

## **Dokument SKUOPZ 003. Osnove antibiograma po smernicah EUCAST**

**Prva izdaja, april 2019**

Pripravili: Iztok Štrumbelj, Manica Mueller Premru, Mateja Pirš.

Odobrili: člani SKUOPZ, na delovnem srečanju v Ljubljani, 19. marca 2019.

Priporočeno citiranje:

Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila. *Dokument SKUOPZ 003. Osnove antibiograma po smernicah EUCAST* [internet]. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila; april 2019. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

## Izveček – povzetek najpomembnejših vsebin dokumenta

| Testiranje občutljivosti izolata za antibiotik – oznaka, pomen in opredelitev treh kategorij rezultatov v letu 2019.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>S</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Občutljiv, standardni režim odmerjanja</b> | Mikroorganizem je razvrščen kot »občutljiv, standardni režim odmerjanja«, ko je velika verjetnost uspešnega zdravljenja z uporabo standardnega režima odmerjanja.                                                                                        |
| <b>I</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Občutljiv, povečana izpostavljenost</b>    | Mikroorganizem je razvrščen kot »občutljiv, povečana izpostavljenost«, ko je velika verjetnost uspešnega zdravljenja, ker je izpostavljenost zdravilu povečana zaradi spremenjenega režima odmerjanja ali zaradi koncentracije zdravila na mestu okužbe. |
| <b>R</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Odporen</b>                                | Mikroorganizem je razvrščen kot »odporen«, ko je velika verjetnost, da zdravljenje ne bo uspešno, čeprav je izpostavljenost povečana.                                                                                                                    |
| <p>Glede na opredelitve kategorij, navedene zgoraj, bi pri rezultatu S moral zadoščati standardni režim odmerjanja. <b>Vendar je v tabeli 1 (v nadaljevanju dokumenta) še vedno veliko izjem, kjer EUCAST pri določenih kombinacijah bakterija/antibiotik tudi pri rezultatu S zahteva: »Uporabljamo le veliki odmerki.«</b> V teh primerih laboratorij opombo izpiše tudi v izvidu.</p> <p><b>S ali I, oboje pomeni »občutljiv«:</b> za zdravljenje so priporočljiva tako zdravila z rezultatom S kot zdravila z rezultatom I, vendar je <b>pri rezultatu I potrebna povečana izpostavljenost zdravilu. Nova opredelitev I ne pomeni negotovega uspeha zdravljenja, kot je veljalo po prejšnji opredelitvi.</b> Če bi se ob novih opredelitvah omejili zgolj na zdravila z rezultatom S, bi to neizogibno povzročilo pomik zdravljenja proti širokospektralnim zdravilom, kar je nezaželeno.</p> <p><b>Opomba:</b> Rezultat z zvezdico, npr. S* ali I* ali R*, pomeni, da je rezultat za antibiotik nezanesljiv – glej spodaj opis področja tehnične negotovosti.</p> |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                          |

| O izpostavljenosti mikroorganizma protimikrobnemu zdravilu in o odmerkih, navedenih v dokumentu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Izpostavljenost</b> je končni rezultat načina aplikacije zdravila, odmerka, intervalov med odmerki in časa infuzije kot tudi distribucije in izločanja zdravila, kar na mestu okužbe vpliva na mikroorganizem, ki povzroča okužbo.</p> <p>Klinične mejne vrednosti, navedene v tabelah mejnih vrednosti, so določene na podlagi »standardnega« ali »velikega« dnevnega odmerka antibiotika. Ti odmerki so navedeni v tabeli 1 tega dokumenta, ki je prevod tabele »Odmerjanje« (angl. »Dosing«) v osnovnem dokumentu EUCAST: v tabeli 1 so navedene tudi posebne okoliščine.</p> <p><b>Povečano izpostavljenost mikroorganizma protimikrobnemu zdravilu</b> je mogoče doseči na dva načina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• s koncentracijo zdravila na mestu okužbe</li> <li>• z večjimi ali na učinkovitejši način odmerjenimi odmerki zdravila (npr. podaljšana infuzija).</li> </ul> <p><b>Podatki iz tabele 1 povedo, na katerih odmerkih temelji rezultat antibiograma. Skupaj z zgoraj navedenimi opredelitvami kategorij S, I in R tabela 1 na splošno pove, kateri odmerek je potreben: standardni ali veliki.</b></p> <p><b>Namen tabele 1 ni določanje odmerka za posameznega bolnika. Odmerek za posameznega bolnika je potrebno prilagoditi lastnostim bolnika, izolatu, rezultatu antibiograma (če ga imamo) in obolenju (vrsti okužbe).</b></p> |

| Področje tehnične negotovosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>V stari, ukinjeni opredelitvi kategorije I je bila v pomen kategorije med drugim vključena tudi tehnična negotovost. <b>Iz nove opredelitve kategorije I je tehnična negotovost izključena, novi pristop je opisan spodaj.</b></p> <p>V nekaterih <b>redkih kombinacijah bakterija/antibiotik, v določenem področju rezultatov</b>, kjer metoda ni dovolj zanesljiva, je EUCAST težavo identificiral in jo poimenoval <b>področje tehnične negotovosti</b> (angl. »Area of Technical Uncertainty«, ATU). Rezultat testiranja je tu nezanesljiv, ugotovljena kategorija je vprašljiva.</p> <p>Če rezultat testiranja sodi v področje ATU, lahko laboratorij uporabi alternativno metodo, če je smiselna. Če alternativna metoda ni smiselna ali tudi z uporabo alternativne metode <b>rezultat ostane v področju ATU</b>, laboratorij za antibiotik izpiše kategorijo, kakršno dobi (S, I ali R), vendar <b>rezultatu v tabeli doda zvezdico (*)</b>.</p> <p><b>Legenda v izvidu pove, da rezultat z zvezdico ni zanesljiv, ker gre za področje tehnične negotovosti. Legenda: (*) PODROČJE TEHNIČNE NEGOTOVOSTI - NEZANESLJIV REZULTAT</b></p> |

|                                                                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Uvod .....</b>                                                                                                                   | <b>5</b>  |
| <b>2. Pojasnila in opozorila .....</b>                                                                                                 | <b>7</b>  |
| <b>2.1. Ključno opozorilo za razumevanje odmerkov, ki so navedeni v dokumentu .....</b>                                                | <b>7</b>  |
| <b>2.2. Opredelitve S, I, R v letu 2019 .....</b>                                                                                      | <b>8</b>  |
| <b>2.3. Opozorilo o nedoslednosti EUCAST pri uporabi opredelitev za kategoriji S in I v letu 2019 .....</b>                            | <b>9</b>  |
| <b>2.4. Opozorilo o posebnostih – omejitev veljavnosti rezultata na posebne vrste okužb ali na način aplikacije zdravila .....</b>     | <b>10</b> |
| <b>2.5. Področje tehnične negotovosti .....</b>                                                                                        | <b>11</b> |
| <b>3. Tabele .....</b>                                                                                                                 | <b>12</b> |
| Tabela 1. Standardni in veliki odmerki protimikrobnih zdravil, na katerih temeljijo kategorije S, I in R po smernicah EUCAST 2019..... | 12        |
| Tabela 2. Kombinacije bakterija/antibiotik, kjer je potrebna povečana izpostavljenost (odmerek) – razvrščeno po bakterijah. ....       | 16        |
| Tabela 3. Kombinacije bakterija/antibiotik, kjer je potrebna povečana izpostavljenost (odmerek) – razvrščeno po antibiotikih. ....     | 16        |
| Tabela 4. Betalaktamski antibiotiki, za katere EUCAST navaja posebne odmerke za meningitis. ....                                       | 17        |
| Tabela 5. Izbrani antibiotiki, za katere EUCAST pri izolatih iz sečil navaja rezultate, ki veljajo le za nezapletene okužbe sečil..... | 17        |
| <b>4. Viri .....</b>                                                                                                                   | <b>17</b> |

**Stvari morajo biti tako preproste kot se le da, vendar ne bolj preproste.**

***Albert Einstein***

## 1. Uvod

Besedilo je namenjeno vsem, ki uporabljajo standardni antibiogram.

