naravna prisotnost betalaktamaz AmpC pri nekaterih vrstah enterobakterij.

Na vrsto vezani in na vrsto nevezani PK/PD antibiogram

Na bakterijsko vrsto (skupino bakterij) vezani antibiogram

Pri pogostih bakterijskih vrstah so znani **številni mikrobiološki in klinični podatki**. Zanje ima EUCAST posebne, na bakterijsko skupino ali »**na bakterijsko vrsto vezane antibiogramne**«. Za te bakterije lahko na spletni strani EUCAST pogledamo, kateri antibiotiki so primerni za testiranje (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints).

Obstajajo tri možnosti:

1. V tabeli EUCAST so navede mejne vrednosti za minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), pogosto tudi zaviralne cone za disk difuzijsko metodo. Antibiotik **lahko testiramo in rezultat interpretiramo kot S, I ali R**, po potrebi z ustreznimi opombami.
2. Antibiotik za vrsto ni uporaben (naravna - intrinzična odpornost); antibiotik v tabeli bakterije ima **oznako minus: » - «**. To pomeni, da antibiotik v koncentracijah, ki jih v tkivih dosežemo s kliničnimi odmerki, na bakterijo ne deluje. Testiranje ni potrebno; lahko sporočimo rezultat R brez testiranja.
3. Za določene kombinacije bakterija-antibiotik zaenkrat ni dovolj podatkov o klinični učinkovitosti ali ustreznosti metod. V tabelah ima tak antibiotik oznako **IE** (angl. *insufficient evidence*; nezadostni dokazi); včasih je ta status možno razbrati iz drugih dokumentov EUCAST-a (ref. 2,3). Interpretacijskih kriterijev po EUCAST-u za te primere ni.
Teh antibiotikov ne testiramo, kadar so na voljo drugi antibiotiki z dokazano učinkovitostjo. Če gre za večkratno odporne bakterije, po dogovoru s klinikom lahko določimo MIK takega antibiotika, vendar vrednosti **ne moremo in ne smemo interpretirati**. Namesto rezultata S, I ali R je v takem primeru v izvidu lahko naveden rezultat **NI** - ni interpretacije.

Na bakterijsko vrsto nevezani, PK/PD antibiogram

Na vrsto nevezani, PK/PD antibiogram imenujemo antibiogram pri vrstah, pri katerih ni na bakterijsko vrsto ali skupino bakterij vezanih specifičnih smernic za interpretacijo.

Tu ni dovolj zanesljivih mikrobioloških in kliničnih podatkov, antibiogram temelji izključno na farmakokinetičnih (**PK**) in farmakodinamičnih (**PD**) podatkih o testiranih antibiotikih. Za te vrste je na voljo poseben »splošen« antibiogram, ki ni vezan na bakterijsko vrsto, zato je imenovan »na vrsto nevezani antibiogram«. **Tega antibiograma ne smemo uporabiti pri bakterijah, ki imajo antibiogram, vezan na bakterijsko vrsto.**

Pri teh vrstah bakterij določimo MIK in rezultat interpretiramo po tabelah za PK/PD antibiogram; rezultat v izvidu je kategorija S, I ali R; pri večini antibiotikov je za PK/PD antibiogram v opombi naveden odmerek antibiotika, pri katerem rezultat PK/PD antibiograma velja.

Nabor možnih antibiotikov za PK/PD antibiogram ni majhen, a med njimi na primer ni vankomicina.

Nabori antibiotikov za vsakodnevno testiranje, izbor antibiotika za zdravljenje bolnika

- Med možnimi antibiotiki za testiranje občutljivosti različnih bakterij za vsakodnevno delo izberemo smiselni **nabor antibiotikov, primeren za zdravljenje v različnih okoliščinah** (glede na okužbo, značilnosti bolnika, istočasne druge izolate pri bolniku).
- **Le zdravnik, ki bolnika zdravi, lahko za zdravljenje posameznega bolnika izbere okoliščinam primeren antibiotik.**

Posebni del

Rod *Streptococcus*

Pri bakterijah iz rodu *Streptococcus* posebej obravnavamo *Streptococcus pneumoniae*, betahemolitične streptokoke (BHS) in streptokoke skupine viridans.

