

Iztok Štrumbelj, Mateja Pirš

Dokument SKUOPZ 001.

Osnove antibiograma po smernicah EUCAST – 4. izdaja, junij 2024

***Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ),
junij 2024***

Priporočeno citiranje: Štrumbelj I, Pirš M. ***Dokument SKUOPZ 001. Osnove antibiogram po smernicah EUCAST, 4. izdaja, junij 2024*** [internet]. Dosegljivo na: <https://imi.si/skuopz>

Kazalo:

- 1 UVOD
- 1.1 Čas veljavnosti in vsebina besedila
- 1.2 Kaj je EUCAST?
- 1.3 Kje najdemo vsebino smernic EUCAST?
- 1.4 Kaj je SKUOPZ?
- 2 PRINCIP: USPEH ZDRAVLJENJA JE ODVIŠEN OD UČINKA ANTIBIOTIKA V STIKU Z BAKTERIJO
- 3 SPLOŠNO OPOZORILO ZA PRAVILNO INTERPRETACIJO REZULTATOV ANTILOGRAMA
- 4 OPREDELITVE ODMERKOV, IZPOSTAVLJENOSTI ANTIBIOTIKU, REZULTATOV ANTILOGRAMA
- 4.1 Kaj pomeni »izpostavljenost«?
- 4.2 Kako je odmerjanje antibiotika povezano z določanjem občutljivosti zanj?
- 4.3 Opredelitev najpogostejših kategorij, ki so rezultat antibiograma – S, I, R.
- 4.4 Kaj pomeni (S), to je pogojna občutljivost ali S v oklepaju?
- 4.5 Kaj pomeni rezultat z zvezdico ob črki - npr. S*, I* ali R*?
- 4.6 Primerljivost podatkov analiz kumulativnih antibiogramov do in po letu 2022 je otežena
- 5 VRSTNO SPECIFIČNI IN VRSTNO NESPECIFIČNI ANTILOGRAM – NOV PRISTOP V LETU 2024**
- 5.1 Osnove – kako EUCAST določi klinične razmejitvene vrednosti (KRV) in kaj stori, če to ni mogoče
- 5.2 Vrsto specifični antibiogram
- 5.3 Vrsto nespecifični antibiogram – rezultat antibiograma ni kategorija, ampak zaključek analize**
- 5.4 Kompleks *Burkholderia cepacia* - MIK je možen, vendar interpretacije ni (»kategorija« NI)
- 5.5 Antibiotika v izvidu antibiograma ne najdem – kaj to pomeni?
- 6 REZULTAT JE LAHKO SPECIFIČEN ZA DOLOČENE VRSTE OKUŽB ALI NAČIN UPORABE (i.v., p.o.)
- 6.1 Kaj so divji sevi?
- 6.2 Opredelitev različnih okužb, pri katerih se rezultati v antibiogramu lahko razlikujejo od splošnih
- 6.2.1 Okužbe sečil
- 6.2.2 Bakterijski meningitis
- 6.3 Isti antibiotik (ista učinkovina) ima za isti izolat lahko v antibiogramu več kot en rezultat
- 6.4 Kako lahko iz izvida razberem, za katere okoliščine (okužba, oblika antibiotika) rezultat velja?
- 6.5 Izjeme: primer pravila, ki v posebnih okoliščinah opozarja na negotovost rezultata I ali S
- 7 POSEBNE TEME
- 7.1 *Haemophilus influenzae* in izbrani betalaktamski antibiotiki
- 7.2 Enterobakterije in aminopenicilini
- 7.3 Fosfomicin
- 7.4 Aztreonam–avibaktam
- 7.5 Cefiderokol. Tehnične omejitve testiranja. Uporaba cefiderokola pri bakterijskih vrstah *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*
- 7.6 Daptomicin in enterokoki

1 UVOD

1.1 Čas veljavnosti in vsebina besedila

Vsebina velja od junija 2024 naprej (od uveljavitve smernic EUCAST 2024 v slovenskih laboratorijih) do naslednje izdaje, predvidoma leta 2025.

V lanskem besedilu smo spremembe prikazali v primerjavi s predhodnimi smernicami. Letos vsebino večinoma predstavljamo brez primerjav s preteklostjo, razen v točki 5, kjer gre za obširnejšo spremembo.

Združili smo posodobljeno in skrajšano vsebino lanskega dokumenta ter letošnje novosti.

Na koncu so posebne teme, pomembne za vsakdanjo prakso in s primeri ponazorjeni predstavljeni principi.

1.2 Kaj je EUCAST?

Evropska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (*angl.* European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) je nevladna organizacija, ki so jo leta 1997 ustanovili Evropsko združenje za klinično mikrobiologijo in infekcijske bolezni (*angl.* European Society For Clinical Microbiology And Infectious Diseases - ESCMID), Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (*angl.* European Centre For Disease Prevention And Control - ECDC) in nacionalne komisije za razmejitvene vrednosti šestih evropskih držav. Osnovni cilji so standardizacija testiranja občutljivosti za protimikrobna zdravila v Evropi, usklajevanje in po potrebi revizija razmejitvenih vrednosti za interpretacijo rezultatov testiranja občutljivosti bakterij za že obstoječa protimikrobna zdravila ter določanje razmejitvenih vrednosti za nova protimikrobna zdravila za Evropsko agencijo za zdravila (European Medicines Agency - EMA).

1.3 Kje najdemo vsebino smernic EUCAST?

Vse vsebine so prosto dostopne na obširni spletni strani EUCAST <https://www.eucast.org/>.

1.4 Kaj je SKUOPZ?

Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) je nacionalna komisija (*angl.* National Antimicrobial Committee, NAC) in članica EUCAST. Naloga SKUOPZ je redno implementirati smernice EUCAST v vse mikrobiološke laboratorije v Sloveniji in poskrbeti, da z usklajeno in ustrezno metodologijo dosegamo pravilne rezultate. Poleg tega skrbi za ustrezno in razumljivo sporočanje rezultatov testiranja občutljivosti povzročiteljev okužb zdravnikom, ki protimikrobna zdravila predpisujejo. Vsi dokumenti in poročila, ki jih pripravlja SKUOPZ, so prosto dostopni na spletni strani <https://imi.si/skuopz/>.

2 PRINCIP: USPEH ZDRAVLJENJA JE ODVIŠEN OD UČINKA ANTIBIOTIKA V STIKU Z BAKTERIJO

Na učinek antibiotika vplivajo:

1. vrsta bakterije (različne vrste so različno občutljive za določen antibiotik).