V začetku aprila 2019 bomo v Sloveniji začeli uporabljati določanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (antibiogram) po novih evropskih smernicah EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) iz leta 2019, kjer je nekaj pomembnih novosti – opisane so v tem dokumentu (1, 2).

Novost je predvsem nova **opredelitev kategorij S, I in R** ter **uvredba področja tehnične negotovosti** (1, 2).

### Oris vsebine tega dokumenta

- prvi del dokumenta (UVOD) je informativne narave, pojasnjuje osnove, kratko zgodovino, našteje spremembe v letu 2019 in pojasnjuje, zakaj je sistem zlasti v prehodnem letu 2019 precej zapleten. **Zadostuje, da bralec vsebino preleti.**
- drugi del dokumenta (POJASNILA IN OPOZORILA) je **nujen za razumevanje in uporabo tabel v nadaljevanju in antibiograma v praksi.**
- tretji del dokumenta so TABELE. Tabela 1 je prevod izbranih vsebin iz tabel dokumenta EUCAST (1), urejena je po antibiotikih, navaja standardne in velike odmerke zdravil in posebne okoliščine za uporabo posameznega antibiotika. Ostale tabele (od 2 do 5) povzamejo in strnejo vsebino iz tabele 1, ki se nanaša na posamezno temo, povezano z odmerki.

### Kako EUCAST določi klinične mejne vrednosti za končni rezultat antibiograma, kategorijo S, I ali R

V Sloveniji od leta 2014 za ugotavljanje občutljivosti izolatov bakterij za protimikrobna zdravila uporabljamo smernice **EUCAST** (<http://www.eucast.org>). V nadaljevanju za »protimikrobno zdravilo« uporabljamo besedi »antibiotik« ali »zdravilo«.

V nadaljevanju tega odseka besedila je povzetek vsebine iz reference 3, v kateri je navedeno veliko virov (3).

Določitev mejnih vrednosti, na katerih temelji antibiogram, je rezultat postopka, ki upošteva številne dejavnike (3). Klinična mejna vrednost (*angl.* breakpoint) za razvrstitev izolata v kategorijo S, I ali R je določena minimalna inhibitorna koncentracija (MIK). Opredelitve kategorij so navedene v drugem delu tega besedila. EUCAST po zapletenem postopku določi, pri katerem MIK za določeni antibiotik je mikroorganizem v kategoriji S, I ali R.

Upoštevani so:

1. Način odmerjanja (npr. peroralno – p.o., intravenozno – i.v.).
2. Standardni in maksimalni odmerek zdravila.
3. Klinične indikacije in tarčni mikroorganizem.
4. Distribucije MIK posameznih vrst (MIK divjih sevov in MIK sevov z mehanizmi odpornosti).
5. Farmakokinetični podatki (PK).
6. Farmakodinamični podatki (PD).
7. Informacije iz procesov modeliranja, navadno simulacije Monte Carlo.
8. Klinični podatki, rezultati zdravljenja pri različnih MIK bakterije.
9. Podatki o mehanizmih odpornosti, o kliničnem pomenu mehanizmov odpornosti, o MIK, ki jih imajo bakterije z različnimi mehanizmi odpornosti.

Klinične mejne vrednosti so navedene v tabelah mejnih vrednosti (*angl.* »breakpoint tables«) (1). Mejne vrednosti so navedene za dilucijsko metodo in za disk-difuzijsko metodo (1). Pri disk-difuziji gre za zaviralne cone, ki uvrstijo izolat v

ustrezno kategorijo – cone so določene v posebnem procesu primerjave MIK in zaviralnih con okrog antibiotičnih diskov.

Če je v tabeli mejnih vrednosti za zdravilo zapisan znak minus (-), to pomeni, da za bakterijsko skupino antibiotik ni učinkovit, zato se ne testira; velja, da bi bil rezultat R (odpornost) (1).

Če v tabeli mejnih vrednosti za določeno skupino bakterij za zdravilo piše IE (*angl.* insufficient evidence), to pomeni, da interpretacija ni mogoča, ker klinična učinkovitost zdravila zaradi pomanjkanja uporabnih podatkov ni znana (1).

Vse kategorije so povezane z režimom odmerjanja zdravila. EUCAST ne navaja odmerkov in izračunov za otroke – pri otrocih uporabimo standardne ali velike odmerke, ki so primerni za otroke, prejemnike zdravil. Vedno je potrebno odmerke prilagoditi posameznemu bolniku in vrsti okužbe (1).

Posebna skupina rezultatov antibiograma določenih zdravil so rezultati, ki veljajo le za zdravljenje nezapletenih okužb sečil – tu je rezultat le S ali R. Večinoma so to zdravila, ki so uporabna le za zdravljenje nezapletenih okužb sečil (npr. nitrofurantoin), nekatera pa imajo v antibiogramu izolatov iz sečil dva rezultata istega zdravila, npr. amoksisilin s klavulansko kislino – en rezultat velja za zdravljenje nezapletenih okužb sečil, drug rezultat za zdravljenje ostalih okužb (1). Iz izvida je razvidno, kateri rezultat velja za katero klinično stanje; rezultata sta lahko enaka ali različna.

- Tehnični del postopka v laboratoriju se konča z določitvijo zaviralne cone ali MIK za antibiotik, ki se nato pretvori v končni rezultat postopka, kategorijo S, I ali R.
- Pretvorbo mikrobiološki laboratoriji izvedejo na osnovi dokumenta z mejnimi vrednostmi, kjer so objavljene mejne vrednosti za uvrstitev tehničnega rezultata v eno od kategorij S, I ali R (1). Dokument se posodablja praviloma letno, a spremembe so lahko tudi med letom, zdaj je objavljena verzija 9.0 (1).
- Poleg teh tabel laboratorij uporabi določena interpretativna pravila, s katerimi preveri in po potrebi spremeni rezultat pred poročanjem kategorije (npr. zaradi naravne, intrinzične odpornosti bakterijske vrste).

Končni rezultat ugotavljanja občutljivosti bakterije za antibiotik je kategorija S, I ali R – namen teh kategorij je **napoved klinične učinkovitosti zdravljenja bakterijske okužbe z zdravilom (1)**.

- **Opredelitve kategorij S, I in R so se v letu 2019 spremenile (1, 2).**
- **Črke S, I in R so ostale enake, imajo pa novo vsebino, predvsem je spremenjena opredelitev črke I (1, 2).**
- **Tehnična negotovost je opredeljena posebej, ni del kategorij S, I ali R (1, 2).**

Opredelitve so navedene v referenci 1, v referenci 2 pa so navedene razlike med starimi in novimi opredelitvami ter številna druga pojasnila.

