

**Iztok Štrumbelj, Mateja Pirš**

## **Dokument SKUOPZ 001**

# **Osnove antibiograma po smernicah EUCAST - 2. IZDAJA, april 2022**

Dokument velja od 4. aprila 2022,  
od uvedbe smernic za določanje občutljivosti bakterij po EUCAST v.12., 2022

Ta, druga izdaja dokumenta, je usklajena z novimi smernicami SKUOPZ za CR bakterije - dokumenta SKUOPZ 002 (za mikrobiologe) in 003 (za rabo v zdravstvenih in socialnih ustanovah).

Napačno bi bilo uporabljati to izdajo smernic za določanje občutljivosti bakterij za antibiotike in hkrati stare smernice za CR – bakterij - ali obratno.

Podrobnosti so na naslednji strani.

***Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ), 2. izdaja, april 2022***

**Spletni dokument - <https://imi.si/skuopz>**

**O TEJ, 2. IZDAJI (prejšnja je bila iz leta 2019).**

Priporočeno citiranje: Štrumbelj I, Pirš M. *Dokument SKUOPZ 001. Osnove antibiogram po smernicah EUCAST, 2. izdaja, april 2022* [internet].

Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); april 2022. 2. izdaja.

***Izdaja in datum izdaje sta tudi del naslova, s čimer je poudarjeno, da gre za novo izdajo in čas izdaje.***

*Enako bo z morebitnimi naslednjimi izdajami; spremembe bodo v novi izdaji označene z navpično črto ob besedilu, zelo pomembne vsebinske spremembe bodo navedene na začetku.*

Sprememb v antibiogramu, ki smo jih vnesli letos, je veliko, tudi takih, ki neposredno zadevajo klinične zdravnike. Na osnovi odzivov in spremljanja vsakdanjega dela se bomo morda hitro odločili za posodobitev in/ali razširitev in/ali okrajšavo tega dokumenta – vsaka nova izdaja bo označena **z novo številko izdaje in datumom izdaje**.

Dostopna bo na isti spletni strani SKUOPZ – vabljeni k večkratnemu preverjanju, ali so na voljo nove izdaje in/ali dodatni dokumenti.

**2. izdaja, april 2022, se nanaša na uvedbo bakterioloških smernic za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila v Slovenijo po novih smernicah EUCAST (EUCAST Breakpoint Table: [v 12.0, 2022](#)). Spletna stran novih smernic EUCAST:**

[https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)

***Obvestila za uporabo tega – SKUOPZ 001 – in nanj vezanih dokumentov iz aprila 2022 - SKUOPZ 002 z metodami za diagnostiko CR-bakterij in SKUOPZ 003 z oznakami CR – bakterij***

Po soglasno sprejetih sklepkih SKUOPZ naj bi 4. 4. 2022 vsi slovenski medicinski (klinični) mikrobiološki laboratoriji uvedli v vsakodnevno uporabo izvajanje antibiogramov po smernicah za bakterije - EUCAST 2022.

Izjema so anaerobne bakterije, ki se bodo v letu 2022 pri nas še testirale po smernicah EUCAST v. 11, 2021.

EUCAST v letu 2022 za novo metodo antibiogram za anaerobe namreč še nima kriterijev za pomembne antibiotike, npr. amoksicilin s klavulansko kislino, ki se v Slovenij pogosto uporabljajo.

Sklepe so izpolnili:

- vsi medicinski mikrobiološki oddelki Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano
- vsi medicinski mikrobiološki oddelki Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete .

**Vsebina tega besedila torej trenutno velja za navedene laboratorije.** Vse informacije, ki jih bo o testiranju občutljivosti za protimikrobna zdravila 4. 4. 2022 dalje dajal SKUOPZ (in skoraj vsa vsebina 12. Baničevih dnevov, 2022), se bodo nanašale na nove smernice EUCAST 2022 (z izjemo anaerobov, verzija 11.0, 2021).

Na smernice, ki se uporabljajo za antibiogram, se vežejo smernice za mikrobiološko opredelitev in ugotavljanje CR-bakterij. Nova verzija smernic in nove opredelitve CR-bakterij se skladajo (dokumenta SKUOPZ 002 in SKUOPZ 003, o CR-bakterijah; april 2022).

Žal nekateri slovenski medicinski (klinični) mikrobiološki laboratoriji sklepa SKUOPZ na dogovorjeni datum dne 4. 4. 2022 niso mogli uresničiti, ker njihove priprave na prehod niso bile končane.

- **Ti bodo še naprej uporabljali stare smernice, o tem bodo svoje uporabnike obvestili.**
- Navodila in obvestila SKUOPZ za leto 2022 zanje ne veljajo, dokler ne preidejo na nove smernice EUCAST 2022.
- Opredelitve CR-bakterij se nanašajo na opredelitve S, I, R v antibiogramu, zato velja, da bodo ti laboratoriji ob starejši verziji smernic EUCAST še naprej uporabljali stare opredelitve za CR bakterij (iz decembra 2015).

**Nove opredelitve CR-bakterij so s starim antibiogramom neskladne. Na kratko:**

- **stara verzija smernic za antibiogram: veljajo stare opredelitve in postopki za CR-bakterije.**
- **nova verzija smernic za antibiogram: veljajo nove opredelitve in postopki za CR-bakterije.**

**KAZALO**

Izvelek novosti EUCAST, uvedenih v Slovenijo v zadnjih letih. ....	4
Uvod – naštevanje novosti v Sloveniji od aprila 2022 .....	7
<b>Osnove za razumevanje rezultatov antibiograma</b> .....	7
Določitev kliničnih razmejitvenih vrednosti za rezultat antibiograma, kategorijo S, I ali R.....	7
Izvor vsebin tega dokumenta – kje najdemo originalne podatke EUCAST .....	9
<b>Uporaba antibiograma – odmerki in kategorije</b> .....	9
Ključno opozorilo za razumevanje odmerkov, ki so navedeni v dokumentu EUCAST (referenca 1) .....	9
Posebnosti odmerkov nekaterih zdravil in odmerki pri meningitisu .....	10
Opredelitve S, I, R v letu 2019 in 2022 so enake – novost je obseg njihove uporabe.....	10
<b>Opredelitve S, I, R v letu 2022</b> .....	11
<b>Posledice dosledne uporabe kategorij S, I, R</b> .....	12
Tabela 2. Seznam kombinacij antibiotik/bakterija, kjer je pri divjih sevih rezultat antibiograma kategorija I – razvrstitev po bakterijah.....	13
Tabela 3. Seznam kombinacij antibiotik/bakterija, kjer je pri divjih sevih rezultat antibiograma kategorija I – razvrstitev po antibiotikih.....	14
<b>O kategoriji I – podrobnosti – najdemo jo lahko v tabeli rezultatov ali v opombi; lahko je »intrinzična« ali »pridobljena«</b> .....	14
<i>Vedeti, kateri antibiotiki pri določeni bakteriji za učinkovitost potrebujejo povečano izpostavljenost, je koristno tudi, če antibiograma še nimamo.</i> .....	14
<i>Kategorija I je včasih v izvidu »skrita« v opombi pod tabelo antibiograma</i> .....	14
<i>Kategorija I je ista, če gre za rezultat I divjega seva – »intrinzični I« (brez mehanizmov odpornosti), ali če je kategorija I povzročena zaradi šibkih mehanizmov odpornosti – »pridobljeni I«. Kaj pa tveganje odpornosti?</i> .....	15
<b>Aminoglikozidi in kolistin - novosti v letu 2022 – rezultat (S), črka S v oklepaju</b> .....	15
Aminoglikozidi - o odmerjanju in učinkovitosti – antibiotikih s kategorijo (S).....	16
Kolistin - o odmerjanju in učinkovitosti – antibiotik s kategorijo (S).....	17
<b>Izjeme: rezultat antibiograma je »občutljiv« (kategorija S ali I), rezultat zdravljenja pa nepredvidljiv</b> .....	17
<b>Omejitev veljavnosti rezultata na posebne vrste okužb</b> .....	18
Tabela 4. Antibiotiki, katerih rezultati veljajo le za nezapletene okužbe sečil.....	19
Tabela 5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kot primer zbirke sprememb v letu 2022 - razlike v antibiogramu po smernicah EUCAST prej in zdaj. ....	20
<b>Interpretacije antibiograma, ki ne izhajajo iz spletne strani EUCAST - <a href="http://www.eucast.org">http://www.eucast.org</a> ...</b>	21
<b>Področje tehnične negotovosti</b> .....	21
<b>Osnovni viri</b> .....	22

## Izvelek novosti EUCAST, uvedenih v Slovenijo v zadnjih letih.

Posodobljene smernice EUCAST, v. 12.0, v Sloveniji veljajo od začetka aprila 2022.

Prej – pomeni, kako je bilo v preteklosti. Po novem, ali »zdaj« – pomeni: od 4. 4. 2022 naprej (vsaj do 31. 12. 22).

### Rezultat testiranja antibiotika je lahko specifičen za določeno vrsto okužbe

**Opredelitve okužb po EUCAST:** Specifične vrste okužb so: 1. meningitis, 2. »nezapletene okužbe sečil«, 3. »okužbe, ki izvirajo iz sečil«: to vrsto okužb v izvidih (opombah) vedno navajamo v navednicah, da poudarimo, da gre za opredelitve po EUCAST. »Sistemskih okužb« EUCAST ne opredeljuje, sklepamo, da gre za okužbe, ki ne izvirajo iz sečil.

