

**Stanowisko Zespołu Roboczego ds. wprowadzania zaleceń
Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości
EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań
dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST
20 czerwca 2011**



Ministerstwo Zdrowia

Stanowisko przygotowane ze środków finansowych będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków”, – Moduł I „Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2009-2013”.

20 czerwca 2011

Opracowanie zawiera następujące zagadnienia:

1. Ampicylina / amoksycylina dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae
2. Amoksycylina/kwas klawulanowy dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae
3. Ampicylina/sulbaktam dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae
4. Penicyliny z inhibitorami oraz cefalosporyny III i IV generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających ESBL
5. Cefoperazon/sulbaktam (Sulperazon) dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae
6. Cefalosporyny III generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae producentów AmpC
7. Cefalosporyny I generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae
8. Cefuroksym dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae
9. Cefaklor dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae
10. Tetracykliny dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae
11. Fluorochinolony dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae
12. Nitrofuratoina dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae i *Staphylococcus* spp.
13. Wankomycyna dla gronkowców koagulazo-ujemnych
14. Ampicylina / amoksycylina dla *Streptococcus pneumoniae*
15. Fluorochinolony dla *Streptococcus pneumoniae*
16. Raportowanie mechanizmu oporności MLS_B (oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B) u ziarniaków Gram-dodatnich
17. Fluorochinolony dla *Enterococcus* spp.
18. Trimetoprim/sulfametoksazol dla *Enterococcus* spp.
19. Fosfomycyna (trometamol) w leczeniu zakażeń dróg moczowych
20. Makrolidy dla *Haemophilus influenzae*
21. Oznaczanie wrażliwości *Stenotrophomonas maltophilia*
22. Oznaczanie wrażliwości *Acinetobacter* spp.
23. Oznaczanie wrażliwości *Burkholderia cepacia*
24. Dawkowanie leków u dzieci
25. Profilaktyka zakażeń w chirurgii

Lista członków Zespołu Roboczego ds. wprowadzania zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST w Załączniku nr 1

20 czerwca 2011

1. Ampicylina / amoksycylina dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

- Na podstawie analizy lekowrażliwości różnych gatunków drobnoustrojów z rodziny Enterobacteriaceae Zespół Roboczy zaleca:
 - Raportowanie izolatów z gatunków *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* hodowanych z posiewów moczu jako wrażliwe na ampicylinę i amoksycylinę, jeśli $MIC \leq 8$ mg/L lub w metodzie dyfuzyjno-krażkowej strefa zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną (10 μ g) wynosi ≥ 14 mm;
 - Raportowanie izolatów z innych gatunków z rodziny Enterobacteriaceae niż *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* izolowanych z posiewów moczu jako średniowrażliwe na ampicylinę i amoksycylinę, jeśli $MIC \leq 8$ mg/L lub w metodzie dyfuzyjno-krażkowej wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną (10 μ g) wynosi ≥ 14 mm;
 - Raportowania izolatów z rodziny Enterobacteriaceae izolowanych z pozostałych materiałów jako średniowrażliwe na ampicylinę i amoksycylinę, jeśli $MIC \leq 8$ mg/L lub w metodzie dyfuzyjno-krażkowej wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną (10 μ g) wynosi ≥ 14 mm.
- Sposób przedstawienia wyniku:
 - Na wyniku oznaczania lekowrażliwości należy wpisać „ampicylina/amoksycylina”, aby zaznaczyć, że wynik oznaczania wrażliwości odnosi się do obu tych leków.
- Dawkowanie
 - EUCAST zaproponował wartości graniczne dla dawki ampicyliny lub amoksycyliny, co najmniej 1,5-2 g/dobę.

Uwaga!

Nie należy oznaczać wrażliwości na ampicylinę/amoksycylinę izolatów pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae z gatunków naturalnie opornych na aminopenicyliny, czyli *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, a jeśli oznaczano lekowrażliwość, to w raporcie z badania bakteriologicznego wydawanym lekarzowi dla ampicyliny/amoksycyliny należy wpisać wynik „oporny” .