Za vse streptokoke, razen za streptokoke skupine viridans, kjer eritromicin ni učinkovit, velja: *Eritromicin: rezultat velja tudi za azitromicin, klaritromicin in roksitromicin.*

Poseben mehanizem odpornosti, ki se lahko pojavlja pri vseh streptokokih je t.i. **inducibilna odpornost proti klindamicinu**, izolat z njo lahko označimo z značilnostjo »iMLSB«. Tovrstno pridobljeno odpornost ugotovimo s posebnim laboratorijskim testom. Za kaj gre? Izolat s to značilnostjo že ima gen za odpornost, ki pa se ne izraža. Če se gen zaradi mutacije začne izražati, sev postane proti klindamicinu odporen.

Pri izolatih streptokokov z iMLSB je v času testiranja izolat za klindamicin in vitro občutljiv, a med zdravljenjem lahko postane proti njemu odporen. EUCAST zahteva, da **pri streptokokih z iMLSB odpornostjo »in vitro« rezultat klindamicina S že v laboratoriju spremenimo v R in dodamo opombo.** Izvid izgleda takole (primer):

- Izolat: ***Streptococcus pyogenes* - iMLSB**
- Rezultat klindamicina: **R** (odpornost)
- Pod imenom izolata z iMLSB izpišemo opombo: *»Pri izolatu smo ugotovili inducibilno odpornost proti klindamicinu - kljub temu je klindamicin mogoče uporabiti za krajše zdravljenje blagih okužb kože in podkožja, saj je v tem primeru zelo majhna možnost razvoja polne odpornosti med zdravljenjem.«*

Streptococcus pneumoniae

Pnevmokok je posebnost, ker ima izolat lahko več različnih rezultatov za penicilin za različne okoliščine.

Antibiotiki, primerni za meningitis, so navedeni v kliničnih virih; pri izolatih iz likvorja takoj določimo MIK za benzilpenicilin (**penicilin G je edini penicilin, katerega rezultati veljajo pri meningitisu**) in cefalosporin 3. generacije (**cefotaksim, ceftriakson**), po potrebi tudi za meropenem (**edini karbapenem, ki se lahko uporablja pri meningitisu**).

Če je izolat popolnoma občutljiv za penicilin, rezultat občutljivost velja za vse okoliščine. Izolat je občutljiv za **ustrezno farmacevtsko obliko in ustrezen odmerek penicilina pri vseh vrstah okužb** (npr. i.v. penicilin pri meningitisu, i.v. penicilin ali oralni penicilin pri ostalih okužbah).

Če ni popolne občutljivosti, za penicilin veljajo tri različne interpretacije, odvisno od okužbe in načina aplikacije. Če v laboratoriju vemo za diagnozo, pri meningitisu izpišemo samo rezultate za meningitis. Drugače so vsi trije rezultati izpisani v izvidu, **paziti je potrebno na oznake antibiotikov, legendo in opombe:**

- **Rezultat za meningitis** (samoumevno: velja le za i.v. penicilin)
- **Rezultat za oralni penicilin** (samoumevno: ne velja za meningitis)
- **Rezultat za okužbe, ki niso meningitis in jih zdravimo z i.v. penicilinom.**

Pri neinvazivnih izolatih pnevmokokov rezultat za **več betalaktamskih antibiotikov** temelji na interpretaciji rezultata disk-difuzije s **presejalnim diskom** (disk vsebuje oksacilin, OX-1P).