## ***Zakaj so antibiogrami postali zapleteni in zakaj je raba nove opredelitve v letu 2019 nedosledna***

Pred desetletjem so bili antibiogrami enostavni – rezultat je bil izražen v kategorijah S, I ali R – S je pomenil občutljivost, R odpornost, I pa nekaj vmes, kategorija, ki je združevala različne možne vsebine in ni bila uporabna (2).

Vendar so okoliščine v različnih primerih različne (npr. različne bakterije in okužbe). Posledično so v smernicah EUCAST številni antibiotiki pri določenih bakterijah dobili opombe o odmerkih, nekateri rezultati so postali veljavni le za nekatere bakterije, nekateri le za določene okužbe (npr. okužbe sečil, pljučnico, meningitis), ali le določen način odmerjanja (p.o., i.v.). V izvidih z antibiogramom so številne opombe pogoste. Z razvojem odpornosti in posledično manjšim naborom učinkovitih antibiotikov so podrobnosti postale zelo pomembne.

V letu 2019 je EUCAST sprejel novi opredelitvi kategorij I in S, vendar ju ne uporablja dosledno (podrobnosti so v nadaljevanju), kar je zadevo zapletlo. **Vendar je nedoslednost prehodno verjetno nujna.** Z dosledno uporabo novega

pomena kategorije I bi se namreč vsi rezultati za antibiotike, ki imajo zdaj rezultat S in opombo, da zanje vedno uporabljamo veliki odmerek, razvrstili v kategorijo I. Te kombinacije bakterija/antibiotik so našteje v tabelah 3 in 4: gre za številne antibiotike, nenadoma bi bilo v izvidih zelo veliko rezultatov v kategoriji I za iste antibiotike, ki imajo zdaj rezultat S in opombo, da »uporabljamo le veliki odmerek«.

V kratkem času vseh zdravnikov ni mogoče obvestiti o novem pomenu kategorije I (ki je pojasnjena v tem besedilu) zato bi se zdravniki tem antibiotikom (z rezultatom I) vsaj nekaj časa verjetno izogibali, kar bi vodilo v rabo širokospektralnih antibiotikov. Posebej bi se povečalo število rezultatov I pri rodu *Pseudomonas*. Pri tem rodu bi se velika večina rezultatov, ki so zdaj S, spremenila v rezultat I, če bi upoštevali novo opredelitev kategorij S in I (1, 2).

**Nova opredelitev I ni »administrativna« sprememba – ima globoke vsebinske posledice v praksi – ko bo v prihodnosti dosledno uveljavljena, bo antibiogram poenostavila.**

### ***Izvor vsebin v tem dokumentu – kje najdemo originalne podatke EUCAST***

V osnovnem dokumentu EUCAST (referenca 1, prosto je dostopna kot pdf in Excel datoteka; večina besedila je namenjena mikrobiologom) so na začetku dokumenta opredeljene kategorije S, I in R in področje tehnične negotovosti, na zadnjem listu pa je tabela »Odmerjanje« (*angl.* Dosing). V tem besedilu smo iz dokumenta EUCAST izbrali in prevedli najpomembnejše vsebine, ki so pomembne za klinične zdravnike (1).

Vsi odmerki, navedeni v tem dokumentu, so zgolj prevod dokumenta EUCAST – **če gre za neskladje ali je prevod nejasen, velja originalni dokument EUCAST (1).**

V tabelo »Odmerjanje« reference 1 smo iz drugih tabel istega dokumenta dodali seznam rezultatov, ki veljajo le za nezapletene okužbe sečil.

Tabele 2, 3, 4 in 5 niso prevod tabel EUCAST, so povzetki iz Tabele 1: v vsaki so strnjeni podatki z izbrano vsebino.

## ***2. Pojasnila in opozorila***

Večji del tega dokumenta so tabele z odmerki: **to niso odmerki, ki bi jih mikrobiološki laboratorij priporočil za neposredno uporabo pri posameznem bolniku, to so odmerki, na osnovi katerih temelji rezultat antibiograma.**

V tabeli »Odmerjanje« sta za večino antibiotikov navedena dva odmerka: standardni in veliki (bilo bi pravilno, da bi govorili o režimu odmerjanja, a bi bilo besedilo prezapleteno).

Namen tega dokumenta je pojasniti, kateri dnevni odmerek (režim odmerjanja) je v določenih okoliščinah temelj za rezultat antibiograma: standardni ali veliki.

### ***2.1. Ključno opozorilo za razumevanje odmerkov, ki so navedeni v dokumentu***

- Odmerki v tabelah povedo, na katerih odmerkih temeljijo klinične mejne vrednosti EUCAST, na osnovi katerih so določene kategorije S, I ali R (1).
- Sprejemljivi so alternativni načini odmerjanja, ki povzročijo enakovredno izpostavljenost (1).
- **Tabele 1 ne smemo obravnavati kot izčrpno smernico za odmerjanje v klinični praksi in ne nadomešča lokalnih, nacionalnih ali regionalnih smernic za odmerjanje antibiotikov (1).**
- **Odmerek za posameznega bolnika je potrebno prilagoditi vsakemu bolniku (lastnosti bolnika), izolatu (vključno antibiogramu, če je znan) in obolenju (vrsta okužbe): namen tabele 1 ni določanje odmerka za posameznega bolnika.**

## 2.2. Opredelitve S, I, R v letu 2019

Kaj je novega v letu 2019 (predvsem v kategoriji I):

- **V stari opredelitvi** se je kategorija I z besedo imenovala intermediarna (*angl.* intermediate), bistvo opredelitve je bilo, da je ob rezultatu I klinični uspeh zdravljenja z antibiotikom negotov, kategorija je vsebovala tudi tehnično negotovost.
- Obe negotovosti sta iz nove opredelitve izločeni, **nova opredelitev kategorije I ne vsebuje tehnične negotovosti in ne pomeni negotovega uspeha zdravljenja**, kot je veljalo po prejšnji opredelitvi.
- Po novem je ukinjena uporaba angleške besede »intermediate« (1) in slovenskih prevodov intermediarnost ali vmesna občutljivost. Kategorija I za izolat pomeni izključno naslednje: občutljiv, povečana izpostavljenost.
- Obstajata dve kategoriji za »občutljiv« izolat, kategoriji S in I. Obe pomenita občutljiv izolat, razlika je le v izpostavljenosti mikroorganizma zdravilu.
- Ker tehnična negotovost po novem ni več del kategorije I, je EUCAST v primerih, ko je to potrebno, uvedel področje tehnične negotovosti (*angl.* ATU, Area of Technical Uncertainty), ki je pojasnjeno v točki 2.5.

**Rezultat testiranja občutljivosti izolata za antibiotik po novem je glede črkovnih oznak enak kot prej: lahko je S, I ali R (oznake so ostale nespremenjene) – a iste oznake imajo zdaj drug pomen. Črke pomenijo naslednje (1):**

- **S – Občutljiv, standardni režim odmerjanja.**
- **I – Občutljiv, povečana izpostavljenost.**
- **R – Odporen.**

### **S – Občutljiv, standardni režim odmerjanja.**

Mikroorganizem je razvrščen kot »občutljiv, standardni režim odmerjanja«, ko je velika verjetnost uspešnega zdravljenja z uporabo standardnega režima odmerjanja zdravila (1).