Večina kombinacij antibiotik - bakterija ima en rezultat, ki velja za vse, recimo jim »splošne okužbe«, in za vse načine odmerjanja.

**1. meningitis:** ni posebne opredelitve po EUCAST, velja klinični sum, ali vrsta vzorca; precej antibiotikov ima po novem pri nekaterih bakterijah posebne razmejitvene kriterije za meningitis – teh t.i. »meningealnih« kriterijev ne uporabljamo pri vseh izolatih, ampak le, če: 1. je vzorec likvor, takrat jih laboratorij avtomatsko uporabi, 2. če naročnik (po možnosti telefonsko in pisno) opozori na klinični sum na meningitis pri bolniku.

**2. »nezapletene okužbe sečil«:** so akutne, sporadične ali ponavljajoče se okužbe sečil (nezapleteni cistitis) pri bolnikih, pri katerih niso znane anatomske ali funkcionalne nepravilnosti ali sočasne bolezni.«

**3. »okužbe, ki izvirajo iz sečil«:** okužbe, ki izvirajo iz sečil, a niso omejene na sečila: vključujejo akutni pielonefritis in okužbe krvi.

**Za isto bakterijo in isti antibiotik je rezultat lahko poseben za način odmerjanja (npr. posebej i.v. ali peroralno).**

**To se lahko sporoča na dva načina: 1. da isti antibiotik nastopa dvakrat, ali se 2. vsebina sporoči z opombo.**

1. Glede na način odmerjanja sta »različna antibiotika« lahko **posebej izpisana v tabeli rezultatov**: isti divji sev *Escherichia coli* ima za peroralni cefuroksim rezultat S, z opombo: »samo za nezapletene okužbe sečil«; za i.v. cefuroksim pa ima rezultat I, »občutljiv, povečana izpostavljenost«, velja za splošne okužbe.

2. Isti antibiotik ima za različne načine odmerjanja **različen rezultat izpisan v opombi**: isti divji sev *Haemophilus influenzae*, ima za i.v. obliko amoksicilin s klavulansko kislino rezultat S, za peroralno pa rezultat I, kar je v izvidu pojasnjeno z opombo, ne z dvema antibiotikoma. V tabeli izvida je rezultat I, nanj se veže opomba, ki pove razliko v kategoriji občutljivosti glede na način uporabe zdravila (i.v. ali peroralno): Izolat je za peroralni amoksicilin s klavulansko kislino »**občutljiv ob povečani izpostavljenosti - kategorija I**«, medtem ko je za i.v. obliko antibiotika in za ampicilin s sulbaktamom izolat »**občutljiv, kategorija S**«.

**Komentar:** rezultati se vse bolj »specificirajo« za določene okužbe ali načine odmerjanja, zato je potrebna pazljivost. 1. Kaj piše v opombah? 2. Ali isti antibiotik v tabeli izvidov nastopa enkrat ali večkrat. Če gre za meningitis, mora biti laboratorij vnaprej obveščen, da lahko uporabi posebne kriterije za meningealne izolate, če za kombinacijo antibiotik / izolat obstajajo.

### Opredelitev divjih sevov: sevi, ki nimajo pridobljenih mehanizmov odpornosti, ampak svojo naravno občutljivost.

Gre za naravno občutljivost vrste (MIK pod vrednostjo epidemiološke razmejitvene vrednosti, ECOFF) za določen antibiotik. ECOFF ni odvisen od sprememb kliničnih razmejitvenih vrednosti (ki razmejujejo kategorije S, I ali R).

Primer: isti divji sev vrste *Pseudomonas aeruginosa* je bil prej za mnoge antibiotike občutljiv (**kategorija S**), z opombo o potrebnem velikem odmerku, zdaj je za iste antibiotike »občutljiv, povečana izpostavljenost« (**kategorija I**), brez opombe o odmerku (glej spodaj). Naravne lastnosti se seveda niso spremenile, le klinične razmejitve so drugačne.

**EUCAST je v novi različici smernic dosledno, pri vseh bakterijah, uveljavil novo opredelitev kategorije I: »občutljiv, povečana izpostavljenost«.** Prej se ta opredelitev ni vedno uporabljala; ob dosledno rabi opredelitve I zdaj pri nekaterih bakterijah rezultat I pri divjih sevih močno izstopa in se pojavlja pri večini antibiotikov.

Pri večini pogostih bakterij je pri divjih sevih kategorija I tudi zdaj redka, izjema je *Pseudomonas aeruginosa*.

**P. aeruginosa:** skoraj vsi rezultati običajnega nabora antibiotikov divjih sevov pri tej vrsti so zdaj v kategoriji I (npr. ceftazidim, cefepim, piperacilin-tazobaktam, imipenem, ciprofloksacin). Prej so bili S, a z opombo, da je »potreben velik odmerek«. Meropenem tudi zdaj ostaja v kategoriji S, saj ni imel opombe, da je potreben velik odmerek.

Naj opozorimo: vsebina rezultatov se po novem, v primerjavi s prej, ni spremenila, le način sporočanja se je:

- prej je bil rezultat navedenih antibiotikov S, občutljiv, a z opombo: »potreben je velik odmerek«.
- zdaj zanje rezultat »I« z eno črko izraža podobno kot prej opomba: »občutljiv, povečana izpostavljenost«.

»I« zdaj ni nekaj nejasnega, zdaj je ena od dveh občutljivosti, z besedo: »občutljiv, povečana izpostavljenost«.

Osnove niso nove, a so malo znane: klinične razmejitvene vrednosti, na osnovi katerih rezultat uvrstimo v kategorijo S, I, R, so določene na podlagi »standardnega« ali »velikega« dnevnega odmerka zdravila. Za uspešno zdravljenje je pomembno, da dosežemo ustrezno izpostavljenost bakterije zdravilu na mestu okužbe.

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

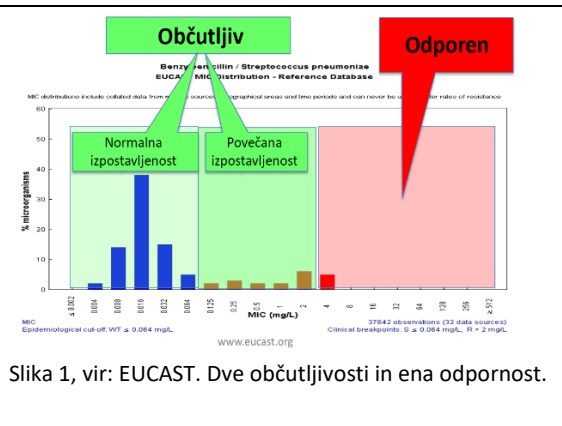
Povečano izpostavljenost mikroorganizma protimikrobnemu zdravilu je mogoče doseči na dva načina:

- s koncentriranjem zdravila na mestu okužbe
- s povečanim ali učinkovitejšim odmerjanjem zdravila (npr. podaljšana infuzija).

EUCAST v svojem dokumentu o razmejitvenih vrednosti navaja standardne in velike odmerke za odrasle, na osnovi katerih so »izračunane« klinične razmejitvene vrednosti. Ti odmerki niso namenjeni za uporabo pri posamezniku.

Rezultati testiranja občutljivosti izolata za antibiotik. Opredelitve kategorij S, I, R: zavedati se moramo, da »I« pomeni občutljivost ob povečani izpostavljenosti, ne nekaj »verjetno odpornega«, kot je veljalo prej. Izolat je:

S: »Občutljiv, standardni režim odmerjanja«	Verjetnost uspešnega zdravljenja z uporabo standardnega režima odmerjanja je velika.
I: »Občutljiv, povečana izpostavljenost«	Verjetnost uspešnega zdravljenja je velika, ko je izpostavljenost zdravilu povečana zaradi spremenjenega režima odmerjanja ali zaradi koncentriranja zdravila na mestu okužbe.
R: »Odporen«	Verjetnost, da zdravljenje <u>ne bo</u> uspešno, je velika, čeprav je izpostavljenost povečana.



Po novem gre za dve kategoriji občutljivosti (S in I) in eno odpornost (R).

Obe kategoriji občutljivosti sta glede pričakovanega uspeha zdravljenja enakovredni, pri kategoriji I je potrebna »povečana izpostavljenost« (običajno velik odmerek, če se antibiotik ne koncentrira na mestu okužbe).

Tehnična negotovost (*angl.* kratica ATU) je iz opredelitve I izločena, laboratorij jo obravnava posebej, rezultat ATU je laboratorijski termin, ne rezultat antibiograma (glej spodaj).

### Rezultat antibiograma (S) – črka S v oklepaju, kolistin in aminoglikozidi

Prej tega rezultata ni bilo. Po novem se uporablja za kolistin in aminoglikozide.

Gre za antibiotike, ki po novem za samostojno rabo pri sistemskih okužbah niso primerni; uporabiti jih moramo z drugim učinkovitim zdravljenjem. Sistemskih okužb EUCAST ne opredeljuje. Tehnično testiranje teh antibiotikov temelji na ECOFF vrednostih, (S) pomeni: pridobljeni mehanizmi odpornosti so odsotni, to za rezultat (S) piše tudi v legendi tabele antibiograma. Drugače: pomeni, da gre za divji sev. Pri izolatih s pridobljenimi mehanizmi odpornosti pišemo samo R, brez oklepajev.