2. koncentracija antibiotika na mestu stika bakterija/antibiotik, v odvisnosti od časa. Dejavniki vpliva:

- **režim odmerjanja** (režim med drugim vsebuje: način aplikacije (peroralno: **p.o.** ali intravenozno: **i.v.**, drugi načini); čas med odmerki; velikost odmerka...)
- **vrsta in lokacija okužbe**
- **lastnosti bolnika** v času okužbe oz. zdravljenja (splošne lastnosti in prizadetost bolnika, farmakokinetika v bolezni).

V odvisnosti od teh dejavnikov se učinek delujočega antibiotika stopnjuje, od šibkega zaviranja rasti bakterij do bolj ali manj hitrega ubijanja. Če so antibiotik, človekov imunski sistem in morebitne druge oblike zdravljenja (npr. kirurški poseg) uspešni, se učinek izrazi kot uničenje bakterij in zamejitev in zdravljenje okužbe.

Zaradi vpliva vseh naštetih spremenljivk pri antibiotikih, ki se uporabljajo v različnih farmacevtskih oblikah in pri različnih okužbah, ne moremo pričakovati enotnega učinkovanja in enega rezultata antibiotika za vse našete okoliščine oz. spremenljivke. Običajno je rezultat antibiotika res eden, pogosto pa tudi ne.

3 SPLOŠNO OPOZORILO ZA PRAVILNO INTERPRETACIJO REZULTATOV ANTILOGRAMA

Zaradi v prejšnji točki pojasnenih dejstev ima isti antibiotik v izvidu antibiograma (testiranja bakterijske občutljivosti) pri istem izolatu neredko **več rezultatov, ki so navedeni v tabeli ali v komentarjih pod njo** – komentarji so integralni del izvida. **V tabeli antibiograma je le osnovni rezultat, brez opredelitve okoliščin.**

Pri vrstno nespecifičnem antibiogramu - glej točko 5.3 - v tabeli interpretacije ni oz. je rezultat v tabeli le **NI** – ni interpretacije. Zato je v vsakem izvidu nad tabelo dodano uvodno opozorilo, ki se glasi:

Za pravilno interpretacijo rezultatov antibiograma je **poleg rezultatov antibiotika v tabeli** potrebno upoštevati **morebitne opombe pod imenom izolata, morebitne opombe pod tabelo** in poznati **osnovne opredelitve EUCAST.**

Končni rezultat antibiograma za določen antibiotik je **skupek treh vrst informacij**. To so:

1. črke (S, I, R) v tabeli antibiograma (navedejo kategorijo, ne opišejo okoliščin veljavnosti)
2. morebitne opombe pod izolatom in pod tabelo opišejo okoliščine – pogoje veljavnosti. Če antibiotik nima komentarja pod izolatom ali tabelo, zanj rezultat v tabeli velja na »splošno«, razen za izjeme (npr. meningitis).
3. poznavanje pomena kategorij občutljiv / odporen v smernicah EUCAST (glej točko 4.3).

Ob imenu bakterije so izpisane tudi kritične značilnosti, s katerimi označujemo epidemiološko najpomembnejše izolate (npr. MRSA, ESBL, CRE-CPE ipd.).

4 OPREDELITVE ODMERKOV, IZPOSTAVLJENOSTI ANTIBIOTIKU, REZULTATOV ANTILOGRAMA

4.1 Kaj pomeni »izpostavljenost«?

EUCAST vrstno specifične kategorije »S«, »I«, »R«, »(S)«, »(I)« med seboj loči s **kliničnimi razmejitvenimi vrednostmi (KRV)**, ki jih določi na osnovi izpostavljenosti mikroorganizma antibiotiku na mestu okužbe. KRV so določene minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) antibiotika ali premeri zaviralnih con okoli diska z antibiotikom, ki razmejujejo te klinične kategorije. **Za zdravljenje je pomembno, da dosežemo pri bolniku ustrezno izpostavljenost bakterije zdravilu na mestu okužbe.**

»Izpostavljenost« je končni rezultat odmerjanja (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:

- če se zdravilo **koncentrira** na mestu okužbe
- s **povečanim ali učinkovitejšim odmerjanjem zdravila**, na kratko »s povečanim odmerjanjem«.

4.2 Kako je odmerjanje antibiotika povezano z določanjem občutljivosti zanj?

EUCAST določi KRV na podlagi »standardnega« ali »povečanega odmerjanja zdravila«. Načini odmerjanja so navedeni v posebni tabeli EUCAST in izhajajo iz odmerkov zdravila, ki jih navaja EMA, s katero EUCAST formalno sodeluje. **Odmerki, navedeni v tabeli odmerkov EUCAST, so izhodišče za določitev KRV.** Ti odmerki niso prilagojeni posameznemu bolniku, zato niso napotilo za klinično delo, za odmerjanje bolniku! EUCAST navaja odmerke za odrasle, odmerki za otroke so v pripravi.

Odmerke za bolnika določa lečeči zdravnik na osnovi lastnosti bolnika, lastnosti okužbe in antibiograma. Za zdravljenje je pomembno, da dosežemo pri bolniku na mestu okužbe ustrezno izpostavljenost bakterije zdravilu.

4.3 Opredelitev najpogostejših kategorij, ki so rezultat antibiograma – S, I, R.

Kratica - ime rezultata (kategorije)	Kaj kategorija pomeni?
S - »Občutljiv, standardni režim odmerjanja«	Verjetnost uspešnega zdravljenja je velika z uporabo standardnega odmerjanja.
I - »Občutljiv, povečana izpostavljenost«	Verjetnost uspešnega zdravljenja je velika, ko je izpostavljenost zdravilu povečana zaradi: - povečanega odmerjanja ali - zaradi koncentriranja zdravila na mestu okužbe.
R - »Odporen«	Verjetnost, da zdravljenje ne bo uspešno , je velika, čeprav je izpostavljenost zdravilu povečana.

- Tako pri S kot pri I je pričakovana enaka, »velika uspešnost zdravljenja«.
- S in I sta tudi po imenu ista kategorija, občutljivost, razlika je le v režimu odmerjanja / izpostavljenosti. Kategorija I opozori, da moramo uporabiti povečano odmerjanje, če ni koncentriranja antibiotika na mestu okužbe. *Besedo intermediarnost je EUCAST prepovedal, ker pri kategoriji I ni nobene »vmesnosti«.*

Antibiotika ne izbiramo le na osnovi rezultata I ali S po smernicah EUCAST.