### **I – Občutljiv, povečana izpostavljenost.**

Mikroorganizem je razvrščen kot »občutljiv, povečana izpostavljenost«, ko je velika verjetnost uspešnega zdravljenja, ker je izpostavljenost zdravilu povečana zaradi spremenjenega režima odmerjanja ali zaradi koncentracije zdravila na mestu okužbe (1).

### **R – Odporen.**

Mikroorganizem je razvrščen kot »odporen«, ko je velika verjetnost, da zdravljenje ne bo uspešno, čeprav je izpostavljenost povečana (1).

**Izpostavljenost** je končni rezultat načina aplikacije zdravila, odmerka, intervalov med odmerki in časa infuzije kot tudi distribucije in izločanja zdravila, kar na mestu okužbe vpliva na mikroorganizem, ki povzroča okužbo (1).

V opredelitvi kategorije I je pogoj za učinkovitost zdravljenja **povečana izpostavljenost mikroorganizma** zdravilu, kar je mogoče doseči na dva načina:

- s koncentracijo zdravila na mestu okužbe
- z večjimi odmerki ali na učinkovitejši način odmerjenimi odmerki zdravila (npr. podaljšana infuzija)



## Komentarji k opredelitvam:

EUCAST poudarja, da so z novo opredelitvijo za zdravljenje priporočljiva tako zdravila z rezultatom I kot S, vendar je pri rezultatu I potrebna povečana izpostavljenost zdravilu (3).

To omogoči, da uporabimo zdravilo z ožjim spektrom delovanja, ker je nabor možnih učinkovitih zdravil večji (3).

Če bi se omejili zgolj na zdravila z rezultatom S, bi to »neizogibno povzročilo pomik zdravljenja proti širokospektralnim zdravilom, kar je nezaželeno iz mnogih razlogov, predvsem zaradi ekološke škode širokospektralnih zdravil« (3).

Povečana koncentracija mnogih antibiotikov je v sečnem mehurju; pri teh antibiotikih pri kategoriji I zdravnik lahko presodi, da veliki odmerek ni potreben, če gre za vnetje sečnega mehurja in normalno ledvično funkcijo, saj je povečana izpostavitve posledica fiziološke koncentracije.

V večini ostalih primerov je pri kategoriji I potreben veliki dnevni odmerek oziroma učinkovitejši način odmerjanja (npr. podaljšana infuzija), da dosežemo povečano izpostavljenost mikroorganizma antibiotiku.

Kot je razvidno iz opredelitev kategorij S in I, je izolat pri obeh kategorijah za antibiotik občutljiv, razlika je v odmerku - pri kategoriji S zadošča standardni odmerek, pri kategoriji I pa je potreben veliki odmerek (oziroma povečana izpostavljenost antibiotiku).

Vendar se navedeni opredelitvi v letu 2019 ne uporabljata dosledno, izjeme so navedene v nadaljevanju: v tabeli odmerkov (tabela 1) je pri določenih kombinacijah bakterija/antibiotik določeno, da uporabljamo veliki odmerek tudi ob rezultatu S (*angl.* »high dose only«). To smo prevedli v: »Uporabljamo le veliki odmerek.« (1).

### 2.3. Opozorilo o nedoslednosti EUCAST pri uporabi opredelitev za kategoriji S in I v letu 2019

Iz opredelitve kategorije S izhaja, da bi moral za zdravljenje z antibiotikom ob rezultatu S zadostovati standardni način odmerjanja, vendar v številnih primerih ni tako: **kljub rezultatu S je v opombi pri določenih bakterijah in določenih antibiotikih (našteti so v tabelah 3 in 4) navedeno, da uporabljamo le veliki odmerek in ne standardni.**

- Ti primeri (kombinacija bakterija/antibiotik), kjer je kljub rezultatu S potreben veliki dnevni odmerek, so navedeni v tabeli 1. V desnem stolpcu tabele 1 je za takšne bakterije opomba o velikem odmerku. Npr. za ceftazidim in *Pseudomonas* spp.: »Uporabljamo le veliki odmerek.«
- V teh primerih bomo v izvidih bolnikov pod tabelo rezultatov dodali opombo, da za kombinacijo bakterija/antibiotik uporabljamo le veliki odmerek. Samoumevno je: če je rezultat antibiotika R (odpornost), antibiotika ne uporabimo.

**Primer opombe v izvidu bolnikov (npr., če je izolat iz rodu *Pseudomonas*):**

Antibiogram za pseudomonas:

- Ceftazdim: uporabljamo le veliki odmerek.
- Imipenem: uporabljamo le veliki odmerek. Itn.

Ponekod bo v izvidu namesto imena antibiotika (npr. ceftazidim) kratica antibiotika (npr. CAZ), ki bo pojasnjena v legendi izvida.

**Standardni odmerek antibiotika zadostuje, če so hkrati izpolnjeni trije pogoji:**

- v antibiogramu je rezultat za antibiotik S  
IN:
- v tabeli 1 in v izvidu ni navedeno, da za zdravljenje okužb z izolatom uporabljamo le veliki odmerek antibiotika  
IN:
- ne gre za meningitis ali drugo okužbo, ki sama po sebi zahteva velik odmerek.

Za meningitis predvidevamo, da zdravniki v vsakem primeru uporabijo posebne smernice za odmerjanje antibiotika – mikrobiološki laboratorij praviloma posebnih opomb ne izpiše. Odmerke za pomembne betalaktamske antibiotike za meningitis navaja tudi EUCAST, navedeni so v tabeli 1 in 4 tega dokumenta.

**Ali, povedano drugače, veliki odmerek je potreben:**

- če je rezultat I (to izhaja iz opredelitve I),  
ALI:
- če je rezultat S, a je ob tem izolat/antibiotiku navedena opomba, da »uporabljamo le veliki odmerek« (to izhaja iz tabele 1),  
ALI:
- pri meningitisu ali drugi okužbi, ki sama po sebi zahteva velik odmerek.

## **2.4. Opozorilo o posebnostih – omejitev veljavnosti rezultata na posebne vrste okužb ali na način aplikacije zdravila**

- **Posebnost pri nekaterih vrstah okužb:**

- Pri meningitisu - glej navedbe zgoraj in tabelo 1 in 4.
- Pri nekaterih antibiotikih (navedeni so v tabeli 5) so rezultati veljavni le za nezapletene okužbe sečil – pri teh antibiotikih je v desnem stolpcu tabele 1 opomba: »velja le za nezapletene okužbe sečil.« Enaka opomba je izpisana tudi v izvidu.
- Pri pljučnici, ki jo povzroča *Streptococcus pneumoniae*, je odmerek i.v. penicilina odvisen od MIK penicilina posameznega izolata - odmerki so navedeni v Tabeli 1.

- **Posebnost pri nekaterih antibiotikih, kjer je za isti antibiotik lahko več rezultatov:**

- razlike so lahko v uporabi različnih pripravkov zdravila – antibiotik ima v takem primeru v izvidu dva rezultata, npr. enega za p.o. cefuroksim, drugega za i.v. cefuroksim.
- razlike so lahko za isti antibiotik pri različnih okužbah - za amoksisilin s klavulansko kislino pri enterobakterijah npr. je pri izolatih iz seča en rezultat za nezapletene okužbe sečil, drugi za ostale okužbe.