Drugo učinkovito zdravljenje EUCAST opredeljuje tako: pomeni sočasno uporabo drugega antibiotika, za katerega je izolat občutljiv, ali v določenih primerih sočasno kirurško zdravljenje.

Kolistin	vse gramnegativne bakterije	rezultat (S), opomba v izvidu: praviloma kolistin uporabimo skupaj z drugim učinkovitim zdravljenjem, ne kot monoterapijo.
Aminoglikozidi	stafilokoki	rezultat (S), opomba v izvidu: pri stafilokoknih okužbah lahko aminoglikozid uporabljamo le skupaj z drugim učinkovitim zdravljenjem, ne kot monoterapijo.
Aminoglikozidi	enterobakterije <i>Pseudomonas</i> spp.* <i>Acinetobacter</i> spp.	rezultat (S), opomba v izvidu: »okužbe, ki izvirajo iz sečil«, lahko zdravimo z aminoglikozidom v monoterapiji. Pri ostalih okužbah aminoglikozid uporabljamo le v kombinaciji z drugim učinkovitim zdravljenjem.

\*pri rodu *Pseudomonas* po novem ne bo več rezultata gentamicina (nima več razmejitvenih vrednosti), ker obstaja sum, da je klinično premalo učinkovit – zdaj je v kategoriji IE (ni dovolj dokazov).

Ob vseh spremembah je za ustrezno sporazumevanje uporaba nedvoumnih besed in fraz izjemno pomembna, tudi psihološko (da beseda za kategorijo I ne vsebuje negotovosti in hkrati opredeljuje povečano izpostavljenost).

EUCAST je določil ustrezno izražanje za sporočanje kategorij občutljivosti S, I in R.

Prepovedal je besedo intermediarnost in vmesno odpornost za govorjenje o kategoriji I, ker beseda vnaša dvom v kategorijo I, ki zdaj ne vsebuje dvoma, kaj vanjo sodi. Spodaj so navedeni ustrezni načini sporočanja po EUCAST, beseda »občutljiv« (p) ostaja dvopomenska, njena vsebina bo razvidna iz konteksta ali opredelitve v določenem besedilu.

#### USTREZNO:

- Izolat sodi v kategorijo S, I ali R.
- Izolat sodi v kategorijo občutljivosti S, I ali R.
  
- **Težava je le z besedo »občutljiv«, ko nastopa sama zase, brez dodatnih pojasnil.**  
**Potrebno se je zavedati, da beseda »občutljiv«<sup>Op. 1</sup> lahko pomeni dvoje:**
  1. Skupno množico **S + I** – »obe kategoriji občutljivosti skupaj«
  2. Manjšo množico, ki vsebuje le pomen **S** - »občutljiv, standardni režim odmerjanja«.
  
- Nedvoumni S: izolat je »občutljiv ob standardnem režimu odmerjanja«
- Nedvoumni S: izolat je »občutljiv, standardni režim odmerjanja«
- Nedvoumni S: črka S ali »S«, kategorija S ali »kategorija S«
  
- **Kategorijo I vedno povemo v celoti, če uporabimo besede:**  
Izolat je »občutljiv ob povečani izpostavljenosti« ali izolat je »občutljiv, povečana izpostavljenost«.
- Nedvoumni I: črka I ali »I« ali kategorija I ali »kategorija I«
  
- Nedvoumni R: izolat je »odporen proti« antibiotiku, zdravilu...
- Nedvoumni R: črka R ali »R« ali kategorija R ali »kategorija R«.

<sup>Op. 1</sup> Prvo stališče EUCAST ob uvedbi novih opredelitev za »občutljiv« v letu 2019 je bilo: beseda občutljiv vključuje obe občutljivosti: **S + I**.

Kasnejša praksa: besedo občutljiv (brez dodatne pojasnitve) EUCAST včasih uporablja tudi kot kategorijo **S**, brez **I**, ne le v pomenu **S + I**.

Za **S** vedno reči ali pisati: »občutljiv, standardni režim odmerjanja«, v praksi ni zaživel.

Žal se bo beseda »občutljivost«, ko nastopa sama, brez dodatnih besed, morala razumeti iz konteksta ali pa bo moral biti njen pomen v besedilu opredeljen (npr. v letnem poročilu o občutljivosti bakterij na različne antibiotike).

Verjetno v praksi s pomenom večinoma ne bo težav, kontekst bo zadoščal, če se bo besedna opredelitev kategorije dosledno uporabljala.

**Rezultat antibiotik z zvezdico v izvidu pomeni, da gre za področje tehnične negotovosti.**

**Uveden je bil že leta 2019, zato tu le povzemamo način poročanja, ko gre za področje nezanesljivosti: poročamo S\* ali I\* ali R\* (če tehnične nezanesljivosti ni mogoče razrešiti).**

**Legenda izvida za rezultat z zvezdico pove: »rezultat je za antibiotik nezanesljiv, področje tehnične negotovosti«.**

Na ta način je EUCAST **izločil tehnično negotovost iz kategorije I**: zdaj je tehnična negotovost možna v vseh kategorijah, a je redka.

Izkušnje kažejo, da je v področju tehnične negotovosti približno 5 % rezultatov: na ta način – s posebnim označevanjem nezanesljivih rezultatov – je povečana zanesljivost ostalih 95 % rezultatov, vseeno, če so v kategoriji I, S ali R.

**Opozorilne opombe v izvidu, ko je rezultat sicer S ali I, uspeh zdravljenja pa nepredvidljiv – glej točko 4.7**

V takem primeru izolatu damo opombo, da je med zdravljenjem možen razvoj odpornosti, kljub kategoriji I ali S.

Konec izvlečka!

# Uvod – naštevanje novosti v Sloveniji od aprila 2022

Besedilo je namenjeno vsem, ki uporabljajo rezultate standardnega antibiograma. V Sloveniji od leta 2014 za ugotavljanje občutljivosti izolatov bakterij za protimikrobna zdravila uporabljamo smernice EUCAST (*angl.* European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (<http://www.eucast.org>). EUCAST je smernice za 2022 (verzija 12.0) objavil 1. januarja 2022. Te smernice antibiogram nekaterih bakterijskih vrst bistveno spreminjajo, zato takojšnja uveljavitev smernic ni bila možna – potrebno je bilo preučiti spremembe in spremeniti informacijske sisteme, uvesti spremembe v laboratorije, informirati mikrobiologe in pripraviti besedilo o novostih za klinične zdravnike.

**SKUOPZ je sklenil, da v Sloveniji smernice EUCAST 2022, verzija 12, veljajo od 4. aprila 2022. Nekateri manjši laboratoriji bodo novosti iz smernic 2022 uvedli kasneje.**

**Novosti EUCAST v letu 2022, pomembne za klinične zdravnike, so predvsem:**

1. dosledna uporaba v letu 2019 uvedene nove opredelitve kategorije rezultata I (občutljiv, povečana izpostavljenost) bo v letu 2022 prinesla mnogo več rezultatov divjih sevov v kategoriji I. Posledično bodo mnogi antibiotiki, ki so do sedaj imeli rezultat S in opombo, da je potreben velik odmerek, v letu 2022 imeli rezultat I, brez opombe o odmerku (vsebina se ne bo bistveno spremenila, način prikaza pa je zelo drugačen).
2. uvedba nove kategorije rezultatov, ki veljajo le za okužbe, ki »izvirajo iz sečil«. To je nova kategorija, drugačna od kategorije »nezapletene okužbe sečil«, ki je obstajala že prej in obstaja še naprej. Obe vrsti okužb je EUCAST opredelil.
3. spremembe pri testiranju in sporočanju rezultatov za aminoglikozide: za sistemske okužbe se vpeljujeta rezultata (S) in R, rezultat (S) pomeni, da se kot monoterapija aminoglikozidi uporabljajo le za »okužbe, ki izvirajo iz sečil«, za sistemske okužbe pa le v kombinaciji z drugim učinkovitim zdravljenjem.
4. gentamicina pri *Pseudomonas* spp. ni več možno testirati, ker ni razmejitvenih vrednosti zanj, so umaknjene
5. kolistin: tudi tu se vpeljuje rezultat (S), z opombo v izvidu: praviloma kolistin uporabimo skupaj z drugim učinkovitim zdravljenjem, ne kot monoterapijo.
6. mnogo je primerov, ko ima isti antibiotik pri istem izolatu več rezultatov, vsak velja le za določene okoliščine, npr. za specifične okužbe (npr. sečila, meningitis) ali različen režim odmerjanja (peroralno ali i.v., rezultat je za vsak režim odmerjanja različen). Ti različni rezultati za isto učinkovino se lahko izpišejo tako, da se izpišeta dva, različna »antibiotika« v izvidu, ali pa sta različna rezultata navedena v izvidu, z besedami.

## Osnove za razumevanje rezultatov antibiograma

### Določitev kliničnih razmejitvenih vrednosti za 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>). Osnovni dokument smernic EUCAST je tabela kliničnih razmejitvenih vrednosti, ki je med drugim vodilo k ostalim dokumentom (1).