Antibiotik izbiramo na osnovi lastnosti antibiotika (spekter delovanja, neželeni učinki...) in drugih okoliščin (smernice za zdravljenje okužbe z določenim povzročiteljem, smernice za zdravljenje okužbe...).

Izogibanje zdravljenju z antibiotikom, ki ima rezultat I, in uporaba le antibiotikov z rezultatom S, ima za posledico preveč širokospektralno zdravljenje, npr. pri divjih sevih bakterije *Pseudomonas aeruginosa*.

V vsakodnevnem antibiogramu po EUCAST ima divji sev bakterije *P. aeruginosa* (to je izolat brez pridobljene odpornosti) za betalaktamske antibiotike naslednje rezultate:

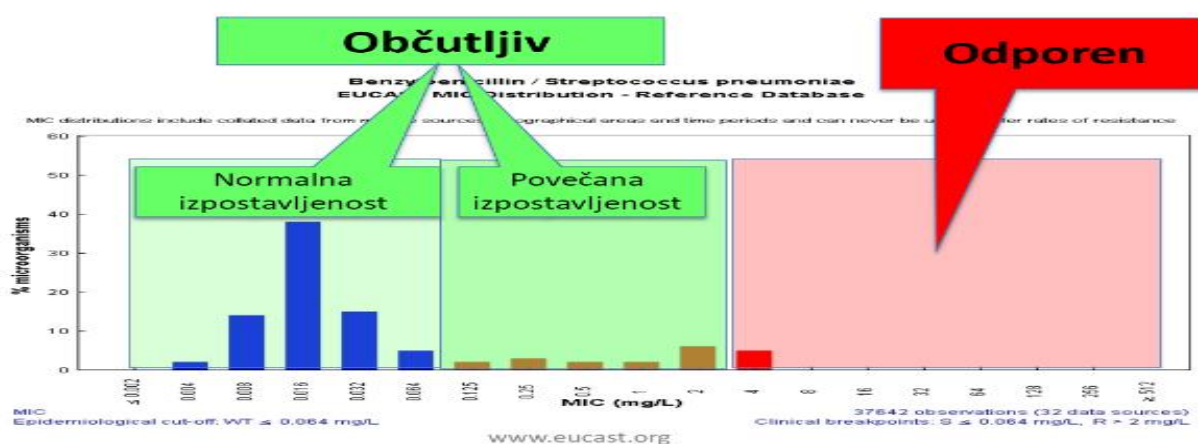
- meropenem je S
- piperacilin-tazobaktam je I
- ceftazidim je I
- cefepim je I
- aztreonam je I.

Stališče ameriškega združenja infektologov za *P. aeruginosa* je: če je izolat občutljiv za klinično dokazano uspešne antibiotike – za karbapeneme in za tradicionalne ne-karbapenemske antibiotike, imajo slednji prednost.

Vir: Tamma, P.D., Aitken, S.L., Bonomo, R.A., Mathers, A.J., van Duin, D. and Clancy, C.J., 2023. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases*, p.ciad 428.

Zdravnik, ki bo upošteval priporočila infektologov in enako pričakovano učinkovitost (ob ustrezni izpostavljenosti) I in S kategorije, bo za zdravljenje okužbe s *P. aeruginosa* uporabil enega od naslednjih: **piperacilin-tazobaktam, ceftazidim, cefepim ali aztreonam**, ne pa meropenema.

Seveda bo uporabil odmerjanje, ki zagotovi ustrezno izpostavljenost bakterije.



Slika 1. Dve kategoriji občutljivosti – »S« in »I« – in ena odpornost – »R«. Vir slike: EUCAST.

4.4 Kaj pomeni (S), to je pogojna občutljivost ali S v oklepaju?

Kratica - ime rezultata (kategorije)	Kaj kategorija pomeni
(S) - Pogojno občutljiv ali S v oklepaju	Izolat je občutljiv, če so izpolnjeni posebni pogoji . V različnih primerih uporabe (S) gre za različne okoliščine, ki so navedene v besedilu in v tabeli 1A .

S v oklepaju, (S), za SISTEMSKE OKUŽBE pomeni: gre za antibiotike, ki pri »sistemskih okužbah« (EUCAST jih ne opredeljuje) niso primerni za samostojno rabo; uporabiti jih moramo v kombinaciji z »drugim učinkovitim zdravljenjem«.

»Drugo učinkovito zdravljenje« po EUCAST pomeni:

- sočasno kirurško zdravljenje / drugi ukrepi, ki niso dodatni antibiotik ali
- istočasna uporaba drugega antibiotika, za katerega je izolat občutljiv.

S v oklepaju, (S), za OKUŽBE, KI IZVIRAJO IZ SEČIL (ali druge lokacije, kjer se antibiotik koncentrira), pomeni: Če se antibiotik na mestu okužbe koncentrira, se lahko uporabi v monoterapiji.

Opomba: razlika med kategorijama (S) in I je predvsem v tem, da pri kategoriji (S) monoterapija pri SISTEMSKIH okužbah brez kombinacije z »drugim učinkovitim zdravljenjem« ni možna, saj pri (S) ni povečanega odmerjanja.

Tehnično/mikrobiološko razlikovanje med (S) in R kategorijo teh antibiotikov temelji na ECOFF vrednostih.

- (S) glede odpornosti torej pomeni: pridobljeni mehanizmi odpornosti so odsotni.
- Pri izolatih s pridobljenimi mehanizmi odpornosti kot nasprotje kategoriji (S) uporabljamo običajen R brez oklepajev, saj je ob uporabi antibiotika s tem rezultatom pričakovan klinični neuspeh, kar ustreza opredelitvi kategorije R – ta pristop ustreza smernicam EUCAST.

Tabela 1A. Primeri, ko se za divje seve uporablja »pogojna občutljivost«, kategorija S v oklepaju.