20 czerwca 2011

2. Amoksycylina/kwas klawulanowy dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

- Na podstawie analizy lekowrażliwości różnych gatunków drobnoustrojów z rodziny Enterobacteriaceae Zespół Roboczy zaleca:
 - Raportowanie izolatów z gatunków *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* izolowanych z posiewów moczu jako wrażliwe na amoksycylinę/kwas klawulanowy, jeśli MIC \leq 8 mg/L lub w metodzie dyfuzyjno-krażkowej strefa zahamowania wzrostu dookoła krążka z amoksycyliną/kwasem klawulanowym (20-10 μ g) wynosi \geq 17 mm;
 - Raportowanie izolatów z innych gatunków z rodziny Enterobacteriaceae niż *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* hodowanych z posiewów moczu jako średniowrażliwe na amoksycylinę/kwas klawulanowy, jeśli MIC \leq 8 mg/L lub w metodzie dyfuzyjno-krażkowej wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z amoksycyliną/ kwasem klawulanowym (20-10 μ g) wynosi \geq 17 mm;
 - Raportowanie izolatów z rodziny Enterobacteriaceae hodowanych z pozostałych materiałów jako średniowrażliwe na amoksycylinę/kwas klawulanowy, jeśli MIC \leq 8 mg/L lub w metodzie dyfuzyjno-krażkowej wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z amoksycyliną/kwasem klawulanowym (20-10 μ g) wynosi \geq 17 mm;
- Dawkowanie:
 - EUCAST zaproponował wartości graniczne dla dawki odpowiadającej co najmniej 1,5-2 g amoksycyliny/dobę

Uwaga!

Nie należy oznaczać wrażliwości na amoksycylinę/kwas klawulanowy izolatów z rodziny Enterobacteriaceae, należących do gatunków producentów AmpC naturalnie opornych na amoksycylinę/kwas klawulanowy, czyli *Citrobacter freundii*., *Enterobacter* spp., *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, a jeśli oznaczano lekowrażliwość to w raporcie z badania bakteriologicznego wydawanym lekarzowi dla amoksycyliny/kwasu klawulanowego należy wpisać wynik „oporny” .

3. Ampicylina/sulbaktam dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

- Na podstawie analizy lekowrażliwości różnych gatunków drobnoustrojów z rodziny Enterobacteriaceae Zespół Roboczy zaleca:

20 czerwca 2011

- Raportowanie izolatów z gatunków *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* izolowanych z posiewów moczu jako wrażliwe na ampicylinę/sulbaktam, jeśli $MIC \leq 8$ mg/L lub w metodzie dyfuzyjno-krażkowej strefa zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną/sulbaktamem (10-10 µg) wynosi ≥ 14 mm;
- Raportowanie izolatów z innych gatunków z rodziny Enterobacteriaceae niż *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* hodowanych z posiewów moczu jako średniowrażliwe na ampicylinę/sulbaktam, jeśli $MIC \leq 8$ mg/L lub w metodzie dyfuzyjno-krażkowej wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną/sulbaktamem (10-10 µg) wynosi ≥ 14 mm;
- Raportowania izolatów wszystkich gatunków z rodziny Enterobacteriaceae izolowanych z pozostałych zakażeń jako średniowrażliwe na ampicylinę/sulbaktam, jeśli $MIC \leq 8$ mg/L lub w metodzie dyfuzyjno-krażkowej wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka z ampicyliną/sulbaktamem (10-10 µg) wynosi ≥ 14 mm;

4. Penicyliny z inhibitorami oraz cefalosporyny III i IV generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających ESBL

Wg. zaleceń EUCAST dla izolatów z rodziny Enterobacteriaceae ESBL-dodatnich należy raportować wyniki oznaczenia lekowrażliwości zgodnie z uzyskanymi wartościami, interpretowanymi wg tabel wartości granicznych EUCAST. W „Rekomendacjach Zespołu roboczego ds. wprowadzania zaleceń EUCAST” z dnia 31 marca 2011 roku (www.korld.edu.pl) Zespół Roboczy zaleca umieszczanie na wyniku następującego komentarza:

„Według aktualnych standardów EUCAST wykrycie wytwarzania ESBL nie wyklucza zastosowania cefalosporyn III i IV generacji oraz aztreonamu w przypadku stwierdzenia na nie wrażliwości.

Uwaga! Wrażliwość kliniczna zgodnie z wynikiem antybiogramu.

Wynik epidemiologiczny: patogen alarmowy ESBL-dodatni”.