V nadaljevanju za »protimikrobno zdravilo« uporabljamo besedi »antibiotik« ali »zdravilo«. Smernice se vsako leto dopolnjujejo z novimi vsebinami.

Določitev razmejitvenih vrednosti, na katerih temelji antibiogram, je rezultat postopka, ki upošteva številne dejavnike (3). Klinična razmejitvena vrednost (*angl.* breakpoint) za razvrstitev izolata v kategorijo S, I ali R je določena minimalna inhibitorna koncentracija (MIK). Opredelitve kategorij so navedene v točki 4.4. tega besedila. EUCAST s celovitim postopkom določi, pri katerem MIK za določeni antibiotik je mikroorganizem v kategoriji S, I ali R.



Kot je navedeno v izvlečku in v točki 4.6, sta zdaj pri aminoglikozidih dodani še kategoriji (S) in (R) – črki v oklepaju.

Upoštevani so:

1. Način odmerjanja (npr. peroralno – p.o., intravenozno – i.v.).
2. Standardni in veliki oz. 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 razmejitvene vrednosti so navedene v tabelah razmejitvenih vrednosti (*angl.* »breakpoint tables«) (1). Razmejitvene 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 razmejitvenih vrednosti za zdravilo zapisan znak minus (-), to pomeni, da za bakterijsko skupino antibiotik klinično ni učinkovit, zato se ne testira; velja, da bi bil rezultat R (odpornost) (1).**

**Če v tabeli razmejitvenih 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).**

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.

Izjemoma lahko testiramo določen antibiotik pri bakterijski vrsti, pri kateri je v tabeli razmejitvenih vrednosti napisano IE, v izvidu je napisan rezultat NI (ni interpretacije) – določen je le MIK.

Pretvorbo mikrobiološki laboratoriji izvedejo na osnovi dokumenta z razmejitvenimi vrednostmi, kjer so objavljene razmejitvene 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 12.0 (1).

Poleg teh tabel laboratorij uporabi določena interpretativna pravila, s katerimi preveri in po potrebi spremeni rezultat pred poročanjem kategorije (npr. zaradi naravne, intrinzične občutljivosti ali odpornosti bakterijske vrste oziroma pričakovanih fenotipov občutljivosti ali odpornosti – nova terminologija).

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)**. Pomen kategoriji (S) in (R) je razložen v točki 4.6.

**Opredelitve kategorij S, I in R so se v letu 2019 spremenile (črke so ostale enake kot poprej), a nedosledno uporabile (1, 2).**

**V letu 2022 se opredelitve v primerjavi z 2019 niso spremenile, so se pa dosledno uporabile.**

**Tehnična negotovost, ki je bila pred letom 2019 del opredelitve črke I, je opredeljena posebej, ni del nobene kategorije izvidov.**

Včasih je bil en rezultat za en antibiotik za vse okužbe, kasneje so pri posameznih antibiotikih dodali rezultate, ki veljajo le za »nezapletene okužbe sečil«, v letu 2022 so dodali rezultate, ki veljajo le za »okužbe, ki izvirajo iz sečil«.



**Opredelitve kategorij S, I in R po EUCAST so navedene v točki 4.4.**

- Zdravila za zdravljenje nezapletenih okužb sečil (npr. nitrofurantoin) so večinoma uporabna le za to indikacijo, nekatera zdravila pa imajo v antibiogramu izolatov iz sečil dva rezultata istega zdravila, npr. amoksisicilin s klavulansko kislino – en rezultat velja za zdravljenje nezapletenih okužb sečil, drug rezultat za zdravljenje ostalih okužb (1). Iz izvida je razvidno, kateri rezultat (navedena sta dva rezultata za isti antibiotik, vsak z različno oznako) velja za katero klinično stanje; rezultata sta lahko enaka ali različna.

## Izvor vsebin tega dokumenta – kje najdemo originalne podatke EUCAST

V osnovnem dokumentu EUCAST (referenca 1, ki je prosto dostopna na spletu kot pdf in Excel datoteka) je večina besedila namenjena medicinskim mikrobiološkim laboratorijem (1). V tem besedilu smo iz dokumenta EUCAST izbrali in prevedli najpomembnejše vsebine, ki so pomembne za klinične zdravnike, npr. opredelitve za »nezapletene okužbe sečil« in »okužbe, ki izvirajo iz sečil«.

## Uporaba antibiograma – odmerki in kategorije

V tabeli »Odmerjanje« EUCAST sta za večino antibiotikov navedena dva odmerka: standardni in veliki (pravilno bi bilo, da bi govorili o režimu odmerjanja, a bi bilo prezapleteno) ter, če obstaja, odmerek za nezapletene okužbe sečil.

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

## Ključno opozorilo za razumevanje odmerkov, ki so navedeni v dokumentu EUCAST (referenca 1)

**Odmerkov, navedenih v dokumentu EUCAST, ne smemo obravnavati kot smernico za odmerjanje v klinični praksi in ne nadomeščajo lokalnih, nacionalnih ali regionalnih smernic za odmerjanje antibiotikov (1).**

**Namen odmerkov v tabeli EUCAST 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).**

**EUCAST zaenkrat ne navaja odmerkov za otroke!**

- Odmerki v tabelah povedo, na katerih odmerkih temeljijo klinične razmejitevne vrednosti EUCAST, na osnovi katerih so določene kategorije S, I ali R (1).
- Sprejemljivi so alternativni načini odmerjanja, ki omogočijo enakovredno izpostavljenost (1).

## Posebnosti odmerkov nekaterih zdravil in odmerki pri meningitisu

Do leta 2019 je bila v izvidih pri mnogih antibiotikih navedena opomba, da »uporabljamo le veliki odmerek«.

Teh opomb po novih smernicah v letu 2022 ne bo več, ker je njihovo vsebino »prevzela« dosledna uporaba opredelitve kategorije I, kot je podrobno razloženo v nadaljevanju.

Izjema, kjer bodo v izvidu odmerki v opombi v letu 2022 navedeni, je **ceftolozan – tazobaktam**: ta ima različen odmerek glede na vrsto (lokacijo) okužbe.

To bomo v izvidih pri ceftolozan – tazobaktamu izražali z opombo, ki bo vpisana pri izolatih iz vseh kužnin:

**Pri bolnišnični pljučnici (vključno pri umetnem predihavanju) uporabimo dvakrat večji odmerek kot pri okužbi sečil ali intraabdominalni okužbi.**

Omenimo še eno posebnost glede odmerkov, ki velja za dve sestavljeni zdravili: za **ceftazidim-avibaktam** in **meropenem- vaborbaktam**: tu je odmerek betalaktamskega zdravila v kombinaciji že v osnovnem odmerku velik, pri osnovnem antibiotiku (ceftazidim, meropenem) brez inhibitorja betalaktamaz pa je v tabeli EUCAST naveden standardni in veliki odmerek.

**Za meningitis predvidevamo, da zdravniki v vsakem primeru uporabijo posebne smernice za odmerjanje antibiotika – mikrobiološki laboratorij posebnih opomb praviloma ne izpiše, v določenih primerih pa so posebne razmejitvene vrednosti za zdravljenje meningitisa, kar je označeno v izvidu.**

**Če ne gre za vzorec likvor, je nujno, da na možen meningitis pisno in telefonsko opozori napotni zdravnik.**

## Opredelitve S, I, R v letu 2019 in 2022 so enake – novost je obseg njihove uporabe

**Kaj je novega v letih 2019 in 2022 v primerjavi s »starimi« opredelitvami, veljavnimi do leta 2018 (predvsem so razlike v kategoriji I)**

- **V stari opredelitvi** se je kategorija I z besedo imenovala intermediarna (*angl.* intermediate), kar smo slovenili kot »vmesna občutljivost«, 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.
- Nove opredelitve so ukinile uporabo angleške besede »intermediate« (1) in slovenskih prevodov intermediarnost ali vmesna občutljivost.
- Kategorija I pomeni izključno naslednje: »občutljiv, povečana izpostavljenost«.
- 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 4.10.

**Kaj je nespremenjeno in kaj je novega v letu 2022 v primerjavi z letom 2019**

Opredelitev S, I in R je v letu 2022 enaka kot leta 2019.

Novost je v tem, da je nova opredelitev kategorije I v letu 2022 **uporabljena** dosledno, v letu 2019 pa ni bila (uporabljena je bila le v redkih primerih): tam, kjer bo uporaba nove opredelitve kategorije I v letu 2022 najpogostejša, je EUCAST v letu 2019 ni uporabil.

**NOVOST V LETU 2022: potreba po veliki izpostavljenosti za učinkovitost zdravila pri določeni bakteriji je dosledno izražena s črko I, ni več rezultata S z opombo, da je potreben velik odmerek.**

- Način poročanja S z opombo, da je potrebna velika izpostavljenost (velik odmerek), je opušen.
- Potrebna velika izpostavljenost zdravilu po novem dosledno izhaja iz opredelitve črke I, ne pa iz opombe.
- Število rezultatov I se bo v letu 2022 posledično močno povečalo, posebej pri nekaterih bakterijah: ne gre za odpornost, ampak način izražanja dejstva, da je potrebno doseči povečano izpostavljenost bakterije zdravilu.