Antibiotiki	Velja za naslednje bakterije	Kaj rezultat »(S)« v teh primerih pomeni
Kolistin	Vse gramnegativne bakterije	Kolistin ni primeren za samostojno uporabo; pri sistemskih okužbah ga moramo uporabiti z drugim učinkovitim zdravljenjem ali z drugim učinkovitim antibiotikom. Samostojno se lahko uporabi za nezapletene okužbe sečil (za ekstremno odporne bakterije).
Aminoglikozidi	Vsi stafilokoki	Pri stafilokoknih okužbah lahko aminoglikozid uporabljamo le skupaj z drugim učinkovitim zdravljenjem, ne kot samostojno zdravilo.
Aminoglikozidi	Enterobakterije, <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.	»Okužbe, ki izvirajo iz sečil«, lahko zdravimo z aminoglikozidom v monoterapiji. Pri ostalih okužbah aminoglikozid uporabljamo le v kombinaciji z drugim učinkovitim zdravljenjem.
Amoksicilin p.o., Amoksicilin s klavulansko kislino p.o.	Vse enterobakterije, na katere amoksicilin z ali brez klavulanske kisline naravno deluje; osnovni rezultat ampicilna ali amoksicilina s klavulansko kislino v tabeli izvida je »S«. Glej tudi točko 7.2.	V komentarju izvida pri teh antibiotikih ni vsebinskega pojasnila, ki je navedeno tu spodaj, saj je predolgo. V izvidu po opombi za »okužbe, ki izvirajo iz sečil«, v nadaljevanju piše, da je »za ostale okužbe rezultat p.o. odmerka pogojna občutljivost »(S)«. »(S)« v tem primeru pomeni: okužb z rezultatom »(S)«, ki niso »okužbe, ki izvirajo iz sečil«, ne zdravimo s peroralnim amoksicilinom z ali brez klavulanske kisline v monoterapiji. Potrebno je hkratio drugo učinkovito zdravljenje. Glej tudi točko 7.2.

Tabela 1B. Primer, ko se za divje seve uporablja »pogojna občutljivost, povečana izpostavljenost«, kategorija I v oklepaju – (I).

Antibiotiki	Velja za naslednje bakterije	Kaj rezultat »(I)« v tem primeru pomeni
Ciprofloksacin	Vsi stafilokoki	Pomeni povečano odmerjanje ciprofloksacina hkrati z »drugim učinkovitim zdravljenjem«. *

* Tovrstna uporaba ciprofloksacina praviloma ni smiselna. Menimo, da testiranje občutljivosti in uporaba ciprofloksacina za zdravljenje stafilokoknih okužb praviloma ni smiselna.

4.5 Kaj pomeni rezultat z zvezdico ob črki - npr. S*, I* ali R*?

Rezultati z zvezdico pomenijo, da je rezultat nezanesljiv zaradi področja tehnične negotovosti.

Način pojavljanja v izvidu: pri teh rezultatih je ob rezultatu desno zgoraj zvezdica, v legendi pa pojasnilo, da je rezultat za antibiotik z zvezdico nezanesljiv, ker gre za področje tehnične negotovosti.

Primer: S* pomeni: »Občutljiv, standardni režim odmerjanja« in: rezultat je v področju tehnične negotovosti. **Namen opozarjanja na področje tehnične negotovosti je, da klinični zdravnik to ve in ustrezno ukrepa – glede na okoliščine (alternativni antibiotiki, stanje bolnika) – zavedajoč se, da rezultat antibiotika v antibiogramu v tem primeru ni zanesljiva usmeritev.** Tehnična negotovost je možna v vseh kategorijah (S, I, R), a je redka. Izkušnje kažejo, da je v področju tehnične negotovosti približno 5 % vseh rezultatov. Običajno v istem antibiogramu v teh primerih najdemo **soroden antibiotik**, ki je učinkovit in podobnega spektra, rezultat pa zanesljiv – takrat dodatne metode niso smiselne. Včasih je **tehnično negotovost mogoče razrešiti z drugo metodo, včasih pa ne.**

4.6 Primerljivost podatkov analiz kumulativnih antibiogramov do in po letu 2022 je otežena

Z večjimi spremembami kategorij EUCAST v zadnjih letih je primerjava kumulativnih podatkov o občutljivosti bakterij za antibiotike in analiza trendov zelo otežena. Potrebna so pojasnila kliničnega mikrobiologa.

5.1 Osnove – kako EUCAST določi klinične razmejitvene vrednosti (KRV) in kaj stori, če to ni mogoče

EUCAST ima dva standardna postopka, posebej za nove in posebej za stare antibiotike, ki predpisujeta postopek določitve KRV. Rezultat obeh postopkov je specifičen za določene bakterijske vrste (vrstno specifičen), upošteva lastnosti antibiotika, lastnosti bakterije, farmakodinamiko in farmakokinetiko, vpliv mehanizmov odpornosti in klinične podatke o uspešnosti zdravljenja okužbe, povzročene z določeno bakterijsko vrsto ali sorodno skupino bakterijskih vrst.

Pri bakterijah, ki redko povzročijo okužbe, so na voljo le nekateri podatki od navedenih; pomanjkljivi so zlasti podatki o bakteriji in o klinični učinkovitosti antibiotikov. Do lanskimi smernic je EUCAST zanje upošteval izključno farmakokinetične (PK) in farmakodinamske (PD) podatke za antibiotik, rezultate je uvrščal v iste kategorije kot vrstno specifične rezultate (S, I, R), vendar z opombo ob imenu bakterije: "EUCAST pri tej vrsti nima vrstno-specifičnih razmejitvenih vrednosti. Podane interpretacije temeljijo na PK/PD podatkih in ne na lastnosti bakterij ali kliničnih preskušanjih".

EUCAST je pri redkih vrstah letos razvil poseben postopek analize, ki upošteva različne dosegljive podatke o bakteriji. Kljub temu rezultat ni tako zanesljiv, da bi lahko uporabili iste kategorije (npr. S, I ali R) kot pri vrstno specifičnem antibiogramu; zato je tu rezultat »stavek«, **v tabeli izvida pa ni interpretacije (je kratica NI, »ni interpretacij«)**. Gre za vrstno nespecifični antibiogram, opisan v točki 5. 3.

5.2 Vrstno specifični antibiogram

EUCAST v tokratni verziji 14.0 vključuje priporočila za testiranje in vrstno specifične KRV za 30 posameznih bakterijskih vrst ali skupin sorodnih bakterij, ki predstavljajo **veliko večino aerobnih in večino anaerobnih kliničnih izolatov**. Ta antibiogram je »običajni« antibiogram, specifičen za bakterijsko vrsto ali skupino bakterij, predstavljen je v prejšnjih točkah tega besedila in znova od točke 5.5 naprej. Točka 5.4 je posebnost. Rezultat običajnega, vrstno specifičnega antibiograma je kategorija (npr. S, I ali R) ki ima svoj klinični pomen – pomeni »veliko verjetnost« uspeha ali neuspeha zdravljenja (glej opredelitve v točki 4).

5.3 Vrstno nespecifični antibiogram – rezultat antibiograma ni kategorija, ampak zaključek analize

EUCAST letos predpisuje zapleten postopek analize in poročanja o rezultatih za bakterije, ki **nimajo** vrstno specifičnih KRV in je potrebno morebitno učinkovitost antibiotikov analizirati posebej, sproti.