Rezultat diska OX-1P	Velikost cone OX-1P	Interpretacija rezultata, opomba v izvidu
S	≥ 20 mm	Rezultat S pomeni <u>popolno občutljivost za penicilin</u> . Opomba v izvidu: <i>Izolat je občutljiv tudi za ampicilin, amoksisilin in piperacilin (brez ali z inhibitorji betalaktamaz), cefepim, cefotaksim, cefpodoksim, ceftarolin, ceftriakson, cefuroksim in karbapeneme.</i>
VI*	< 20 mm in ≥ 8 mm	Rezultat VI pomeni <u>variabilna interpretacija</u> , interpretacija je različna za različne betalaktame; razlago v izvidu podaja naslednja opomba: <i>Če ne gre za meningitis, velja: izolat je odporen proti oralnemu fenoksimetilpenicilinu ter občutljiv za ampicilin, amoksisilin in piperacilin (z ali brez inhibitorjev betalaktamaz), cefepim, cefotaksim, ceftarolin in ceftriakson.</i>
/	6 ali 7 mm	Potrebno je določiti MIK za posamezne betalaktamske antibiotike.

* rezultat VI za meningitis pomeni, da je sev proti penicilinu odporen.

POMEMBNO ZA PRAKSO: Oba rezultata, S rezultat in VI rezultat diska OX-1P pomenita, da je, če ne gre za meningitis, izolat občutljiv za **amoksisilin**, pogosto oralno zdravilo za pnevmokokne okužbe dihal.

MIK za penicilin takoj določimo pri vseh izolatih iz krvi in likvorja (invazivne okužbe), pri drugih izolatih pa, če je zaviralna cona presejalnega diska manjša od 20 mm. Rezultate interpretiramo na tri načine.

1. Interpretacija rezultatov za i.v. penicilin pri meningitisu:

MIK (mg/L) PLM*	Rezultat PLM*	Opomba v izvidu
0,06 ≤	S	Opomba: <i>izolat je občutljiv tudi za cefotaksim, ceftriakson in meropenem.</i> (opomba našteva le antibiotike, ki so primerni za zdravljenje meningitisa)
> 0,06	R	/

*PLM – parenteralni i.v. penicilin, rezultat za meningitis.

2. Interpretacija rezultatov za oralni penicilin:

Kriteriji so za oralni penicilin enaki kot pri meningitisu, a rezultat velja za nemeningitis.

3. Interpretacija rezultatov za penicilin pri nemeningitisu in i.v. uporabi penicilina:

Poleg S in R rezultata je pri tej interpretaciji možno tudi intermediarno območje.

Rezultat intermediarne občutljivosti v primeru pljučnice interpretiramo po tabeli na naslednji strani.

POSEBNOST PRI UPORABI INTERMEDIARNEGA REZULTATA ZA i.v. PENICILIN PRI PLJUČNICI

- kadar je rezultat v tabeli izvida za i.v. penicilin za nemeningealne okužbe intermediarnost, I - to pri pljučnici interpretiramo kot **občutljivost, če uporabimo dovolj velik odmerek i.v. penicilina**. EUCAST to interpretacijo podaja le za pljučnico, za druge nemeningealne okužbe ni podatkov.
- potrebni odmerek je odvisen od MIK; ob katerem odmerku z opombo intermediarni rezultat interpretiramo rezultat kot občutljivost, je razvidno iz tabele spodaj. V izvidu se izpiše ustrezna opomba. Glej primer spodaj.

MIK (mg/L) PGLp*	Rezultat PGLp*	Opomba v izvidu
≤ 0,06	S	<i>izolat je občutljiv tudi za oralni penicilin in za ampicilin, amoksicilin in piperacilin (brez ali z inhibitorji betalaktamaz), cefepim, cefotaksim, cefpodoksim, ceftarolin, ceftriakson, cefuroksim in karbapeneme.</i>
>0,06 in ≤0,5	I	<i>pljučnica: izolat je občutljiv za penicilin pri odmerku i.v. benzilpenicilina 2 milijona IE x 4.</i>
>0,5 in ≤1	I	<i>pljučnica: izolat je občutljiv za penicilin pri odmerku i.v. benzilpenicilina 4 milijone IE x 4 ali 2 milijona IE x 6.</i>
>1 in ≤2	I	<i>pljučnica: izolat je občutljiv za penicilin pri odmerku i.v. benzilpenicilina 4 milijone IE x 6.</i>
>2	R	/

* parenteralni i.v. penicilin G (benzilpenicilin), velja za nemeningitis.