## 2.5. Področje tehnične negotovosti

Pojasnilo: ko v nadaljevanju govorimo o tehnični negotovosti, govorimo o »intrinzični« tehnični negotovosti, ne o morebitnih tehničnih napakah.

V stari opredelitvi kategorije I sta bili vključeni tehnična negotovost in/ali potreba po večji izpostavljenosti zdravlilu, ni bilo mogoče ugotoviti, zaradi katerega razloga je rezultat I.

EUCAST je v novi opredelitvi tehnično negotovost izločil iz kategorije I, navedel pa jo je drugje, kot je opisano spodaj.

V uvodoma opisanem procesu EUCAST določi mejne vrednosti tako, da so rezultati zanesljivi, z minimalno tehnično negotovostjo. Obstajajo pa **izjeme**:

- pri nekaterih redkih kombinacijah bakterija/antibiotik, pri posameznih vrednostih MIK ali zaviralnih con, zadostna ponovljivost rezultatov ni možna
- EUCAST je identificiral te **redke primere, kjer je rezultat nezanesljiv in je ugotovljena kategorija rezultata posledično nezanesljiva.**
- EUCAST je pojav imenoval **področje tehnične negotovosti** (*angl.* »Area of Technical Uncertainty«, s kratico **ATU**).

(V nadaljevanju za primer uporabljamo rezultat za piperacilin s tazobaktamom, kjer se področje ATU **slučajno** prekriva s kategorijo I, vendar **ATU in na novo opredeljena kategorija I nimata nič skupnega.**)

### Pristop laboratorijev, če je rezultat v področju ATU

1. Če je sum na tehnično napako v izvedbi antibiograma, test ponovimo.
2. Uporabimo alternativno metodo, če obstaja in jo je smiselno uporabiti. V teh primerih vmesnega rezultata za antibiotik, katerega rezultat je v okvirih ATU, ne sporočamo. Antibiogram je torej za ta antibiotik »v delu«, dokler ni končana alternativna metoda, s katero dobimo rezultat zunaj ATU.
3. Če alternativna metoda ni smiselna ali tudi z njeno uporabo rezultat ostane v področju ATU, laboratorij za antibiotik izpiše kategorijo, kakršno dobi (S\*, I\* ali R\*), vendar ima rezultat poleg črk S, I ali R v tabeli zvezdico.

**Legenda v izvidu pove, da rezultat z zvezdico ni zanesljiv, ker gre za področje tehnične negotovosti.**

#### Primer:

Izolat *Escherichia coli*, ugotovljena cona ali MIK za piperacilin s tazobaktamom je v področju ATU.

Za piperacilin s tazobaktamom ni zanesljive alternativne metode, zato uporabimo zgoraj navedeno tretjo možnost.

V tabeli izvida se izpiše rezultat z zvezdico: I\*. Zvezdica ima v legendi pojasnilo:

#### **(\*) PODROČJE TEHNIČNE NEGOTOVOSTI - NEZANESLJIV REZULTAT**

**Rezultat v področju ATU je lahko S\*, I\* ali R\* – v vseh primerih je nezanesljiv.**

Včasih je smiselno dodati še opozorilo pod imenom bakterije, npr.: »Svetujemo veliko previdnost pri morebitni uporabi antibiotikov z rezultatom z zvezdico, saj je pri njih rezultat nezanesljiv: gre za področje tehnične negotovosti.«

#### **Zakaj laboratorij poroča nezanesljiv rezultat (z zvezdico)?**

S tem načinom laboratorij sporoči več podatkov hkrati, brez potrebe po dodatni komunikaciji. Podatki, ki jih vsebuje rezultat z zvezdico, so:

1. antibiotik je bil testiran
2. navedena je najverjetnejša kategorija rezultata
3. sporočeno je, da je kategorija rezultata (v navedenem primeru I) za antibiotik nezanesljiva, upoštevati je potrebno možnost, da je rezultat morda drugačen (v navedenem primeru R ali S).

**Na osnovi teh podatkov se zdravnik, ki pozna klinično sliko in bolnika, lahko informirano odloči.**

### 3. Tabele

Tabela 1 je prevod in strnitev izbranih delov dokumenta EUCAST: *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 9.0, 2019 (1).

Odmerki v tabeli povedo, na katerih odmerkih temelji rezultat antibiograma, niso namenjeni določanju odmerkov za posameznega bolnika – več o tem je v besedilu!

Tabela 1. Standardni in veliki odmerki protimikrobnih zdravil, na katerih temeljijo kategorije S, I in R po smernicah EUCAST 2019.

**Legenda:** i.v. – intravenozno, p.o. – peroralno, i.m. – intramuskularno, MU – milijoni enot

| Penicilini                                  | Standardni dnevni odmerek                                                                            | Veliki dnevni odmerek                                   | Posebne okoliščine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Benzilpenicilin</b>                      | 0,6 g (1 MU) x 4 i.v.                                                                                | 1,2 g (2 MU) x 4-6 i.v.                                 | <b>Meningitis:</b><br>Ob odmerku 2,4 g (4 MU) x 6 i.v. so občutljivi izolati z $MIC \leq 0,06$ mg/L.<br><br><b>Pljučnica, ki jo povzroča <i>Streptococcus pneumoniae</i>:</b><br>Ob odmerku 1,2 g (2MU) x 4 i.v. so občutljivi izolati z $MIC \leq 0,5$ mg/L.<br>Ob odmerku 2,4 g (4 MU) x 4 i.v. ali 1,2 g (2 MU) x 6 i.v. so občutljivi izolati z $MIC \leq 1$ mg/L.<br>Ob odmerku 2,4 g (4 MU) x 6 i.v. so občutljivi izolati z $MIC \leq 2$ mg/L. |
| <b>Ampicilin</b>                            | 2 g x 3 i.v.                                                                                         | 2 g x 4 i.v.                                            | <b>Meningitis:</b> 2 g x 6 i.v.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ampicilin-sulbaktam</b>                  | (2 g ampicilin + 1 g sulbaktam) x 3 i.v.                                                             | (2 g ampicilin + 1 g sulbaktam) x 4 i.v.                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Amoksicilin i.v.</b>                     | 1 g x 3-4 i.v.<br>O teh odmerkih poteka razprava v EUCAST.                                           | 2 g x 6 i.v.                                            | <b>Meningitis:</b> 2 g x 6 i.v.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Amoksicilin p.o.</b>                     | 0,5 g x 3                                                                                            | 0,75-1 g x 3                                            | <i>Haemophilus influenzae</i> : uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Amoksicilin-klavulanska kislina i.v.</b> | (1 g amoksicilin + 0,2 g klavulanska kislina) x 3-4 i.v.<br>O teh odmerkih poteka razprava v EUCAST. | (2 g amoksicilin + 0,2 g klavulanska kislina) x 3 i.v.  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Amoksicilin-klavulanska kislina p.o.</b> | (0,5 g amoksicilin + 0,125 g klavulanska kislina) x 3                                                | (0,875 g amoksicilin + 0,125 g klavulanska kislina) x 3 | <i>H. influenzae</i> : uporabljamo le veliki odmerek.<br><br>Enterobakterije: pri izolatih iz seča sta dva rezultata za amoksicilin s klavulansko kislino - en rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil (nanj je v izvidu vezana opomba, ki navaja to omejitev).                                                                                                                                                                                 |
| <b>Piperacilin</b>                          | 4 g x 3 i.v.                                                                                         | 4 g x 4 i.v.                                            | <i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Piperacilin-tazobaktam</b>               | (4 g piperacilin + 0,5 g tazobaktam) x 3 i.v.                                                        | (4 g piperacilin + 0,5 g tazobaktam) x 4 i.v.           | <i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Fenoksimetilpenicilin</b>                | 0,5-2 g x 3-4 p.o.<br>Odvisno od vrste okužbe in/ali bakterije.                                      | Ni.                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Oksacilin</b>                            | 1 g x 4 i.v.                                                                                         | 1 g x 6 i.v.                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Kloksacilin</b>                          | 0,5 g x 4 p.o. ali 1 g x 4 i.v.                                                                      | 1 g x 4 p.o. ali 2 g x 6 i.v.                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Dikloksacilin</b>                        | 0,5-1 g x 4 p.o. ali 1 g x 4 i.v.                                                                    | 2 g x 4 p.o. ali 2 g x 6 i.v.                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Flukloksacilin</b>                       | 1 g x 3 p.o. ali 2 g x 4 i.v. (ali 1 g x 6 i.v.)                                                     | 1 g x 4 p.o. ali 2 g x 6 i.v.                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Mecilinam</b>                            | 0,2 g x 3 p.o.                                                                                       | 0,4 g x 3 p.o.                                          | <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (razen <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. in <i>P. mirabilis</i> : velja le za nezapletene okužbe sečil.<br><b>Za druge vrste enterobakterij ni interpretacije.</b>                                                                                                                                                                                                                                |