Prvi korak je presoja, ali gre za klinično pomemben izolat. Pri tem si v prvem koraku pomagamo s podatki na spremnem listu, zato je nujno potrebno, da so spremni listi oziroma elektronska naročila ustrezno izpolnjeni, zlasti podatki o diagnozah oz. znakih okužbe in antibiotičnemu zdravljenju. V naslednjem koraku je priporočljiv posvet z lečečim zdravnikom. Če je verjetno, da je izolat povzročitelj okužbe, se izbere primerne antibiotike za testiranje, določi MIK in analizira vse dostopne podatke po postopku EUCAST. Interpretacija MIK tu ni kategorija S, I ali R. Poročanje rezultatov analize v izvidu začne s splošnim pojasnilom (opomba pod imenom izolata), rezultat analize pa je komentar o nakazani uporabnosti antibiotika za vsak antibiotik posebej, pod tabelo. Opomba: **„EUCAST pri tej bakterijski vrsti nima vrstno specifičnih razmejitvenih vrednosti, kategorije S, I ali R ne obstajajo. Spodaj podani komentarji za posamezen antibiotik temeljijo na analizi po metodi EUCAST.«**

Vsak antibiotik bo imel svoj komentar (rezultat analize podatkov), enega od naslednjih dveh stavkov:

Antibiotik X: **analiza nakazuje, da bi antibiotik lahko uporabili za zdravljenje.**

Antibiotik Y: **analiza nakazuje, da antibiotik ni primeren za zdravljenje.**

»Analiza« pomeni, da je bil izveden postopek zbiranja in analize podatkov, ki ga v posebnem dokumentu priporoča EUCAST. Razlog, da tu ni kategorije S, I ali R, je naveden v točki 5.1: podatki za te redke bakterije so pomanjkljivi, ni dovolj podatkov ne za bakterijo samo, ne za klinični uspeh antibiotikov pri zdravljenju okužbe z njo, ne za mehanizme odpornosti te bakterije. Zato ni mogoče govoriti o »veliki verjetnosti uspešnega zdravljenja«, ki je del opredelitev za kategorije S, I ali R v točki 4.3 pri vrstno specifičnem antibiogramu; tu gre za **oceno uporabnosti antibiotika**.

5.4 Kompleks *Burkholderia cepacia* - MIK je možen, vendar interpretacije ni (»kategorija« NI)

Tu gre za posebnost, ki ni opredeljena ne v točki 5.3, ne v točki 5.4. Tem izolatom lahko določimo MIK, vendar rezultatov ne moremo interpretirati, saj iz rezultatov *in vitro* testiranja občutljivosti bakterij kompleksa *Burkholderia cepacia* ni mogoče zanesljivo sklepati na uspeh zdravljenja.

Zato menimo, da določanje MIK tu ni smiselno. Pri zdravljenju se uporabljajo klinična priporočila. Problem je razložen v posebnem besedilu EUCAST (poglavje »Guidance Documents«).

Antimicrobial susceptibility testing of *Burkholderia cepacia* complex (BCC), 2013. <https://www.eucast.org>

5.5 Antibiotika v izvidu antibiograma ne najdem – kaj to pomeni?

Posamezni mikrobiološki laboratoriji nabore prilagodijo vrsti bakterije in dogovoru z naročniki.

Če antibiotika v izvidu antibiograma ne najdemo, preverimo komentarje k izolatu pod tabelo z rezultati. Rezultat v tabeli se namreč lahko poleg testiranega nanaša še na druge sorodne antibiotike.

Če antibiotika ne najdemo ne v tabeli in ne v komentarjih, je smiseln posvet z laboratorijem ali vpogled v smernice EUCAST, da ugotovimo, ali je pri izolatu testiranje tega antibiotika možno oziroma smiselno (testiranje antibiotika ni smiselno, če je povzročitelj okužbe proti temu antibiotiku naravno odporen). Če naročnik želi testiranje dodatnih antibiotikov, je potrebno laboratorij obvestiti čim prej, saj običajne izolate shranjujemo le nekaj dni (izjeme so prvi izolati iz krvi ali likvorja, ter prvi epidemiološko zelo pomembni večkratno odporni izolati).

6 REZULTAT JE LAHKO SPECIFIČEN ZA DOLOČENE VRSTE OKUŽB ALI NAČIN UPORABE (i.v., p.o.)

6.1 Kaj so divji sevi?

»Divji sevi« so sevi, ki nimajo pridobljenih mehanizmov odpornosti proti antibiotiku, ampak imajo svojo naravno občutljivost; ne gre za klinično razdelitev na občutljive ali odporne seve, gre za naravno lastnost.

6.2 Opredelitve različnih okužb, pri katerih se rezultati v antibiogramu lahko razlikujejo od splošnih

6.2.1 Okužbe sečil

EUCAST pri nekaterih kombinacijah bakterija – antibiotik podaja različne rezultate testiranja občutljivosti glede na vrsto okužbe sečil. Neposredno opredeljuje dve vrsti okužb sečil (točki 1, 2 spodaj), tretjo vrsto najdemo v pojasnilih EUCAST. Vse opredelitve po EUCAST navajamo v navednicah.

1. **»Nezapletene okužbe sečil«:** so akutne, sporadične ali ponavljajoče se okužbe spodnjih sečil (npr. **nezapleteni cistitis**) pri bolnikih, pri katerih niso znane anatomske ali funkcionalne nepravilnosti na sečilih ali sočasne bolezni.
2. **»Okužbe, ki izvirajo iz sečil«:** okužbe, ki izvirajo iz sečil, a niso omejene na sečila: **vključujejo akutni pielonefritis in okužbe krvi.**
3. **Zapletene »okužbe, ki izvirajo iz sečil«:** enako kot točka 2, vendar brez točke 1 (ker rezultat ne velja za nezapletene okužbe sečil, ki ravno tako izhajajo iz sečil).

6.2.2 Bakterijski meningitis

EUCAST pri **meningitisu** za **nekatero** kombinacijo bakterija – antibiotik navaja **posebne KRV za interpretacijo rezultatov testiranja občutljivosti za antibiotik**.

Zaradi slabše farmakokinetike antibiotikov v likvorju so **KRV za meningitis** »strožje« od običajnih. To pomeni, da je lahko izolat pri ostalih okužbah opredeljen kot za antibiotik občutljiv – kategorija »S« ali »I«, pri meningitisu pa je proti istemu antibiotiku opredeljen kot odporen – »R«.