Primer izvida za izolat *S. pneumoniae* (MIK penicilina je 1,0 mg/L):

- Rezultat za OX-1P (penicilin, pnevmokok): **VI**.
Opomba v izvidu: *Če ne gre za meningitis, velja: izolat je odporen proti oralnemu fenksimetilpenicilinu ter občutljiv za ampicilin, amoksicilin in piperacilin (z ali brez inhibitorjev betalaktamaz), cefepim, cefotaksim, ceftarolin in ceftriakson. Za meningitis glej interpretacijo minimalnih inhibitornih koncentracij.*
- Rezultat za penicilin pri meningitisu: **R**.
- Rezultat za oralni penicilin: **R**.
- Rezultat v tabeli za okužbo, ki ni meningitis, za zdravljenje z i.v. penicilinom: **I**.
Opomba v izvidu: *Pljučnica: izolat je občutljiv za penicilin pri odmerku i.v. benzilpenicilina 4 milijone IE x 4 ali 2 milijona IE x 6.*

Več rezultatov za isti antibiotik pri pnevmokokih je še pri določitvi MIK za **meropenem** (posebej za meningitis, posebej za druge okužbe) in **cefuroksim** (posebej za oralni, posebej za parenteralni cefuroksim); teh dveh antibiotikov običajno ne testiramo.

Betahemolitični streptokoki

Opomba pri penicilinu je pri vrsti *S. agalactiae* drugačna kot pri drugih betahemolitičnih streptokokih. *S. agalactiae* je namreč občutljiv za **parenteralni penicilin, zdravljenje z oralnim fenoksimetilpenicilinom ali protistafilokoknimi penicilini pri tej bakteriji ni primerno.**

Antibiotik v antibiogramu	Betahemolitični streptokoki	Napoved občutljivosti/odpornosti in opombe
PENICILIN	Skupina A - <i>S. pyogenes</i> – in skupini C in G	Izolat, občutljiv za penicilin, je občutljiv za vse peniciline, cefalosporine (razen za cefiksim in ceftazidim) in karbapeneme.
	Skupina B - <i>S. agalactiae</i>	Izolat, občutljiv za penicilin, je občutljiv za vse peniciline (razen za protistafilokokne peniciline in oralni fenoksimetilpenicilin), za cefalosporine (razen za cefiksim in ceftazidim) in karbapeneme.

Streptokoki skupine viridans

Uvodoma navajamo pojasnila za uporabo **LLR in HLR rezultata** pri **streptokokih skupine viridans in enterokokih**. Navadno gre za **gentamicin**, proti kateremu imajo te bakterije **naravno nizko stopnjo odpornosti (LLR)**, zato gentamicin sam ni uporabno zdravilo za zdravljenje okužb z navedenimi bakterijami.

Pri resnih okužbah klinični zdravnik lahko oceni, da je za zdravljenje potreben sinergistični učinek dveh antibiotikov – betalaktama ali glikopeptida z gentamicinom.

- **Sinergizem je ohranjen, če je prisotna le naravna (intrinzična) LLR.**
- **Sinergizma ni, če je prisotna pridobljena visoka stopnja odpornosti (HLR).** Uporaba gentamicina v tem primeru lahko škodi, saj ne koristi, lahko pa povzroči stranske učinke.

V izvidu izolat dobi ustrezno opombo.

Bakterija	Gentamicin, rezultat LLR ali HLR	Opomba v izvidu
Streptokoki skupine viridans	LLR (naravna odpornost)	Izolat ima intrinzično nizko stopnjo odpornosti proti gentamicinu - pričakovati je sinergijo s penicilini in glikopeptidi, če je izolat zanje občutljiv.
	HLR (pridobljena odpornost)	Izolat ima visoko stopnjo odpornosti proti gentamicinu - ni sinergije s penicilini ali glikopeptidi.

Pri invazivnih izolatih streptokokov skupine viridans, kjer obstaja možnost endokarditisa, vedno:

- določimo MIK penicilina, saj smernice za zdravljenje endokarditisa ne temeljijo le na kategoriji občutljivosti, temveč tudi na MIK penicilina.
- določimo, ali ima izolat za gentamicin LLR ali HLR, če bi zdravnik želel uporabiti gentamicin za doseganje sinergističnega učinka z betalaktami ali vankomicinom.