| Cefalosporini         | Standardni dnevni odmerek                                                 | Veliki dnevni odmerek                    | Posebne okoliščine                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cefaklor              | 0,25-1 g x 3 p.o.<br>Odvisno od vrste okužbe in/ali bakterije.            | Ni.                                      | <i>Staphylococcus</i> spp.: minimalni odmerek 0,5 g x 3.                                                                                                                                                                 |
| Cefadroksil           | 0,5-1 g x 2 p.o.<br>Odvisno od vrste okužbe in/ali bakterije.             | Ni.                                      | Enterobakterije: velja le za nezapletene okužbe sečil.                                                                                                                                                                   |
| Cefaleksin            | 0,25-1 g x 2-3 p.o.<br>Odvisno od vrste okužbe in/ali bakterije.          | Ni.                                      | Enterobakterije: velja le za nezapletene okužbe sečil.                                                                                                                                                                   |
| Cefazolin             | 1 g x 3-4 (ali 2 g x 3) i.v.<br>Odvisno od vrste okužbe in/ali bakterije. | Ni.                                      | Ni interpretacije za enterobakterije.                                                                                                                                                                                    |
| Cefepim               | 1 g x 3 ali 2 g x 2 i.v.                                                  | 2 g x 3 i.v.                             | <i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                  |
| Cefiksim              | 0,2-0,4 g x 2 p.o.                                                        | Ni.                                      | <b>Gonoreja:</b> 0,4 g p.o. v enem odmerku.<br>Enterobakterije: velja le za nezapletene okužbe sečil.                                                                                                                    |
| Cefotaksim            | 1 g x 3 i.v.                                                              | 2 g x 3 i.v.                             | <b>Meningitis:</b> 2 g x 4 i.v.<br><i>Staphylococcus</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                            |
| Cefpodoksim           | 0,1-0,2 g x 2 p.o.<br>Odvisno od vrste okužbe in/ali bakterije.           | Ni.                                      | Enterobakterije: velja le za nezapletene okužbe sečil.                                                                                                                                                                   |
| Ceftarolin            | 0,6 g x 2 i.v. v 1 uri                                                    | 0,6 g x 3 i.v. v 2 urah                  | <i>S. aureus</i> z MIK 4 mg/L: obstaja nekaj PK/PD podatkov, da je zapletene okužbe kože in kožnih struktur mogoče zdraviti z velikim odmerkom zdravila.                                                                 |
| Ceftazidim            | 1 g x 3 i.v.                                                              | 2 g x 3 i.v. ali 1 g x 6 i.v.            | <i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                  |
| Ceftazidim-avibaktam  | (2 g ceftazidim + 0,5 g avibaktam) x 3 v 2 urah                           | Ni.                                      |                                                                                                                                                                                                                          |
| Ceftibuten            | 0,4 g x 1 p.o.                                                            | Ni.                                      | Enterobakterije: velja le za okužbe sečil.                                                                                                                                                                               |
| Ceftobiprol           | 0,5 g x 3 i.v. v 2 urah                                                   | Ni.                                      |                                                                                                                                                                                                                          |
| Ceftolozan-tazobaktam | (1 g ceftolozan + 0,5 g tazobaktam) x 3 i.v. v 1 uri                      | O teh odmerkih poteka razprava v EUCAST. |                                                                                                                                                                                                                          |
| Ceftriakson           | 1 g x 1 i.v.                                                              | 2 g x 2 i.v.                             | <b>Meningitis:</b> 4 g x 1 i.v.<br><i>Staphylococcus</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                            |
| Cefuroksim i.v.       | 0,75 g x 3 i.v.                                                           | 1,5 g x 3 i.v.                           | <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (razen <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. in <i>P. mirabilis</i> : uporabljamo le veliki odmerek.<br><b>Za druge vrste enterobakterij ni interpretacije.</b> |
| Cefuroksim p.o.       | 0,25-0,5 g x 2 p.o.<br>Odvisno od vrste okužbe in/ali bakterije.          | Ni.                                      | <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (razen <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. in <i>P. mirabilis</i> : velja le za nezapletene okužbe sečil.<br><b>Za druge vrste enterobakterij ni interpretacije.</b>   |
| Karbapenemi           | Standardni dnevni odmerek                                                 | Veliki dnevni odmerek                    | Posebne okoliščine                                                                                                                                                                                                       |
| Ertapenem             | 1 g x 1 i.v. v 30 minutah                                                 | Ni.                                      |                                                                                                                                                                                                                          |
| Imipenem              | 0,5 g x 4 i.v. v 30 minutah                                               | 1 g x 4 i.v. v 30 minutah                | <i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                  |
| Meropenem             | 1 g x 3 i.v. v 30 minutah                                                 | 2 g x 3 i.v. v 3 urah                    | <b>Meningitis:</b> 2 g x 3 i.v. v 30 minutah (ali v 3 urah).                                                                                                                                                             |
| Meropenem-vaborbaktam | (2 g meropenem + 2 g vaborbaktam) x 3 i.v. v 3 urah                       | Ni                                       |                                                                                                                                                                                                                          |
| Monobaktami           | Standardni dnevni odmerek                                                 | Veliki dnevni odmerek                    | Posebne okoliščine                                                                                                                                                                                                       |
| Aztreonam             | 1 g x 3 i.v.                                                              | 2 g x 4 i.v.                             | <i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                  |