Uwaga!

1. Nie można wykluczyć, że stosowanie u producentów ESBL cefalosporyn III lub IV generacji lub aztreonamu, doprowadzi do selekcji szczepów z rodziny

20 czerwca 2011

Enterobacteriaceae ESBL-dodatnich z takimi wariantami ESBL, które nadają szczepom oporność na szerszy panel leków z grupy cefalosporyn III i IV generacji lub/i aztreonam.

2. Dane kliniczne wskazują również, że istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego w przypadku zastosowania penicylin z inhibitorami do leczenia zakażeń inwazyjnych wywołanych przez szczepy ESBL-dodatnie z rodziny Enterobacteriaceae.

Biorąc to pod uwagę Zespół Roboczy zaleca:

- Ostrożne stosowanie penicylin z inhibitorami w terapii zakażeń inwazyjnych wywołanych przez wrażliwe na penicyliny z inhibitorami szczepy z rodziny Enterobacteriaceae ESBL-dodatnie. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania penicyliny z inhibitorem należy:
 - oznaczyć MIC leku
 - wynik interpretować i raportować zgodnie z uzyskaną wartością MIC
 - monitorować skuteczność stosowanej terapii.
- Ostrożne stosowanie cefalosporyn III lub IV generacji lub aztreonamu w terapii zakażeń inwazyjnych wywołanych przez szczepy z rodziny Enterobacteriaceae ESBL-dodatnie. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania cefalosporyny III lub IV generacji lub aztreonamu, należy:
 - oznaczyć MIC leku
 - wynik interpretować i raportować zgodnie z uzyskaną wartością MIC
 - monitorować skuteczność stosowanej terapii.
- Wynik badania bakteriologicznego dla izolatu z zakażenia inwazyjnego drobnoustroju z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzającego ESBL należy opatrzyć komentarzem:
„Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego”
Komentarz powinien być umieszczonym w tym samym wierszu co nazwa leku oraz wartość MIC i interpretacja wyniku, np.

cefotaksym	MIC=0,5 mg/L wrażliwy	Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego
amoksycylina/ kwas klawulanowy	MIC=4 mg/L wrażliwy	Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego

20 czerwca 2011

5. Cefoperazon/sulbaktam (Sulperazon) dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

EUCAST nie zaproponował wartości granicznych dla cefoperazonu/sulbaktamu, ponieważ lek ten nie jest dopuszczony na rynek i zarejestrowany w większości krajów Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych. Jedynymi dostępnymi zaleceniami interpretacji wyniku oznaczania lekowrażliwości są zalecenia producenta leku.

Jeśli zachodzi konieczność zastosowania w terapii zakażenia inwazyjnego wywołanego przez szczep z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzający ESBL cefoperazonu/sulbaktamu należy:

- Wynik badania bakteriologicznego dla izolatu z zakażenia inwazyjnego drobnoustroju z rodziny Enterobacteriaceae ESBL-dodatniego opatrzyć komentarzem:
„Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego”
umieszczonym w tym samym wierszu co nazwa leku oraz interpretacja wyniku, np.

cefoperazon/ sulbaktam	MIC=4 mg/L wrażliwy wg. kryteriów producenta leku	Uwaga! Szczep ESBL-dodatni, istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego
---------------------------	---	--

6. Cefalosporyny III generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae producentów AmpC

Dane kliniczne wskazują, że zastosowanie w monoterapii cefotaksymu, ceftriaksonu, ceftazydymu lub cefoperazonu w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae producentów AmpC z gatunków *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* i *Serratia* spp. jest obarczone ryzykiem selekcji mutantów z derepresją AmpC. Zespół zaleca:

- Wynik badania bakteriologicznego dla wyżej wymienionych gatunków drobnoustrojów z rodziny Enterobacteriaceae opatrzyć komentarzem:
„Uwaga! Nie stosować w monoterapii, istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.”
umieszczonym w tym samym wierszu co nazwa leku oraz wartość MIC i interpretacja wyniku, np.

cefotaksym	MIC=0,5 mg/L wrażliwy	Uwaga! Nie stosować w monoterapii, istnieje ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.
------------	-----------------------	--

20 czerwca 2011

7. Cefalosporyny I generacji dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

EUCAST zaproponował dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wartości graniczne dla dwóch doustnych cefalosporyn I generacji: cefadroksylu i cefaleksyny, które mogą być stosowane **jedynie** do leczenia niepowikłanych zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez wrażliwe na te leki drobnoustroje.