Rod *Enterococcus*

Pri invazivnih izolatih določamo tudi LLR / HLR za gentamicin. Velja enaka interpretacija kot pri viridans streptokokih.

Bakterija	Gentamicin, rezultat LLR ali HLR	Opomba v izvidu
Enterokoki	LLR (naravna odpornost)	Izolat ima intrinzično nizko stopnjo odpornosti proti gentamicinu - pričakovati je sinergijo s penicilini in glikopeptidi, če je izolat zanje občutljiv.
	HLR (pridobljena odpornost)	Izolat ima visoko stopnjo odpornosti proti gentamicinu - ni sinergije s penicilini ali glikopeptidi.

Za okužbe sečil velja:

Nitrofurantoin	<ul style="list-style-type: none"> • rezultati veljajo le za nezapletene okužbe sečil in le za <i>Enterococcus faecalis</i> • pri drugih enterokoknih vrstah nitrofurantoina ne testiramo, ker zanje ni interpretacijskih kriterijev
Ciprofloksacin*, levofloksacin*	<ul style="list-style-type: none"> • rezultati veljajo le za nezapletene okužbe sečil

* pri disk-difuziji testiramo z diskom norfloksacina, rezultat pa velja za ciprofloksacin in levofloksacin.

Rod *Staphylococcus*

- Občutljivost za **penicilin** je mogoče testirati le pri dveh vrstah, *Staphylococcus aureus* in *Staphylococcus lugdunensis*. Pri ostalih stafilokokih EUCAST zaradi nezanesljivih metod nima interpretacijskih kriterijev, zato penicilina ne testiramo ali pa testiramo in je rezultat »NI«.
- Pri vrsti *Staphylococcus saprophyticus* lahko določimo občutljivost za **ampicilin** (rezultat velja tudi za **amoksicilin**).
- Za **vse** stafilokokne izolate velja, da **ceftazidim, cefiksim in ceftibuten niso uporabni** za zdravljenje stafilokoknih okužb.
- Rezultat **mupirocina** velja le za dekolonizacijo bakterije *S. aureus* iz nosu. Če je rezultat intermediarnost, z uporabo mupirocina lahko bakterijo *S. aureus* začasno zavremo, verjetnost dolgotrajne eradikacije pa je majhna.
- Za **vse** stafilokoke pri rezultatu za **ciprofloksacin** velja opomba: *Rezultat velja ob zdravljenju z velikimi odmerki.*

Klindamicin in iMLSB pri stafilokokih: za izolate z iMLSB velja enaka interpretacija rezultatov kot pri streptokokih: »*in vitro*« rezultat klindamicina **S** že v laboratoriju spremenimo v **R** in dodamo opombo. Izvid izgleda takole (primer):

- Izolat: ***Staphylococcus aureus* - iMLSB**
- Rezultat klindamicina: **R** (odpornost)
- Pod imenom izolata z iMLSB izpišemo opombo: »Pri izolatu smo ugotovili inducibilno odpornost proti klindamicinu - kljub temu je klindamicin mogoče uporabiti za krajše zdravljenje blagih okužb kože in podkožja, saj je v tem primeru zelo majhna možnost razvoja polne odpornosti med zdravljenjem.«

Enterobacteriaceae

1. Naravne betalaktamaze AmpC – možnost razvoja odpornosti med zdravljenjem

Pri rodovih *Enterobacter*, *Serratia* in *Providentia* ter pri vrstah *Citrobacter freundii* in *Morganella morganii* so naravno prisotni kromosomski geni *ampC*, ki nosijo zapis za betalaktamaze AmpC; pri divjih sevih (to so sevi brez pridobljene odpornosti) se ti geni praviloma ne izražajo, zato so ti izolati za cefalosporine 3. generacije občutljivi.