»KRV za meningitis« ne uporabljamo pri vseh izolatih, ampak le, **če je vzorec likvor**, ali **če nas lečeči zdravnik opozori na klinični sum na bakterijski meningitis**. Če je bakterija osamljena **iz druge kužnine** (npr. iz krvi, ne iz likvorja), bomo v laboratoriju interpretacijo po posebnih KRV za meningitis dodali le, če bomo obveščeni o sumu. Ti primeri so redki, a izjemno pomembni. Zato je na vseh izvidih pod tabelo antibiograma napisano:

Zaradi možne posebne interpretacije rezultatov antibiograma pri bakterijskem meningitisu je ob sumu na bakterijski meningitis potrebno obvestiti mikrobiološki laboratorij.

6.3 Isti antibiotik (ista učinkovina) ima za isti izolat lahko v antibiogramu več kot en rezultat

Učinkovitost antibiotika v različnih okoliščinah ni enaka, zato ima lahko antibiotik za vsako okoliščino poseben rezultat. Različni rezultati so predvsem v primerih, kjer je velika razlika v biološki razpoložljivosti antibiotika med **p.o.** in **i.v.** uporabo antibiotika in v primerih, kjer se isti antibiotik uporablja za zdravljenje okužb **različnih vrst tkiv** (od možganskih ovojnic do sečnika).

Razlog za razlike: izpostavljenost bakterije antibiotiku je različna pri:

- **različni vrsti / anatomske lokaciji okužbe**

Gre za različne koncentracije v različnih vrstah tkiv: (a) tkiva z majhno koncentracijo antibiotika (npr. likvor), (b) tkiva z vmesno koncentracijo antibiotika (večina tkiv) in (c) tkiva, kjer se antibiotik lahko koncentrira (npr. sečnik, žolčnik).

- **ob različnih načinih uporabe učinkovine (i.v., p.o.).**

Primer: aminopenicilini pri enterobakterijah. Veljavnost rezultata i.v. ali p.o. aplikacije je v izvidu na kratko opisana v opombah pod tabelo, podrobno je razložena v točki 7.2 tega besedila.

6.4 Kako lahko iz izvida razberem, za katere okoliščine (okužba, oblika antibiotika) rezultat velja?

Če ima isti antibiotik več rezultatov, to sporočamo na dva različna načina:

1. **V tabeli je vsak način uporabe izpisan kot poseben antibiotik** (čeprav gre za isto učinkovino) - v tabeli antibiograma je več rezultatov za isti antibiotik, ter komentar, ki pojasnjuje, za katere okoliščine gre pri vsakem rezultatu.

Primer – cefuroksim in *Escherichia coli*. Za izolat iz seča sta v tabeli antibiograma zanj dva rezultata, komentar pod tabelo pa opredeljuje okoliščine veljavnosti vsakega rezultata. Izolat, divji sev *E. coli* ima za cefuroksim **p.o.** rezultat »S«, s komentarjem pod tabelo: »**samo za nezapletene okužbe sečil**«; za cefuroksim **i.v.** je rezultat »I«, a ta rezultat velja tudi **za sistemske okužbe (tkiva)**, ne za nezapletene okužbe sečil.

2. Za antibiotik **v tabeli antibiograma prikažemo le en osnovni rezultat, končna opredelitev rezultata je podana v komentarju k izolatu pod tabelo**, z rezultati za vsak način odmerjanja antibiotika in/ali za vsako posamezno vrsto okužb posebej.

Primer - amoksicilin s klavulansko kislino in *Haemophilus influenzae*, divji sev: v tabeli antibiograma je osnovni rezultat za en način uporabe, za drugi način uporabe je rezultat naveden v opombi pod tabelo. V tabeli je naveden le »amoksicilin s klavulansko kislino«, rezultat je »S«. Rezultat za različna načina odmerjanja zdravila je naveden v besedilu opombe pod tabelo. Vsebina opombe: **rezultat »S« velja za antibiotik i.v., rezultat »I« velja za antibiotik p.o.** Povzetek rezultatov za *H. influenzae* za izbrane antibiotike je v točki 7.1.

6.5 Izjeme: primer pravila, ki v posebnih okoliščinah opozarja na negotovost rezultata I ali S

Navajamo primer izjeme po EUCAST, ki velja le za bakterije *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (razen *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. Če gre za odpornost, navedeno v opombi, izolatu dodamo opombo pod imenom bakterije: »**Pri izolatu smo zaznali odpornost proti vsaj enemu izmed cefalosporinov 3. ali 4. generacije. Če gre za okužbo, ki ne izvira iz sečil, je uspeh zdravljenja s katerimkoli cefalosporinom negotov, čeprav je izolat zanj občutljiv.**« V teh okoliščinah je običajno prisotna betalaktamaza ESBL, ki se z različnimi mehanizmi *in vivo* (torej na mestu okužbe) lahko izrazi bolj kot se izrazi *in vitro* (v antibiogramu). V tem primeru ima vsaj eden od cefalosporinov 3. ali 4. generacije v antibiogramu *in vitro* rezultat S ali I, vsaj eden pa R. V tem primeru je veljavnost splošne opredelitve za I ali S (verjetnost uspeha zdravljenja je velika) vprašljiva. Opomba torej za okužbo, ki ne izvira iz sečil (kjer se antibiotik koncentrira), opozarja na negotov uspeh zdravljenja – a verjetnost neuspeha ni tolikšna, da bi bila verjetnost neuspeha velika, zato rezultat ni R. V tabeli je rezultat cefalosporina, ki je v kategoriji S ali I, tako tudi izpisan, vendar negotovost rezultata I ali S v tem primeru opiše navedena opomba pod izolatom. Ti primeri so redki.

7 POSEBNE TEME

7.1 *Haemophilus influenzae* in izbrani betalaktamski antibiotiki

Divji sevi vrste so občutljivi (S ali I) za vse **ustrezne** betalaktamske antibiotike. Rezultat presejalnega diska je S. **Testni antibiotik: presejalni antibiotik** (tehnično je to penicilin, ki ni zdravilo za zdravljenje teh okužb).

Komentar izvida za rezultat S presejalnega antibiotika:

- rezultat je "S" za ampicilin **i.v.** in amoksicilin **i.v.** (brez ali z inhibitorji betalaktamaz), za piperacilin-tazobaktam, cefepim, cefotaksim, ceftriakson, cefuroksim **i.v.** in karbapeneme.
- za amoksicilin **p.o.** (brez ali z inhibitorji betalaktamaz) in za cefuroksim **p.o.** je rezultat "I".