## Opredelitve S, I, R v letu 2022

Rezultat testiranja občutljivosti izolata za antibiotik je glede črkovnih oznak kategorije enak že desetletja - S, I ali R.

Črke kategorij z besedami pomenijo naslednje (1), izolat je:

- 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 koncentriranjem zdravila na mestu okužbe
- z večjimi odmerki ali na učinkovitejši način odmerjenimi odmerki zdravila.

### **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 povečanje uporabe širokospektralnih zdravil, 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 velik režim odmerjanja ni potreben, če gre za vnetje sečnega mehurja in normalno ledvično funkcijo, saj je povečana izpostavljenost že posledica fiziološkega koncentriranja zdravila na mestu okužbe.

**Ko v nadaljevanju govorimo o potrebi po velikem odmerku, je potrebno misliti na to, da namesto velikega dnevnega odmerka lahko zadostuje koncentriranje zdravila na mestu okužbe.**

V večini ostalih primerov je pri kategoriji I potreben velik dnevni odmerek oziroma učinkovitejši način odmerjanja – časovno, 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 (točneje povečana izpostavljenost bakterije antibiotiku).**

Izolat je v kategoriji I lahko zaradi lastnosti bakterije – glej spodaj opredelitev divjih sevov – ali zaradi pridobljenih šibkih mehanizmov odpornosti izolata. Opredelitev I velja za obe možnosti. **Več o tem v točki 4.5.3.3.**

**Opredelitev: divji sev je sev, pri katerem s fenotipskimi metodami ni mogoče ugotoviti pridobljenih mehanizmov odpornosti.**

Gre torej za naravno stanje bakterije, ki ni razvila odpornosti. Izolat, ki ima lastnosti divjega seva, je torej naravno odporen ali naravno občutljiv za določen antibiotik, kar je odvisno od vrste bakterije in vrste antibiotika. *Streptococcus pyogenes* je npr. naravno občutljiv za zelo nizke koncentracije penicilina in naravno odporen proti aztreonamu.

Divji sevi nekaterih bakterij so naravno manj občutljivi za običajne koncentracije nekaterih antibiotikov, ki so primerni za druge bakterije, standardni odmerki zanje ne zadoščajo, zato je zanje potrebno uporabiti večje odmerke (večjo izpostavljenost zdravilu).

**Ker smo v preteklosti (tudi pri podajanju kumulativnih antibiogramov, npr. v poročilih EARS-Net) črko I praviloma dojemali kot del odpornosti, je potrebno zavestno usvojiti novi pomen črke I – zdaj je to zgolj ena od dveh kategorij občutljivosti, ne več odpornost.**

**Pri primerjavi kumulativnih antibiogramov pridobljenih »po starem« in »po novem« bo potrebno na to opozoriti – na primer: po novem bo delež »S« za npr. ceftazidim pri pseudomonasu 0 % (kategorija S pri ceftazidimu ne obstaja več, zdaj je namesto nje I), po starem je bil preko 90 %.**

Možno izražanje kliničnih rezultatov S, I in R, dovoljene možnosti po EUCAST:

- Izolat sodi v kategorijo S, I ali R.
- Izolat sodi v kategorijo občutljivosti S, I ali R.
- Težava je z besedo »občutljiv« brez dodatnih pojasnil.
  - Prvo stališče EUCAST ob uvedbi novih opredelitev 2019: izolat je občutljiv: beseda vključuje **S + I**.
  - Kasnejša praksa: besedo občutljivost (brez dodatne pojasnitve) EUCAST včasih uporablja tudi kot **S**, brez **I**, ne le v pomenu **S + I**. Nerodno je namreč, če naštevaš več antibiotikov in pri vsakem S rečeš: »občutljiv, standardni režim odmerjanja«.
  - Sama beseda »občutljivost« se bo žal morala razumeti iz konteksta ali pa bo morala biti v besedilu definirana.*
- Izolat je občutljiv pri standardnem režimu odmerjanja - S.
- Kategorijo I se vedno pove v celoti: izolat je »občutljiv ob povečani izpostavljenosti« ali »občutljiv, povečana izpostavljenost« ali »kategorija I« ali »I«.
- Kategorija R: izolat je »odporen proti« antibiotiku. Ali »R« ali »kategorija R«.

## Posledice dosledne uporabe kategorij S, I, R

Spremembe so zbirno prikazane v točki 4.8., s primerjavo rezultatov antibiograma pri nekaterih antibiotikih pri divjem sevu, izolatu *Pseudomonas aeruginosa*.

V tej točki, 4.5, so navedene kombinacije antibiotik / bakterija, pri katerih se pojavlja kategorija I pri divjih sevih (tabeli 2 in 3) ter razprava o pomenu kategorije I v različnih okoliščinah.

## SEZNAM BAKTERIJ, KATERIH DIVJI SEVI POTREBUJEJO VELIKO IZPOSTAVLJENOST.

V naslednjih tabelah, številka 2 in 3, je seznam kombinacij antibiotik/bakterija, kjer je pri divjih sevih rezultat antibiograma kategorija I – najprej je razvrstitev po bakterijah, sledi ista vsebina, le razvrstitev je po antibiotikih.

Nekatere od teh kombinacij antibiotik/bakterija je kot kategorijo I EUCAST uvedel v tabelo razmejitvenih vrednosti v letu 2019 (npr. imipenem za družino *Morganellaceae*), večino teh kombinacij pa je uvedel kasneje.

Pri bakterijskih vrstah, kjer se je sprememba zgodila po letu 2019, je bil rezultat antibiotika prej kategorija S z opombo, da je potrebno uporabiti veliki odmerek, v letu 2022 pa je rezultat I brez opombe – potreba po velikem dnevnem odmerku v smernicah 2022 izhaja iz opredelitve kategorije I (občutljiv, povečana izpostavljenost).

Črka kategorije divjega seva se je torej v mnogih primerih v letu 2022 spremenila iz S v I.

Tabela 2. Seznam kombinacij antibiotik/bakterija, kjer je pri divjih sevih rezultat antibiograma kategorija I – razvrstitev po bakterijah.

Bakterija	Antibiotik, ki ima pri divjem sevu rezultat I - kategorija S pri teh kombinacijah bakterija/antibiotik ne obstaja
<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 splošne okužbe * (za druge enterobakterije, ki v levem stolpcu niso našteje, interpretacije za cefuroksim ni)
<i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. in <i>Providencia</i> spp.	Imipenem
<i>Pseudomonas</i> spp.	Piperacilin-tazobaktam, cefepim, ceftazidim, imipenem, ciprofloksacin, levofloksacin
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Trimetoprim-sulfametoksazol
<i>Acinetobacter</i> spp.	Ciprofloksacin
<i>Staphylococcus</i> spp.	Cefotaksim, ceftriakson, cefaklor, ciprofloksacin, levofloksacin
Streptokoki skupine A, B, C, G	Levofloksacin
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Levofloksacin
<i>Enterococcus</i> spp.	Imipenem
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksicilin p.o., amoksicilin-klavulanska kislina p.o., cefuroksim p.o. - <b>vsí peroralni betalaktami.</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Cefuroksim p.o.
<i>Neisseria meningitidis</i>	Kloramfenikol
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Amoksicilin-klavulanska kislina, ceftazidim, doksiciklin, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol

\* Za cefuroksim p.o. in enterobakterije, glej tabelo 4 (le za nezapletene okužbe sečil) – tam je kategorija divjih sevov S. Redka bakterija *Burkholderia pseudomallei* v tabeli 3 zaradi preglednosti ni navedena.

Tabela 3. Seznam kombinacij antibiotik/bakterija, kjer je pri divjih sevih rezultat antibiograma kategorija I – razvrstitev po antibiotikih.

Antibiotik, ki ima pri divjem sevu rezultat I - kategorija S pri teh kombinacijah bakterija/antibiotik ne obstaja	Povečana izpostavljenost je pri divjih sevih potrebna pri naslednjih bakterijskih vrstah
Amoksisilin p.o., amoksisilin-klavulanska kislina p.o.	<i>Haemophilus influenzae</i>
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> , <i>Moraxella catarrhalis</i> (za enterobakterije, ki niso našteje, interpretacije za cefuroksim ni)
Cefuroksim p.o.	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Ceftriakson, cefotaksim, cefaklor	<i>Staphylococcus</i> spp.
Ceftazidim, cefepim	<i>Pseudomonas</i> spp.
Imipenem	<i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. in <i>Providencia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterococcus</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> , <i>Staphylococcus</i> spp.
Trimetoprim-sulfametoksazol	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Kloramfenikol	<i>Neisseria meningitidis</i>

\* Za cefuroksim p.o. in enterobakterije, glej tabelo 4 (nezapletene okužbe sečil) – tam je kategorija divjih sevov S.

## O kategoriji I – podrobnosti – najdemo jo lahko v tabeli rezultatov ali v opombi; lahko je »intrinzična« ali »pridobljena«

*Vedeti, kateri antibiotiki pri določeni bakteriji za učinkovitost potrebujejo povečano izpostavljenost, je koristno tudi, če antibiograma še nimamo.*

Če gre za kombinacijo antibiotik / bakterija iz tabele 2 ali 3, standardni dnevni odmerek ne zadostuje, saj kategorije S ne more biti, če ni pridobljene odpornosti, gre za kategorijo I. To znanje je uporabno v naslednjih okoliščinah:

### 1. antibiograma še nimamo, poznamo pa vrsto izolata

**Primer 1:** vemo, da smo iz kužnine osamili *Haemophilus influenzae* brez betalaktamaz. Odločimo se za p.o. amoksisilin. Ker pri *H. influenzae* amoksisilin nikoli ni v kategoriji S, vemo, da moramo za zdravljenje uporabiti veliki dnevni odmerek amoksicilina.