Če se zaradi mutacije gen med zdravljenjem začne izražati, postane izolat proti cefalosporinom 3. generacije odporen, zdravljenje postane neuspešno; to se zgodi relativno pogosto, odvisno je od vrste bakterije in vrste okužbe. Zato v izvidu na možnost neuspešnega zdravljenja s cefalosporini 3. generacije pri navedenih bakterijskih vrstah opozorimo z opombo (ne nanaša se na cefepim, ki sodi v 4. generacijo cefalosporinov in nanj betalaktamaze AmpC praviloma ne delujejo):

»Vrsta ima naravno AmpC odpornost - četudi je izolat občutljiv za cefotaksim, ceftriakson ali ceftazidim, lahko med zdravljenjem postane proti navedenim antibiotikom odporen.«

Če je izolat proti navedenim antibiotikom že *in vitro* odporen, je pripomba brezpredmetna, a na splošno informativna (pri navedenih vrstah enterobakterij se opomba avtomatsko izpiše).

2. Posebnosti pri interpretaciji glede na mesto okužbe in vrsto bakterije: amoksisilin s klavulansko kislino in cefuroksim:

- Pri izolatih iz sistemskih okužb podajamo en sam rezultat občutljivosti za ti učinkovini.
- Pri izolatih iz sečil sta rezultata dva. Potrebno je biti pozoren. Podrobnosti so v tabeli.

Amoksisilin s klavulansko kislino	<p>Pri izolatih iz sečil sta za amoksisilin s klavulansko kislino dva rezultata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • za zapletene okužbe sečil in sistemske okužbe – rezultat za ta namen ima okrajšavo antibiotika AMC - amoksisilin s klavulansko kislino. • posebna interpretacija je za zdravljenje nezapletenih okužb sečil. S tem se možnost uporabe antibiotika pri teh okužbah poveča - rezultat za ta namen ima okrajšavo antibiotika AMCu - amoksisilin s klavulansko kislino - cistitis.
Cefuroksim (II. generacija cefalosporinov)	<p>Pri sistemskih okužbah je za cefuroksim en rezultat, ki velja za i.v. cefuroksim:</p> <ul style="list-style-type: none"> • i.v. obliko cefuroksima pri enterobakterijah interpretiramo le pri vrstah <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i> in vseh vrstah rodu <i>Klebsiella</i>, pri drugih enterobakterijah je klinična učinkovitost vprašljiva, zato pri njih rezultata cefuksima pri sistemskih okužbah ne sporočamo. • rezultat velja ob i.v. odmerku 1,5 g x 3. <p>Pri izolatih iz sečil sta za cefuroksim dva rezultata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rezultat za <u>i.v.</u> cefuroksim velja za zapletene okužbe sečil in za sistemske okužbe z vrstama <i>E. coli</i> in <i>P. mirabilis</i> ter vsemi vrstami rodu <i>Klebsiella</i> – glej zgoraj. • rezultat za <u>peroralno obliko</u> cefuroksim aksetil velja le pri nezapletenih okužbah sečil.

3. Druga pojasnila pri enterobakterijah

Vsi oralni cefalosporini	<ul style="list-style-type: none"> pri enterobakterijah njihova učinkovitost pri sistemskih okužbah ni zadostna, zato jih <u>ne testiramo</u> ; testiramo jih lahko pri izolatih iz seča, njihova učinkovitost je praviloma omejena le na nezapletene okužbe sečil.
Nitrofurantoin	<ul style="list-style-type: none"> pri enterobakterijah rezultati veljajo le za <i>E. coli</i> in <i>le pri nezapletenih okužbah sečil</i>.
Aminoglikozidi (gentamicin, idr.)	<ul style="list-style-type: none"> <i>rezultati veljajo le pri velikih odmerkih aminoglikozida enkrat dnevno</i>.

Rod *Pseudomonas*

Cefepim , piperacilin s tazobaktamom	- rezultati veljajo le pri velikih odmerkih.
Aminoglikozidi (gentamicin, amikacin, idr.)	<ul style="list-style-type: none"> rezultati veljajo le pri velikih odmerkih aminoglikozida enkrat dnevno pogosto se hkrati uporabi betalaktam.