Za meningitis se uporabljajo le nekateri od naštetih antibiotikov - običajno po določitvi MIK zanje, uporabimo kriterije za meningitis.

Testni antibiotik: AMPICILIN.

Rezultat antibiograma v tabeli izvida je S.

Komentar izvida: AMPICILIN:

- rezultat "S" velja tudi za amoksicilin **i.v.**
- za amoksicilin **p.o.** je rezultat "I".

Testni antibiotik: amoksicilin s klavulansko kislino - AMC.

Rezultat antibiograma v tabeli izvida je »S«.

Komentar izvida: AMC:

- rezultat velja za amoksicilin s klavulansko kislino i.v. in za ampicilin-sulbaktam i.v.
- za amoksicilin s klavulansko kislino p.o. je rezultat »I«.

Testni antibiotik: cefuroksim.

- oralni in parenteralni cefuroksim sta testirana vsak posebej in vsak ima svoj rezultat
 - oralni cefuroksim je lahko kategorija »I«, nikoli »S« (parenteralni rezultat je lahko kategorija »S«).
- Cefuroksim se ne uporablja za zdravljenje meningitisa.

Povzetek za *H. influenzae* - za p.o. amoksicilin, p.o. AMC in p.o. cefuroksim.

Rezultat za p.o. obliko teh zdravil nikoli ni »S«. Pri divjih sevih je rezultat »I«.

Ob sumu na okužbo s *H. influenzae* je p.o. vedno potrebno uporabiti veliko odmerjanje navedenih antibiotikov.

7.2 Enterobakterije in aminopenicilini

Rezultati testiranja **aminopenicilinov pri enterobakterijah** se v različnih okoliščinah različno interpretirajo. Če bi za vsako okoliščino izpisali poseben antibiotik, bi samo za dve učinkovini porabili 8 vrstic ali stolpcev tabele. Poleg tega je razumevanje indikacij za uporabo aminopenicilinov potrebno tudi za izkustveno zdravljenje: **npr. p.o. zdravljenje v monoterapiji** je možno za okužbe, ki izvirajo **iz sečil**, ne pa za sistemske okužbe. Različne interpretacije ob istem testnem rezultatu so v nadaljevanju razložene: za **ampicilin**, ki je hkrati testni disk za **amoksicilin**, in za **AMC**.

Farmacevtske oblike ampicilina za p.o. uporabo v sistemu EUCAST ni; enako ampicilina p.o. ni v Sloveniji; rezultati antibiograma za ampicilin se torej vedno nanašajo na i.v. obliko.

Rezultat testiranja **ampicilina**, z istim testnim diskom, se pri **enterobakterijah** uporabi za več rezultatov antibiograma, za dva različna antibiotika:

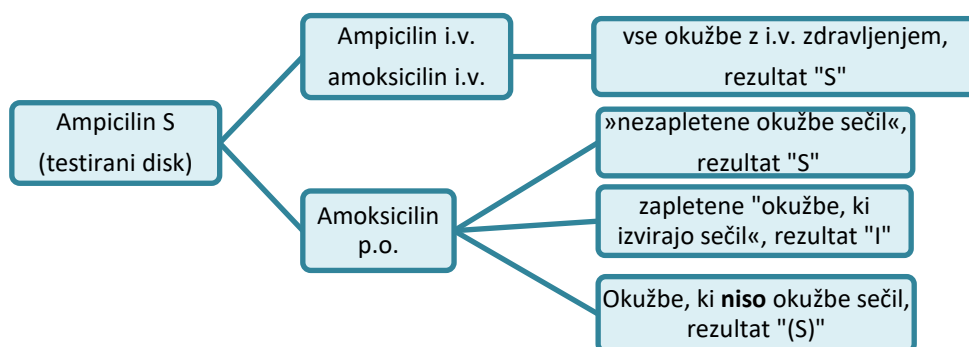
- 1.) velja za antibiotik sam, **ampicilin i.v.**
- 2.) ampicilin je nadomestni (testni) antibiotik za določanje občutljivosti **amoksicilina**, za **i.v.** in **p.o.**

Ampicilin in amoksicilin imata zelo podoben spekter delovanja, zato praviloma velja:

- ampicilin **i.v.** = amoksicilin **i.v.**
- rezultati za amoksicilin **p.o.** pa so lahko drugačni ali enaki kot pri ampicilinu **i.v.**

Amoksicilin in **AMC** se obsežno uporabljata tako v **i.v.** kot v **p.o.** obliki.

Rezultati ampicilina in amoksicilina so prikazani dvakrat: na Sliki 2 (diagram) in podrobneje v Tabeli 2.



Slika 2. Enterobakterije. Interpretacija testiranja diska ampicilina z rezultatom testiranja »S« za različne farmacevtske oblike ampicilina in amoksicilina in za različne vrste okužb. Prikaz z diagramom.

Tabela 2. Enterobakterije. Interpretacija testiranja diska ampicilina za različne farmacevtske oblike ampicilina in amoksicilina in za različne vrste okužb.

Testni antibiotik (v izvidu je ta antibiotik v tabeli)	Uporabljeni antibiotik pri bolniku, i.v. ali p.o., za katerega ob upoštevanju vrste okužbe velja končni rezultat	Opis okužbe, za katero ob upoštevanju imena in oblike antibiotika velja rezultat	Rezultat za okoliščine, upošteva je oba predhodna stolpca	Komentar v izvidu (pod tabelo)
Ampicilin (AM) z rezultatom »S«	Ampicilin i.v. Amoksicilin i.v.	Vse okužbe	S	
	Amoksicilin p.o.	»nezapletene okužbe sečil«	S	rezultat je »S« za nezapletene okužbe sečil
	Amoksicilin p.o.	zapletene »okužbe, ki izvirajo iz sečil«	I	rezultat je »I« za zapletene okužbe, ki izvirajo iz sečil
	Amoksicilin p.o.	Okužbe, ki ne izvirajo iz sečil	(S)	za ostale okužbe je rezultat pogojna občutljivost »(S)«
Ampicilin (AM) z rezultatom »R«	Vse oblike, i.v. ali p.o. Ampicilin in amoksicilin	Vse okužbe	R	

Enterobakterije in AMC.

V izvidu izolatov iz seča sta dva »AMC«.

- Prvi je »splošni«, z oznako antibiotika brez dodatnih črk, **AMC**.
- Drugi je »urinski«, za »nezapletene okužbe sečil«, ki ima v oznako dodano črko u: **AMCu**.