Oznaczanie wrażliwości należy wykonać z użyciem leku, który jest planowany w terapii czyli cefaleksyny lub cefadroksylu i wynik interpretować zgodnie z wartościami granicznymi EUCAST.

Uwaga!

Cefazolina nie jest zalecana w leczeniu zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje z rodziny Enterobacteriaceae i EUCAST nie zaproponował wartości granicznych cefazoliny (znak „-”, w tabelach EUCAST).

Nie należy oznaczać wrażliwości na cefazolinę dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae izolowanych z zakażeń.

Cefazolina jest natomiast lekiem używanym w profilaktyce chirurgicznej, np. w profilaktyce zakażeń okołoperacyjnych w zabiegach ortopedycznych. Brak zaleceń EUCAST do stosowania cefazoliny w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae nie wyklucza jej stosowania w profilaktyce (patrz pkt. 25 Profilaktyka zakażeń w chirurgii)

8. Cefuroksym dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

- Na podstawie analizy lekowrażliwości różnych gatunków drobnoustrojów z rodziny Enterobacteriaceae Zespół Roboczy zaleca:
 - Stosowanie cefuroksymu jedynie do leczenia zakażeń wywoływanych przez wrażliwe szczepy *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella* spp. z zastosowaniem dawek:
 - łagodne zakażenia 0,75 g iv x 3
 - ciężkie zakażenia 1,5 g iv x 3
 - u dzieci 100-150 mg/kg/dobę iv w 3 dawkach podzielonych
 - Cefuroksym aksetyl może być stosowany jedynie w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez wrażliwe szczepy wyżej wymienionych gatunków lub jako kontynuacja leczenia po formie dożylniej.

20 czerwca 2011

9. Cefaklor dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

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

10. Tetracykliny dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

Brak jest danych uzasadniających skuteczność tetracykliny (doksycykliny) w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae.

Jedynym lekiem z tej grupy, który może być stosowana w leczeniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae jest tigecyklina, pochodna minocykliny.

Uwaga!

Należy pamiętać, że w ostatnim czasie pojawiło się ostrzeżenie FDA i EMA dotyczące tigecykliny. Obie agencje stwierdzają, że w badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększoną śmiertelność wśród pacjentów przyjmujących tigecyklinę w porównaniu z grupą kontrolną leczoną innymi lekami i rekomendują stosowanie tego leku:

- wyłącznie wtedy, gdy brak jest innych opcji terapeutycznych
- wyłącznie zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do leczenia ciężkich zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej.

FDA i EMA rekomendują monitorowanie pacjentów leczonych tigecykliną w celu wczesnego wykrycia dodatkowych zakażeń, a zwłaszcza zapalenia płuc, którego wystąpienie jest związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Wystąpienie dodatkowych zakażeń jest również wskazaniem do zmiany leku stosowanego w terapii.

11. Fluorochinolony dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae

Badanie przesiewowe z użyciem krążka z kwasem nalidyksowym (30 µg) wykrywa u pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae obniżoną wrażliwość na fluorochinolony związaną z mutacjami w strukturze gyrazy i topoisomerazy. W teście przesiewowym z użyciem krążka z kwasem nalidyksowym (30 µg) należy stosować następujące wartości graniczne:

- wrażliwy ≥ 16 mm;
- oporny < 16 mm.

Występowanie przynajmniej jednej mutacji w genach gyrazy lub topoiomerazy jest wskaźnikiem możliwości niepowodzenia terapeutycznego w przypadku zastosowania fluorochinolonu oraz nabycia oporności w trakcie terapii.

Badanie przesiewowe z użyciem krążka z kwasem nalidyksowym (30 µg) nie może być jednak stosowane jako jedyny wskaźnik oporności na fluorochinolony u pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae, w tym także u *Salmonella* spp., ponieważ nie wykrywa plazmidowo warunkowanej oporności typu *qnr*, polegającej na produkcji białek ochronnych, zabezpieczających gyrazę DNA przed przyłączeniem chinolonu.