**Primer 2:** izolat *Pseudomonas aeruginosa* - uporabiti moramo veliki dnevni odmerek kateregakoli od naslednjih antibiotikov: piperacilin-tazobaktam, cefepim, ceftazidim, imipenem, ciprofloksacin, levofloksacin.

**Primer 3:** izolat *Escherichia coli* – če uporabimo i.v. cefuroksim za pielonefritis, moramo uporabiti veliki dnevni odmerek.

### 2. izkustveno zdravimo okužbo, kjer je izolat med pogostimi povzročitelji, zato moramo ciljati tudi nanj

**Primer:** predpostavimo, da je betalaktamaza pozitivni *H. influenzae* med pogostimi povzročitelji akutnega poslabšanja KOPB zaradi bakterijske okužbe dihal. Odločimo se npr. za p.o. amoksisilin s klavulansko kislino. Ker le-ta pri *H. influenzae* nikoli ni v kategoriji S, vemo, da moramo za izkustveno zdravljenje uporabiti veliki dnevni odmerek antibiotika.

*Kategorija I je včasih v izvidu »skrita« v opombi pod tabelo antibiograma*

Kategorija I je v izvidu s končnim antibiogramom iz izvida razvidna, toda ne vedno iz tabele antibiograma. Včasih je napisana v opombi – to se dogaja pri bakterijah, kjer občutljivost za en antibiotik pomeni občutljivost za številne antibiotike. V naslednjih vrsticah so nekateri primeri.

**Primer 1:** *Staphylococcus aureus* – občutljivost za »okksacilin« pomeni občutljivost za ustrezne cefalosporine, ki so navedeni v opombi v izvidu – vendar je občutljivost za cefotaksim in ceftriakson v kategoriji »I« - ne »S«

**Primer 2:** *H. influenzae* – občutljivost za »presejalni penicilinski disk« pomeni tudi občutljivost za ampicilin: za p.o. amoksicilin (z ali brez klavulanske kisline) in p.o. cefuroksim aksetil to pomeni »I« – ne »S«

**Primer 3:** *H. influenzae* – občutljivost za ampicilin pomeni tudi občutljivost za p.o. amoksicilin (z ali brez klavulanske kisline), vendar pri p.o. antibiotiku to pomeni »I« – ne »S«.

*Kategorija I je ista, če gre za rezultat I divjega seva – »intrinzični I« (brez mehanizmov odpornosti), ali če je kategorija I povzročena zaradi šibkih mehanizmov odpornosti – »pridobljeni I«. Kaj pa tveganje odpornosti?*

I pri bakterijah, katerih divji sevi sodijo v kategorijo S, pomeni, da so šibki mehanizmi odpornosti že prisotni – če se izražanje odpornosti poveča (npr. pomnoževanje plazmidov, povečana ekspresija genov za tvorbo encimov za razgradnjo antibiotika), se I lahko spremeni v R (npr. ob izpostavitvi bakterije antibiotiku).

**Verjetno** je nadaljnji razvoj odpornosti pogostejši, če so pridobljeni mehanizmi odpornosti že prisotni. **Menimo, da je izjemoma, v določenih primerih »pridobljene« kategorije I, smiselna previdnost, npr. pri prisotnosti karbapenemaz. (Naj omenimo dodatni problem, da se karbapenemaza na mobilnem genskem elementu lahko prenese na drugo odporno bakterijo – rezultat pri bakteriji, prejemniku gena, je navadno kombinacija odpornosti obeh bakterij.)**

Primer naravne in pridobljene kategorije I pri občutljivosti za imipenem, pri enterobakterijah:

- *Morganella morganii*, *Proteus* spp. in *Providencia* spp. so naravno slabo občutljive za imipenem, divji sevi so v kategoriji I, kar je naravno stanje **brez pridobljenih mehanizmov odpornosti** — ni pričakovati, da bi se med zdravljenjem z imipenemom – doseči moramo le veliko izpostavljenost antibiotiku - razvila odpornost nanj.
- Če pa je izolat *E. coli* v kategoriji I za imipenem, to pomeni, da ima **že veliko pridobljenih mehanizmov odpornosti** (divji sev je v kategoriji S) – morda ima karbapenemazo (tega brez dodatnih testov ni mogoče vedeti) – in trenutna kategorija I se morda lahko hitro spremeni v R – v odpornost proti karbapenemom. Tega ne vemo, vendar se je treba zavedati, da pridobljena kategorija I pomeni prisotnost mehanizmov odpornosti.

## Aminoglikozidi in kolistin - novosti v letu 2022 – rezultat (S), črka S v oklepaju

EUCAST je v letu 2019 naredil pregled strokovne literature o aminoglikozidih in spremembe v letu 2022, ki so navedene v nadaljevanju, so rezultat teh analiz. Zaključki so v bistvu enaki kot rezultati velikokrat citirane metaanalize o uspešnosti zdravljenja iz leta 2007. Za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo za aminoglikozide občutljive bakterije, velja:

- **kot samostojno zdravilo (monoterapija) so učinkoviti za zdravljenje« okužb, ki izvirajo iz sečil«**
- **pri sistemskih okužbah, učinkovitost aminoglikozidov kot samostojnega zdravila ni jasna, zato je rezultat aminoglikozidov za divje seve v kategoriji (S). Sistemskih okužb EUCAST ne opredeljuje.**

Kar je navedeno v zgornjih dveh alinejah, bomo izrazili v izvidu s črko S v oklepaju, opomba v izvidu bo pojasnila, kaj to pomeni za okužbe sečil in ostale okužbe. Še prej pa bomo napisali nekaj vrstic razlage o rezultatu (S), S v oklepaju.

**Prej rezultata (S) ni bilo. Po novem se uporablja za kolistin in aminoglikozide.**

**EUCAST s tem označi antibiotike, ki po novem za samostojno rabo pri sistemskih okužbah niso primerni.**

Tehnično gledano: testiranje teh antibiotikov temelji na ECOFF vrednostih, (S) pomeni: **odsotni so pridobljeni mehanizmi odpornosti**, to za rezultat (S) piše tudi v legendi tabele antibiograma.

Drugače povedano: pomeni, da gre za divji sev.



Lahko bi pisali tudi (R) – črko R v oklepaju: pomeni, da ima izolat pridobljene mehanizme odpornost, ni divji sev, zdravljenje bo verjetno neuspešno. Pomen črke R v oklepaju in brez oklepaja je podoben, zato EUCAST dopušča, da R izpisujemo brez oklepaja tudi pri antibiotikih, ki imajo rezultat S v oklepaju. Zato bomo pisali R brez oklepajev.

**Aminoglikozidi in kolistin bodo torej imeli rezultat (S) ali R.** Opombe ob (S) bodo nekoliko različne:

**Kolistin; vse bakterije,** rezultat (S), opomba v izvidu: [praviloma kolistin uporabimo skupaj z drugim učinkovitim zdravljenjem, ne kot monoterapijo.](#)

**Aminoglikozidi; stafilokoki:** rezultat (S), opomba v izvidu: [pri stafilokoknih okužbah lahko aminoglikozid uporabljamo le skupaj z drugim učinkovitim zdravljenjem, ne kot monoterapijo.](#)

**Aminoglikozidi; enterobakterije, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*:** rezultat (S), opomba v izvidu: [»okužbe, ki izvirajo iz sečil«, lahko zdravimo z aminoglikozidom v monoterapiji. Pri ostalih okužbah aminoglikozid uporabljamo le v kombinaciji z drugim učinkovitim zdravljenjem.](#)

**Drugo učinkovito zdravljenje EUCAST opredeljuje:** pomeni sočasno uporabo drugega antibiotika, za katerega je izolat občutljiv, ali v določenih primerih sočasno kirurško zdravljenje.

## Aminoglikozidi - o odmerjanju in učinkovitosti – antibiotikih s kategorijo (S)

Bistvena dejstva o kategoriji (S) so navedena v splošnem delu točke 4.6. Tu je nekaj posebnosti. Veliko vprašanj, zlasti o odmerkih aminoglikozidov, je ostalo odprtih. O aminoglikozidih, o poročanju, o opombah in odmerkih, je EUCAST objavil kratek razlagalni dokument (vodilo), ki je **koristno branje, vendar pa ni zadostno za odmerjanje v praksi.**

**Odsotnost gentamicina pri rodu *Pseudomonas*:** pri rodu *Pseudomonas* po novem ne bo rezultata gentamicina.

Zanj ni več EUCAST razmejitvenih vrednosti), ker obstaja sum, da je klinično premalo učinkovit – zdaj je v kategoriji IE (ni dovolj dokazov) in ga ni mogoče testirati.