Rezultati, kot se izpišejo v izvidu:

Testni antibiotik: AMC (»splošni«). Rezultat v tabeli izvida je »S«.

Komentar izvida za AMC (»splošni«):

Za i.v. uporabo je rezultat "S".

Za p.o. uporabo velja:

1. za zapletene "okužbe, ki izvirajo iz sečil", je rezultat "I"
2. za ostale (sistemske) okužbe je rezultat pogojna občutljivost - "(S)".

Testni antibiotik: AMCu (»urinski«). Rezultat v tabeli izvida je »S« ali »R«.

Komentar izvida za AMCu (»urinski«): rezultat velja za "nezapletene okužbe sečil".

7.3 Fosfomicin

EUCAST je uporabo fosfomicina preučeval več let, mednarodna razprava, objavljena na spletni strani EUCAST, obsega več kot 100 strani. Glede metode testiranja velja, da je določanje MIK možno le z agar-dilucijo, za *E. coli* iz urina je uporabna tudi disk-difuzija.

Glede smiselnosti testiranja občutljivosti so ugotovili, da je **smiselno testirati le izolate *E. coli* iz urina**. Velja:

- za p.o. fosfomicin rezultat velja za **nezapletene okužbe sečil**
- za i.v. fosfomicin rezultat velja za **okužbe, ki izvirajo iz sečil**.

Za sistemske okužbe **z *E. coli*, ki ne »izvirajo iz sečil«**, in **za vse ostale bakterijske vrste, za katerekoli okužbe**, EUCAST navaja, da testiranje občutljivosti ni smiselno, saj niso ugotovili korelacije med ugotovljenimi MIK za fosfomicin in kliničnimi rezultati monoterapije.

Hkratno zdravljenje **s fosfomicinom in drugim antibiotikom pri različnih bakterijah je lahko koristno**, vendar tudi tu določanje MIK nima pomena: niso namreč ugotovili korelacije med ugotovljenimi MIK za fosfomicin in kliničnimi rezultati v kombiniranem zdravljenju.

Uporaba v kombinacijah je torej izkustvena, MIK ne bi pripomogel k bolj racionalnemu zdravljenju.

7.4 Aztreonam–avibaktam

EMA je aprila 2024 odobrila antibiotik aztreonam–avibaktam, EUCAST je za **enterobakterije** določil KRV zanj in konec maja je objavil tehnične podatke za testiranje – pri diskih je cona tehnične negotovosti precejšnja, o klinično dostopnih metodah za določitev MIK še ni veliko podatkov. Ali bodo s testiranjem morebiti tehnične težave, kot velja za cefiderokol (glej točko 7.5), ni mogoče napovedati.

Antibiotik največ obeta pri zdravljenju sevov enterobakterij z **metalobetalaktamazami** (npr. karbapenemaze skupin VIM in NDM) in **hkratno prisotnostjo drugih betalaktamaz** (npr. ESBL, AmpcC, serinske karbapenemaze iz skupin OXA-48 in KPC). Odpornost na aztreonam–avibaktam je že opisana!

7.5 Cefiderokol. Tehnične omejitve testiranja. Uporaba cefiderokola pri bakterijskih vrstah *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*

EUCAST navaja, da ni dobre komercialne metode za določanje MIK cefiderokola, zato je trenutno na voljo le skrbno nadzorovana disk-difuzija; **rezultat cefiderokola je zlasti pri sevih enterobakterij s karbapenemazami pogosto v področju tehnične negotovosti.**

Pri izolatih v področju tehnične negotovosti (S* ali R*) v laboratoriju izpišemo naslednjo opombo: **Po smernicah EUCAST je disk-difuzija za cefiderokol trenutno edina klinično dostopna metoda; rezultatov v coni tehnične negotovosti ni mogoče razrešiti z drugo metodo.**

Tako *A. baumannii*–CRAB kot *S. maltophilia* sta bakteriji, pridobljeno ali prirojeno odporni proti številnim antibiotikom. Cefiderokol je lahko edini antibiotik z *in vitro* občutljivostjo.

Interpretacija antibiograma za ti dve bakteriji je nejasna: analize EUCAST kažejo, da so izolati brez pridobljene odpornosti nanj za cefiderokol občutljivi, vendar kliničnih dokazov še ni dovolj za kategorijo S ali R, zato v tabeli izvida izpišemo NI (ni interpretacije). EUCAST daje smernice za testiranje, vendar rezultat ni kategorija S ali R, ampak ena od naslednjih opomb, ki jih izpišemo v izvid, če testiramo cefiderokol:

Klinični podatki o učinkovitosti cefiderokola pri tem izolatu so omejeni, zato EUCAST ne podaja rezultatov S ali R. In vitro aktivnost cefiderokola pri tem izolatu nakazuje možnost uporabe v primerih, kjer so možnosti zdravljenja omejene.

Klinični podatki o učinkovitosti cefiderokola pri tem izolatu so omejeni, zato EUCAST ne podaja rezultatov S ali R. In vitro aktivnost cefiderokola pri tem izolatu nakazuje, da antibiotik NI primeren za zdravljenje.

V bistvu gre za vmesno stanje med točko 5.3 in 5.4, kjer je analizo opravil EUCAST in postavil meje za testiranje, vendar še ni dovolj kliničnih dokazov, da bi uporabili običajni klinični kategoriji S ali R.

7.6 Daptomicin in enterokoki

Pri zelo odpornih enterokokih je možna uporaba daptomicina, vendar standardni odmerki daptomicina (edini, ki jih EMA navaja) niso zadostni. V takih primerih je možna določitev MIK, uporaba in določitev odmerkov pa je v domeni kliničnega specialista in farmakologa.

Kot vodilo obstaja dokument EUCAST: Turnidge, J., G. Kahlmeter, R. Cantón, A. MacGowan, C. G. Giske, and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. "Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper." *Clinical Microbiology and Infection* 26, no. 8 (2020): 1039-1043.

Opozorilo za zaključek: antibiogram je le del mozaika podatkov.

Za izbor ustreznega antibiotika za zdravljenje je hkrati vedno potrebno upoštevati klinične smernice za zdravljenje, lastnosti bolnika, lastnosti bakterije in lastnosti okužbe!

ZAHVALA

**Zahvala članicam in članom SKUOPZ, ki so besedilo pregledali in prispevali h končni verziji.
Besedilo je SKUOPZ odobril na spletnem sestanku 29. maja 2024.**