| Fluorokinoloni                   | Standardni dnevni odmerek                                                              | Veliki dnevni odmerek              | Posebne okoliščine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciprofloksacin                   | 0,5 g x 2 p.o. ali 0,4 g x 2 i.v.                                                      | 0,75 g x 2 p.o. ali 0,4 g x 3 i.v. | <i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Staphylococcus</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek in kombinacijo protimikrobnih zdravil.<br><i>Enterococcus</i> spp.: velja le za nezapletene okužbe sečil.<br><i>Aerococcus sanguinicola</i> in <i>A. urinae</i> : velja le za nezapletene okužbe sečil.                            |
| Levofloksacin                    | 0,5 g x 1 p.o. ali 0,5 g x 1 i.v.                                                      | 0,5 g x 2 p.o. ali 0,5 g x 2 i.v.  | <i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> : uporabljamo le veliki odmerek.<br>Streptokoki skupin A, B, C in G: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Enterococcus</i> spp.: velja le za nezapletene okužbe sečil.<br><i>A. sanguinicola</i> in <i>A. urinae</i> : velja le za nezapletene okužbe sečil. |
| Moksifloksacin                   | 0,4 g x 1 p.o. ali 0,4 g x 1 i.v.                                                      | Ni.                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Norfloksacin                     | 0,4 g x 2 p.o.                                                                         | Ni.                                | Enterobakterije: velja le za nezapletene okužbe sečil.<br>Za druge bakterijske vrste ni interpretacije.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Aminoglikozidi                   | Standardni dnevni odmerek                                                              | Veliki dnevni odmerek              | Posebne okoliščine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Amikacin                         | 20 mg/kg x 1 i.v.                                                                      | 30 mg/kg x 1 i.v.                  | Enterobakterije: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Acinetobacter</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                                 |
| Gentamicin                       | 5 mg/kg x 1 i.v.                                                                       | 7 mg/kg x 1 i.v.                   | Enterobakterije: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Acinetobacter</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                                 |
| Netilmicin                       | 5 mg/kg x 1 i.v.                                                                       | 7 mg/kg x 1 i.v.                   | Enterobakterije: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Acinetobacter</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                                 |
| Tobramicin                       | 5 mg/kg x 1 i.v.                                                                       | 7 mg/kg x 1 i.v.                   | Enterobakterije: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Pseudomonas</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.<br><i>Acinetobacter</i> spp.: uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                                 |
| Glikopeptidi in lipoglikopeptidi | Standardni dnevni odmerek                                                              | Veliki dnevni odmerek              | Posebne okoliščine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Dalbavancin                      | 1 g x 1 i.v. v 30 minutah 1. dan<br>Če je potrebno, 0,5 g x 1 i.v. v 30 minutah 8. dan | Ni.                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Oritavancin                      | 1,2 g x 1 (enkratni odmerek) i.v. v 3 urah                                             | Ni.                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Teikoplanin                      | 0,4 g x 1 i.v.                                                                         | 0,8 g x 1 i.v.                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Telavancin                       | 10 mg/kg x 1 i.v. v 1 uri                                                              | Ni.                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Vankomicin                       | 0,5 g x 4 i.v. ali 1 g x 2 i.v.<br>ali 2 g x 1 v kontinuirani infuziji                 | Ni.                                | Odmerek je odvisen od telesne teže. Odmerjanje je odvisno od spremljanja koncentracije antibiotika v krvi.                                                                                                                                                                                                                                              |

| Makrolidi, linkozamidi in streptogramini | Standardni dnevni odmerek                                                           | Veliki dnevni odmerek             | Posebne okoliščine                       |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| Azitromicin                              | 0,5 g x 1 p.o. ali 0,5 g x 1 i.v.                                                   | Ni.                               | Gonoreja: 2 g p.o. v enem samem odmerku. |
| Klaritromicin                            | 0,25 g x 2 p.o.                                                                     | 0,5 g x 2 p.o.                    |                                          |
| Eritromicin                              | 0,5 g x 2-4 p.o. ali 0,5 g x 2-4 i.v.                                               | 1 g x 4 p.o. ali 1 g x 4 i.v.     |                                          |
| Roksitromicin                            | 0,15 g x 2 p.o.                                                                     | Ni.                               |                                          |
| Telitromicin                             | 0,8 g x 1 p.o.                                                                      | Ni.                               |                                          |
| Klindamicin                              | 0,3 g x 2 p.o. ali 0,6 g x 3 i.v.                                                   | 0,3 g x 4 p.o. ali 0,9 g x 3 i.v. |                                          |
| Kvinupristin-dalfopristin                | 7,5 mg/kg x 2 i.v.                                                                  | 7,5 mg/kg x 3 i.v.                |                                          |
| Tetraciklini                             | Standardni dnevni odmerek                                                           | Veliki dnevni odmerek             | Posebne okoliščine                       |
| Doksiciklin                              | 0,1 g x 1 p.o.                                                                      | 0,2 g x 1 p.o.                    |                                          |
| Minociklin                               | 0,1 g x 2 p.o.                                                                      | Ni.                               |                                          |
| Tetraciklin                              | 0,25 g x 4 p.o.                                                                     | 0,5 g x 4 p.o.                    |                                          |
| Tigeciklin                               | Začetni polnilni odmerek 0,1 g, nadaljevanje z vzdrževalnimi odmerki 50 mg x 2 i.v. | Ni.                               |                                          |
| Oksazolidinoni                           | Standardni dnevni odmerek                                                           | Veliki dnevni odmerek             | Posebne okoliščine                       |
| Linezolid                                | 0,6 g x 2 p.o. ali 0,6 g x 2 i.v.                                                   | Ni.                               |                                          |
| Tedizolid                                | 0,2 g x 1 p.o.                                                                      | Ni.                               |                                          |

| Različna zdravila.          | Standardni dnevni odmerek                                                                                       | Veliki dnevni odmerek                                                                                           | Posebne okoliščine                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kloramfenikol               | 1 g x 4 p.o. ali 1 g x 4 i.v.                                                                                   | 2 g x 4 p.o. ali 2 g x 4 i.v.                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Kolistin                    | Začetni polnilni odmerek 9 MU, nadaljevanje z vzdrževalnimi odmerki 4,5 MU x 2 i.v.                             | Ni.                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Daptomicin                  | 4 mg/kg x 1 i.v.                                                                                                | 6 mg/kg x 1 i.v.                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Fosfomicin i.v.             | 4 g x 3 i.v.                                                                                                    | 8 g x 3 i.v.                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Fosfomicin p.o.             | 3 g x 1 p.o. v enkratnem odmerku                                                                                | Ni.                                                                                                             | Enterobakterije: velja le za nezapletene okužbe sečil.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Fusidna kislina             | 0,5 g x 2 p.o. ali 0,5 g x 2 i.v.                                                                               | 0,5 g x 3 p.o. ali 0,5 g x 3 i.v.                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Metronidazol                | 0,4 g x 3 p.o. ali 0,4 g x 3 i.v.                                                                               | 0,5 g x 3 p.o. ali 0,5 g x 3 i.v.                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nitrofurantoin              | 50-100 mg x 3-4 p.o.                                                                                            | Ni                                                                                                              | <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>A. sanguinicola</i> in <i>A. urinae</i> : velja le za nezapletene okužbe sečil.<br><b>Za druge bakterijske vrste ni interpretacije.</b><br>Odmerjanje je odvisno od vrste pripravka zdravila (hitro ali počasno sproščanje). |
| Nitroksolin                 | 0,25 g x 3 p.o.                                                                                                 | Ni.                                                                                                             | <i>E. coli</i> : velja le za nezapletene okužbe sečil.<br>Za druge bakterijske vrste ni interpretacije.                                                                                                                                                                                                                |
| Rifampicin                  | 0,6 g x 1 p.o. ali 0,6 g x 1 i.v.                                                                               | 0,6 g x 2 p.o. ali 0,6 g x 2 i.v.                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Spektinomycin               | 2 g x 1 i.m.                                                                                                    | Ni.                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Trimetoprim                 | 0,16 g x 2 p.o.                                                                                                 | Ni.                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | (0,16 g trimetoprim + 0,8 g sulfametoksazol) x 2 p.o. ali (0,16 g trimetoprim + 0,8 g sulfametoksazol) x 2 i.v. | (0,24 g trimetoprim + 1,2 g sulfametoksazol) x 2 p.o. ali (0,24 g trimetoprim + 1,2 g sulfametoksazol) x 2 i.v. | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> : uporabljamo le veliki odmerek.                                                                                                                                                                                                                                                   |