**Odmerjanje vseh aminoglikozidov je zapleteno. Odmerjanje je individualno in odvisno od vrste okužbe – glej poseben dokument: vodila EUCAST za aminoglikozide ter drugo literaturo.**

### **Povezana tema: aminoglikozidi pri streptokokih skupine viridans in enterokokih**

V letu 2022 pri aminoglikozidih na tem področju ni nobenih sprememb.

Pri streptokokih in enterokokih aminoglikozidi niso substanca, učinkovita sama po sebi, te bakterije so proti njim intrinzično šibko odporne. Aminoglikozidi so le **potencialni sinergistični dejavnik**, ki lahko izboljša učinkovitost drugega učinkovitega antibiotika.

Mikrobiološki laboratorij bo (zlasti pri invazivnih izolatih streptokokov skupine viridans in enterokokih) še naprej testiral aminoglikozid (običajno gentamicin) na »LLR« in »HLR«, z interpretacijo LLR in HLR v izvidu (angleške kratice).

- LLR – (*angl.* low level resistance): Izolat ima intrinzično nizko stopnjo odpornosti proti antibiotiku - pričakovati je sinergijo s penicilini in glikopeptidi, če je izolat zanje občutljiv.
- HLR – (*angl.* high level resistance): Izolat ima visoko stopnjo odpornosti proti antibiotiku - ni sinergije s penicilini ali glikopeptidi.

## Kolistin - o odmerjanju in učinkovitosti – antibiotik s kategorijo (S)

- Določanje občutljivosti za kolistin je možno le z mikrodilucijsko metodo
- zdravljenje s kolistinom je manj učinkovito kot zdravljenje z drugimi antibiotiki
- odmerjanje je izredno zapleteno, pogosto se kolistin uporabi hkrati z drugim antibiotikom
- zaradi navedenih razlogov svetujemo uporabo pod vodstvom specialista infektologa.

**Leta 2019** je na 30 straneh izšlo **mednarodno usklajeno priporočilo** (prosto dostopno na medmrežju) o odmerjanju kolistina, v pripravi smernic je sodeloval **tudi EUCAST** (4). Ne vsebuje le odmerjanja, ampak tudi odgovarja na vprašanje, ali je kolistin uporaben kot samostojen antibiotik. Velika večina sodelujočih strokovnjakov je pri različnih bakterijah poleg kolistina priporočila hkratno zdravljenje z dodatnim antibiotikom (4).

**Zelo podobno sporočilo kot EUCAST je objavil tudi CLSI za kolistin in polimiksin B, citiramo del:**

»Klinični in PK/PD podatki kažejo, da imata kolistin in polimiksin B omejeno klinično učinkovitost. Močno priporočamo alternativna zdravila. Kolistin in polimiksin B naj se uporabita v kombinaciji še z enim ali več učinkovitimi protimikrobnimi zdravili. Priporočamo posvetovanje s specialistom infektologom.«

### Izjeme: rezultat antibiograma je »občutljiv« (kategorija S ali I), rezultat zdravljenja pa nepredvidljiv

Osnovna pravila, opredelitve S in I kategorije povedo, da je ob S ali I rezultatu pričakovati klinično uspešno zdravljenje. Vendar v nekaj primerih EUCAST z opombo pove, da je v nekaterih okoliščinah pri enterobakterijah ta verjetnost uspeha lahko zmanjšana. Gre za opombe, kjer je rezultat za nekatere betalaktamske antibiotike sicer S ali I, vendar hkrati EUCAST predvideva, da so v bakterijah že prisotni šibko izraženi mehanizmi odpornosti (rezultat je ob testiranju S ali I), ki se lahko med zdravljenjem bolj izrazijo in zmanjšajo uspeh zdravljenja, zlasti sistemskih okužb. Mikrobiološki laboratorij pri ustrezni bakterij in ustreznih okoliščinah ob izolatu izda eno od treh spodaj navedenih opozorilnih opomb.

1. Pri bakterijskih vrstah *E. coli*, *Klebsiella* spp. (razen *K. aerogenes*) in *Raoultella* spp. opomba pravi: »Pri izolatu smo zaznali odpornost proti vsaj enemu izmed cefalosporinov 3. ali 4. generacije. Če ne gre za okužbo sečil, je uspeh zdravljenja s katerikoli cefalosporinom negotov, čeprav je izolat zanj občutljiv.« Pogoji, kdaj opombo pripravimo v izvid k izolatu, so: gre za navedene bakterijske vrste. Ne gre za okužbo sečil. Vsaj eden od cefalosporinov 3. ali 4. generacije mora imeti rezultat R, in vsaj eden rezultat S ali I.
2. Pri bakterijah: *Enterobacter cloacae* kompleks, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii* kompleks (vključuje tudi vrste *Citrobacter braakii*, *Citrobacter murlinae*, *Citrobacter werkmanii*, *Citrobacter youngae*) in *Hafnia alvei* je tveganje za izražanje AmpC ob izpostavljenosti nekaterim betalaktamskim antibiotikom **veliko**, zato dodamo opombo »Vrsta ima naravno betalaktamazo AmpC: zdravljenje s cefotaksimom, ceftriaksonom ali ceftazidimom ni priporočljivo (ne v monoterapiji, ne v kombinaciji z aminoglikozidi) zaradi velikega tveganja razvoja odpornosti.«
3. Pri bakterijskih vrstah *Providentia stuartii*, *Providentia rettgeri*, *Serratia marcescens* in vrstah rodu *Morganella* je tveganje za indukcijo izražanja AmpC **manjše**, zato dodamo opombo »Vrsta ima naravno betalaktamazo AmpC - izolat, občutljiv za cefotaksim, ceftriakson ali ceftazidim, lahko med zdravljenjem postane proti navedenim antibiotikom odporen, a se to zgodi redko.«

## Omejitev veljavnosti rezultata na posebne vrste okužb

Večina rezultatov antibiograma velja na splošno, za različne okužbe – klinični zdravnik uporabi antibiotik in odmerek, ki je v danih okoliščinah najprimernejši.

Posebnost pa so rezultati, ki ne veljajo na splošno, temveč le v primeru okužb sečil.

Do leta 2019 so bili na voljo le posebni rezultati za »nezapletene okužbe sečil, kasneje je EUCAST uvedel dodatno kategorija – vrsto okužb: nekateri rezultati veljajo le za **»okužbe, ki izvirajo iz sečil«**.

Obe kategoriji je potrebno razlikovati, EUCAST jih je opredelil in na to opredelitev se nanašajo rezultati antibiograma. Opredelitvi po EUCAST sta:

**Nezapletene okužbe sečil so:** akutne, sporadične ali ponavljajoče se okužbe sečil (nezapleteni cistitis) pri bolnikih, pri katerih niso znane anatomske ali funkcionalne abnormalnosti ali sočasne bolezni.

Nekatera zdravila, ki se uporabljajo le za nezapletene okužbe sečil (vsaj v peroralni obliki), so zbrana v tabeli 4.7.1.

**Okužbe, ki izvirajo iz sečil, so:** okužbe, ki izvirajo iz sečil, a niso omejene na sečila: vključujejo akutni pielonefritis in okužbe krvi.

**Seznam antibiotikov in bakterij, za katere velja, da imajo vsaj en rezultat, ki velja le za »okužbe, ki izvirajo iz sečil«:**

- aminoglikozidi pri okužbi sečil z enterobakterijami, z rodov *Pseudomonas* ali *Acinetobacter*, za uporabo v monoterapiji
- ceftibuten pri okužbi sečil z enterobakterijami

**»Sistemske okužbe«** v dokumentih EUCAST niso opredeljene, čeprav so pogosto omenjene.

**Iz kratic antibiotika in njegove legende ali iz imena antibiotika v tabeli ali iz opombe ob antibiotiku je razvidno, ali gre za rezultat:**

- za nezapletene okužbe sečil
- za okužbe, ki izvirajo iz sečil
- za površinsko, lokalno rabo antibiotikov (antibiograma za lokalno rabo zaenkrat ne delamo)
- ki velja "na splošno", brez zgornjih omejitev – **pri večini antibiotikov še vedno obstaja le »splošni« rezultat.**

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

- razlike so lahko v uporabi različnih farmacevtskih oblik zdravila – antibiotik ima v takem primeru v izvidu dva rezultata, npr. enega za p.o. cefuroksim (cefuroksim aksetil), drugega za i.v. cefuroksim (cefuroksim).
- razlike so lahko za isti antibiotik pri različnih okužbah - za amoksicilin s klavulansko kislino pri enterobakterijah npr. je pri izolatih iz seča en rezultat za nezapletene okužbe sečil, drugi za ostale okužbe;
- pri aminoglikozidih je pri po Gramu negativnih bakterijah v bistvu različen rezultat za sistemske okužbe in »okužbe, ki izvirajo iz sečil«, kar je razvidno iz opombe k antibiotiku, ki ima rezultat v oklepaju (S). Ponovimo jo: **»okužbe, ki izvirajo iz sečil«, lahko zdravimo z aminoglikozidom v monoterapiji. Pri ostalih okužbah aminoglikozid uporabljamo le v kombinaciji z drugim učinkovitim zdravljenjem.**

Tabela 4. Antibiotiki, katerih rezultati veljajo le za nezapletene okužbe sečil.