Rod *Acinetobacter*

Ceftazidim, cefepim	- vse cefalosporine je EUCAST uvrstil med antibiotike, proti katerim je rod <i>Acinetobacter</i> intrinzično odporen, zato jih ne testiramo .
Piperacilin s tazobaktamom, ampicilin s sulbaktamom in tigecklin	- navedeni antibiotiki so v kategoriji »IE« - ni zadostnih dokazov, zato jih vsakodnevno ne testiramo. Če je potrebno (glej splošni del), lahko določimo MIK teh antibiotikov, vendar MIK ne moremo interpretirati - v izvidu izdamo MIK brez kategorije ali s kategorijo NI (ni interpretacije).

Stenotrophomonas maltophilia

Stenotrophomonas maltophilia je naravno odporen proti številnim antibiotikom, med drugim proti vsem karbapenemom in aminoglikozidom.

Trimetoprim s sulfametoksazolom	<ul style="list-style-type: none"> edini antibiotik, za katerega ima EUCAST interpretacijske kriterije zdravilo izbora za okužbe s <i>S. maltophilia</i> rezultati veljajo le pri velikih odmerkih.
---------------------------------	--

Če bi bilo potrebno, lahko določimo MIK za levofloksacin ali moksifloksacin, ki sta klinično morda učinkovita, vendar rezultata ne moremo interpretirati - v izvidu navedemo MIK brez kategorije ali kategorijo »NI«.

Burkholderia cepacia

In vitro testiranje občutljivosti za antibiotike EUCAST odsvetuje, **ni za en antibiotik ni interpretacijskih kriterijev.**

Če bi bilo potrebno, lahko določimo MIK za nekatere antibiotike, ki so morda lahko klinično učinkoviti, vendar rezultatov ne moremo interpretirati - v izvidu izdamo MIK brez kategorije ali kategorijo »NI«.

Haemophilus influenzae* in *Haemophilus parainfluenzae

Makrolidi	- rezultat je lahko le intermediaren ali odporen, kategorije občutljivost ni. - testiramo eritromicin, rezultat velja tudi za azitromicin in klaritromicin.
Oralni cefuroksim aksetil	- rezultat je lahko le intermediaren ali odporen, kategorije občutljivost ni.
Cefaklor	- klinično je neučinkovit, testiranje zato ni potrebno in ga ne testiramo

Moraxella catarrhalis

Pri *M. catarrhalis* so betalaktamaze, ki povzročijo odpornost proti ampicilinu / amoksicilinu, izjemno pogoste; včasih jih je z mikrobiološkimi testi težko zaznati. Domnevamo lahko, da so vsi izolati vrste *M. catarrhalis* proti navedenima antibiotikoma odporni.

Ampicilin, amoksicilin	- v izvidu antibiograma rezultata za ampicilin ali amoksicilin ni , ker EUCAST zanju ne navaja interpretacijskih kriterijev
Eritromicin	- rezultat testiranja velja tudi za azitromicin, klaritromicin in roksitromicin.

Campylobacter jejuni* in *Campylobacter coli

Za vrsti *C. jejuni* in *C. coli* lahko uporabimo disk-difuzijski antibiogram za eritromicin, ciprofloksacin in tetraciklin (na vrsto vezani antibiogram).

Eritromicin	- rezultat testiranja velja tudi za azitromicin in klaritromicin
Tetraciklin	- rezultat testiranja velja tudi za doksiciklin.

Pri okužbah z drugimi vrstami iz rodu *Campylobacter* ni na vrsto vezanega antibiograma – če je potrebno, določamo MIK in interpretiramo po PK/PD kriterijih.

Reference

Osnovni dokument je na spletnem naslovu:

http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 5.0, 2015.

Naslednji trije dokumenti so na spletnem naslovu:

http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/

2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Stenotrophomonas maltophilia*
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrobial susceptibility testing of Burkholderia cepacia complex (BCC)*
4. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Why do EUCAST have no systemic breakpoints for Enterobacteriaceae with oral cephalosporins?*

Zadnji dostop do vseh štirih dokumentov: 25. 3. 2015.