Tabela 2. Kombinacije bakterija/antibiotik, kjer je potrebna povečana izpostavljenost (odmerek) – razvrščeno po bakterijah.

| Bakterija                                                                                                                         | Povečana izpostavljenost je potrebna za naslednje antibiotike                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (razen <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. in <i>Proteus mirabilis</i> | Cefuroksim i.v.* (za enterobakterije, ki niso našte, interpretacije za cefuroksim ni)                                                           |
| <i>Enterobacterales</i> (enterobakterije)                                                                                         | Amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramicin                                                                                                    |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                                                                                                           | Piperacilin, piperacilin-tazobaktam, cefepim, ceftazidim, imipenem, ciprofloksacin, levofloksacin, amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramicin |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                               | Trimetoprim-sulfametoksazol                                                                                                                     |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                                                                                                         | Amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramicin                                                                                                    |
| <i>Staphylococcus</i> spp.                                                                                                        | Cefotaksim, ceftriakson, cefaklor, ciprofloksacin                                                                                               |
| Streptokoki skupine A, B, C, G                                                                                                    | Levofloksacin                                                                                                                                   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                                                   | Levofloksacin                                                                                                                                   |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                                                                                     | Amoksisilin p.o., amoksisilin-klavulanska kislina p.o.                                                                                          |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                                                                                     | Kloramfenikol                                                                                                                                   |

\* Za cefuroksim p.o. in enterobakterije, glej tabelo 5 (nezapletene okužbe sečil).

Tabela 3. Kombinacije bakterija/antibiotik, kjer je potrebna povečana izpostavljenost (odmerek) – razvrščeno po antibiotikih.

| Antibiotik                                             | Povečana izpostavljenost je potrebna pri naslednjih bakterijah                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amoksisilin p.o., amoksisilin-klavulanska kislina p.o. | <i>Haemophilus influenzae</i>                                                                                                                                                                          |
| Piperacilin, piperacilin-tazobaktam                    | <i>Pseudomonas</i> spp.                                                                                                                                                                                |
| Aztreonam                                              | <i>Pseudomonas</i> spp.                                                                                                                                                                                |
| Cefuroksim i. v.*                                      | <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (razen <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. in <i>Proteus mirabilis</i> (za enterobakterije, ki niso našte, interpretacije za cefuroksim ni) |
| Ceftriakson, cefotaksim, cefaklor                      | <i>Staphylococcus</i> spp.                                                                                                                                                                             |
| Ceftazidim, cefepim                                    | <i>Pseudomonas</i> spp.                                                                                                                                                                                |
| Imipenem                                               | <i>Pseudomonas</i> spp.                                                                                                                                                                                |
| Ciprofloksacin                                         | <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.                                                                                                                                                    |
| Levofloksacin                                          | <i>Pseudomonas</i> spp, streptokoki skupine A, B, C, G, <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                                                                |
| Trimetoprim-sulfametoksazolmetoksazol                  | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                                                                                                    |
| Gentamicin, amikacin, netilmicin, tobramicin           | <i>Enterobacterales</i> (enterobakterije), <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>                                                                                                                   |
| Kloramfenikol                                          | <i>Neisseria meningitidis</i>                                                                                                                                                                          |

\* Za cefuroksim p.o. in enterobakterije, glej tabelo 5 (nezapletene okužbe sečil).



Tabela 4. Betalaktamski antibiotiki, za katere EUCAST navaja posebne odmerke za meningitis.

| ANTIBIOTIK      | Dnevni odmerek za občutljive izolate pri meningitisu                       |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Benzilpenicilin | Ob odmerku 2,4 g ( 4 MU) x 6 i.v. so občutljivi izolati z MIK ≤ 0,06 mg/L. |
| Ampicilin       | 2 g x 6 i.v.                                                               |
| Amoksicilin     | 2 g x 6 i.v.                                                               |
| Cefotaksim      | 2 g x 4 i.v.                                                               |
| Ceftriakson     | 4 g x 1 i.v.                                                               |
| Meropenem       | 2 g x 3 i.v. v 30 minutah (ali v 3 urah)                                   |

Tabela 5. Izbrani antibiotiki, za katere EUCAST pri izolatih iz sečil navaja rezultate, ki veljajo le za nezapletene okužbe sečil.

| ANTIBIOTIK                                                             | Rezultat za nezapletene okužbe sečil velja za naslednje bakterije                                                                                                         | Opombe                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amoksicilin-klavulanska kislina (rezultat za nezapletene okužbe sečil) | Enterobakterije                                                                                                                                                           | Pri izolatih iz seča sta dva rezultata - en rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil, drugi za sistemsko rabo.                                                                         |
| Cefadroksil, cefaleksin, cefiksim                                      | Enterobakterije                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
| Cefuroksim p.o.*                                                       | <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (razen <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. in <i>P. mirabilis</i> .<br>Za druge vrste enterobakterij ni interpretacije. | Pri izolatih iz seča sta za cefuroksim dva rezultata - en rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil (antibiotik uporabljen p.o.), drugi za sistemsko rabo (antibiotik uporabljen i.v.). |
| Ciprofloksacin, levofloksacin                                          | <i>Enterococcus</i> spp., <i>Aerococcus sanguinicola</i> in <i>A. urinae</i> .                                                                                            |                                                                                                                                                                                             |
| Norfloksacin                                                           | Enterobakterije                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
| Fosfomicin p.o.                                                        | Enterobakterije                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
| Nitrofurantoin                                                         | <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>A. sanguinicola</i> in <i>A. urinae</i>                                         |                                                                                                                                                                                             |

\* Za cefuroksim i.v. in enterobakterije, glej tabeli 2 in 3.

## 4. Viri

1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. <http://www.eucast.org>.
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Susceptibility testing categories S, I and R have been redefined by EUCAST and are now related to exposure of the infecting organism at the site of infection. Dosegljivo na: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/2018/Information\\_for\\_NACs\\_-\\_Redefining\\_antimicrobial\\_susceptibility\\_testing\\_categories.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/Information_for_NACs_-_Redefining_antimicrobial_susceptibility_testing_categories.pdf)
3. Štrumbelj, I, Pirš M, Beović B. Pomembne spremembe v smernicah EUCAST- nova opredelitev kategorij S, I in R = Important changes in the EUCAST guidelines - new definitions of categories S, I and R. V: BEOVIĆ, Bojana (ur.), LEJKO-ZUPANC, Tatjana (ur.), TOMAŽIČ, Janez (ur.). Sodobna infektologija : problem protimikrobne odpornosti, virusni hepatitis, okužbe povezane z zdravstvom, okužbe v pediatriji in bolezni, ki jih prenašajo klopi. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD. 2018, str. 43-48.