ANTIBIOTIK	Rezultat za nezapletene okužbe sečil velja za naslednje bakterije	Opombe
Ampicilin p.o. * (rezultat velja tudi za amoksicilin)	Enterobakterije	Rezultat za p.o. ampicilin, ki velja tudi za p.o. amoksicilin, velja le za nezapletene okužbe sečil.
Amoksicilin-klavulanska kislina** (poseben rezultat za nezapletene okužbe sečil)	Enterobakterije	Pri izolatih iz seča sta dva rezultata - en rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil (antibiotik uporabljen p.o.), drugi za sistemsko rabo (antibiotik uporabljen i.v.).
Cefadroksil, cefaleksin, cefiksime (p.o. antibiotiki)	Enterobakterije	
Cefuroksim p.o.** (rezultat velja za nezapletene okužbe sečil)	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (razen <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. in <i>P. mirabilis</i> . Za druge vrste enterobakterij ni interpretacije.	Pri izolatih iz seča sta dva rezultata - en rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil (antibiotik uporabljen p.o. ali i.v. – divji sevi imajo rezultat S), drugi za sistemsko rabo (antibiotik uporabljen i.v., rezultat velja tudi za splošne okužbe, divji sevi imajo rezultat I: potrebna je povečana izpostavljenost.
Ciprofloksacin, levofloksacin	<i>Enterococcus</i> spp., <i>Aerococcus sanguinicola</i> in <i>A. urinae</i> .	
Norfloksacin	Enterobakterije	
Fosfomicin p.o.***	<i>E. coli</i>	Rezultat diska velja le za <i>E. coli</i> .
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>	

\* Testira se disk ampicilina, ki ima v tabeli rezultatov en sam rezultat, vendar **pri enterobakterijah** opombo v izvidu: [Rezultat velja za i.v. ampicilin in i.v. amoksicilin. Pri peroralni uporabi rezultat velja le za okužbe sečil, kriteriji za ostale okužbe za peroralno zdravljenje še niso določeni.](#)

\*\* Za cefuroksim in amoksicilin s klavulansko kislino sta v izolatih enterobakterij iz sečil dva rezultata - eden za sistemske okužbe in velja za i.v. obliko in rezultat za nezapletene okužbe sečil, ki velja za p.o. obliko.

Opomba pri rezultatu amoksicilina s klavulansko kislino, ki ni le za nezapletene okužbe sečil: [rezultat velja za i.v. obliko. Pri peroralni uporabi rezultat velja le za okužbe sečil, kriteriji za ostale okužbe za peroralno uporabo še niso določeni.](#)

\*\*\* Vprašanje učinkovitosti p.o. fosfomicina za ostale enterobakterije je odprto, kaže da kljub šibki »in vitro« občutljivosti p.o. fosfomicin na vrsto *K. pneumoniae* klinično verjetno ne učinkuje. »In vitro« določanje občutljivosti za druge bakterije je možno le z določanjem MIK z agar dilucijo, kar za nezapletene okužbe sečil ne pride v poštev.

Tabela 5. *Pseudomonas aeruginosa* kot primer zbirke sprememb v letu 2022 - razlike v antibiogramu po smernicah EUCAST prej in zdaj.

Antibiotik	Rezultat do aprila 2022	Rezultat od 4. aprila 2022, verzija EUCAST 12.0
Piperacilin-tazobaktam	S + op.1	I
Cefepim	S + op.1	I
Ceftazidim	S + op.1	I
Imipenem	S + op.1	I
Aztreonam	S + op.1	I
Ciprofloksacin	S + op.1	I
Meropenem <sup>op.2</sup>	S <sup>op.2</sup>	S <sup>op.2</sup>
Amikacin	S + op.1	(S)
Gentamicin	S + op.1	Za gentamicin pri <i>Pseudomonas</i> spp. testiranje ni več možno, ni interpretacije con, kategorija je IE, ker klinična učinkovitost gentamicina ni jasna.

<sup>op.1</sup> Do sedaj je bila za vsak antibiotik, ki ima v tabeli zgoraj vpisano + op.1, pod tabelo opomba: »**uporabljammo le veliki odmerki**«. V letu 2022 bo pri teh antibiotikih **kategorija I, brez opombe o odmerku pod tabelo**.

<sup>op.2</sup> Meropenem – edini antibiotik, ki se pri rodu *Pseudomonas* že od prej uporablja kot standardni režim odmerjanja, zato edini, ki prej ni imel opombe, da je potreben velik odmerek, po novem pa divji sev ne bo I, ampak bo edini od standardnega nabora antibiotikov z rezultatom S. Vendar so vsi ostali antibiotiki (sedaj I) obdržali enako učinkovitost, spremenil se je način prikazovanja: črka I pove: če se antibiotik ne koncentrira na mestu okužbe, je potreben veliki odmerek antibiotika. Opomba k tabeli: rezervni antibiotik: ceftolozan-tazobaktam (ki ni v rednem naboru za testiranje, je le za odporne seve) je posebnost glede odmerkov - v izvidu je tudi po novem vedno opomba: **Pri bolnišnični pljučnici (vključno pri umetnem predihavanju) uporabimo dvakrat večji odmerek kot pri okužbi sečil ali intraabdominalni okužbi**.

#### POVZETEK TABELE.

V prvih šestih vrsticah tabele 5 – kjer so pogosti antibiotiki za rod *Pseudomonas* - gre za isto vsebino, ki je bila prej izražena s črko S in opombo o nujnosti velikega odmerka, v letu 2022 pa je vsebina preprosto izražena s črko I (oz. njeno opredelitvijo). Rezultat istega izolata, divjega seva, namesto S postane I. **Vsebina, občutljivost izolatov, se ni spremenila, le način izražanja sporočila je drugačen.**

**Med pogosto uporabljanimi antibiotiki je edino meropenem v obeh letih v kategoriji S.**

Nevarnost novih smernic, verzija 12.0, je ravno v tem, da bi zdravniki preveč uporabljali meropenem, ki je v kategoriji S, če ne bodo uporabljali antibiotikov, ki imajo rezultat I.

V Švici je ob enaki spremembi antibiogramov poraba meropenema za okužbe s pseudomonasom poskočila za 10-krat: s treh na 30 odstotkov – razen pri infektologih, ki so bili podrobno seznanjeni s pomenom spremembe opredelitve I.

**Ni razloga, da ne bi predpisovali antibiotika z rezultatom I**, le kategorijo I bo treba po novem dojeti kot občutljivost, ne nekaj vmesnega, potencialno neučinkovitega – seveda ob povečani izpostavljenosti mikroba antibiotiku, ki je bila na drugačen način (opomba: potreben je velik odmerek) izražena že do sedaj.

Beseda intermediarnost, vmesna odpornost ali vmesna občutljivost, je prepovedana zato, ker »namiguje« na nekaj vmesnega, intermediarnega, negotovega. Preprečuje, da se »razbije miselna povezava« kategorije I z nečim vmesnim, negotovim. **Sprememba pomena kategorije I je velika, saj smo desetletja I jemali kot nekaj vmes, bolj R kot I.**

## Interpretacije antibiograma, ki ne izhajajo iz spletne strani EUCAST -

<http://www.eucast.org>

- izjemoma, če presodimo, da je to zares potrebno in koristno, v Sloveniji uporabimo druge smernice EUCAST, drugih nacionalnih komisij za postavljanje razmejitvenih vrednosti, vir in vsebina prevzema bo izjema navedena v tem dokumentu, v tej točki, in/ali neposredno v izvidu.
- iz francoskih smernic EUCAST – SFM bomo v letu 2022 verjetno prevzeli interpretacijo za levofloksacin za bakterijo *Stenotrophomonas maltophilia* – tudi francoske smernice za evropskimi zaostajajo približno 4 mesece.

### Področje tehnične negotovosti

Pojasnilo: ko v nadaljevanju govorimo o tehnični negotovosti, govorimo o »intrinzični« tehnični negotovosti, ne o morebitnih tehničnih napakah. Pojasnili smo, da je EUCAST zanesljivo klinično kategorijo I dobil le tako, da je tehnično negotovost (področja, kjer kljub natančnemu delu metode ne dajo zanesljivih rezultatov), izvzel iz kategorije I.

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

ATU in kategorija I nimata nič skupnega. ATU lahko nastopa v kategorijah S, I ali R.

V uvodoma opisanem procesu EUCAST določi razmejitvene 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 sistemsko nezanesljiva.**
- EUCAST je pojav imenoval **področje tehnične negotovosti** (*angl.* »Area of Technical Uncertainty«, s kratico **ATU**).

#### Pristop laboratorijev pri nas, 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 začasnega 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: če ga dobimo, kajti tudi alternativna metoda da lahko rezultat v področju 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: R\*. 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 (da ne bi mislili, da je bil izpuščen iz testiranja)
2. navedena je možna kategorija rezultata
3. sporočeno je, da je kategorija rezultata (v navedenem primeru R) za antibiotik nezanesljiva, upoštevati je potrebno možnost, da je rezultat morda drugačen (v navedenem primeru morda S – kategorija I ne obstaja).

**Na osnovi teh podatkov se zdravnik, ki pozna klinično sliko, pomen rezultata z zvezdico – nezanesljiv rezultat, in bolnika, lahko informirano odloči.**

## Osnovni viri

1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <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.
4. Tsuji BT, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 39 (1), 10-39. Jan 2019.