Oznaczenie wrażliwości pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae na fluorochinolony powinno obejmować wykonanie testu przesiewowego z kwasem nalidyksowym (krążek 30 µg) oraz oznaczenie wrażliwości na ciprofloksacynę lub inny z fluorochinolonów, który jest planowany do terapii.

Oznaczanie wrażliwości *Salmonella* spp.:

- Jeśli ciprofloksacyna ma być stosowana w leczeniu zakażenia inwazyjnego należy oznaczyć MIC ciprofloksacyny.

12. Nitrofurantoina dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae i *Staphylococcus* spp.

Leki należące do grupy nitrofurantoiny (w Polsce jej odpowiednikiem jest Furagin) są stosowane w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez pałeczki *E. coli* oraz ziarniaki Gram-dodatnie (*Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp.)

- Dla pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wartości graniczne nitrofurantoiny zaproponowane przez EUCAST odnoszą się jedynie do *E. coli*, ponieważ jej aktywność jest niedostateczna w stosunku do innych gatunków pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae.
- Dla *Staphylococcus* spp. wartości graniczne nitrofurantoiny odnoszą się wyłącznie do *S. saprophyticus*, ponieważ jest bardzo mało danych wskazujących na aktywność tego leku wobec innych gatunków z rodzaju *Staphylococcus*.

13. Wankomycyna dla gronkowców koagulazo-ujemnych

EUCAST wprowadził takie same wartości graniczne wankomycyny (wrażliwy ≤ 2 mg/L, oporny >2 mg/L) zarówno dla *Staphylococcus aureus* jak i dla gronkowców koagulazo-ujemnych. Badania kliniczne wskazują na duże ryzyko niepowodzenia terapeutycznego,

20 czerwca 2011

jeśli zakażenie jest wywoływane przez szczep gronkowca o wartości MIC wankomycyny >2 mg/L. Rozkład wartości MIC dla szczepów dzikich gronkowców koagulazo-ujemnych charakteryzuje się wyższymi o jedno rozcieńczenie wartościami MIC₅₀ i MIC₉₀ glikopeptydów w porównaniu z obserwowanymi dla *S. aureus*, i częściej spotykane są gronkowce koagulazo-ujemne z wartością MIC wankomycyny = 2 mg/L. W związku z tym Zespół zaleca:

- Oznaczanie MIC wankomycyny i interpretację wyniku oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST, zarówno dla *S. aureus* jak i dla gronkowców koagulazo-ujemnych
- Przesyłanie do potwierdzenia do Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów jedynie szczepów *S. aureus* o wartości MIC wankomycyny >2 mg/L oraz szczepów gronkowców koagulazo-ujemnych o wartościach MIC wankomycyny > 4 mg/L.

14. Ampicylina / amoksycylina dla *Streptococcus pneumoniae*

Zgodnie z rekomendacjami EUCAST wartości graniczne ampicyliny / amoksycyliny dla *Streptococcus pneumoniae* dla dawki 0,5 g x 3-4 (1,5 – 2 g / dobę) są następujące:

- wrażliwy $\leq 0,5$ mg/L
- oporny >2 mg/L

W zapaleniu płuc możliwe jest zastosowanie wyższych dawek leku, co biorąc pod uwagę farmakokinetykę i farmakodynamikę leku pozwala na zakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” izolatów *S. pneumoniae* o wartościach MIC ampicyliny / amoksycyliny w zakresie od $> 0,5$ mg/L do 2 mg/L.

Zespół zaleca:

- W zapaleniu płuc przy zastosowaniu wysokiej dawki amoksycyliny doustnie::
dorośli 3 x 1000 mg
dzieci 75 – 90 mg/kg/dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych
zakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” szczepów *S. pneumoniae* o wartości MIC ampicyliny/ amoksycyliny ≤ 2 mg/L oraz wartościach MIC penicyliny ≤ 2 mg/L
- W zapaleniu płuc przez zastosowaniu wysokiej dawki ampicyliny dożylnie:
dorośli 4 x 1000 mg
zakwalifikowanie do kategorii „wrażliwy” szczepów *S. pneumoniae* o wartości MIC ampicyliny/ amoksycyliny ≤ 2 mg/L oraz wartościach MIC penicyliny ≤ 2 mg/L

20 czerwca 2011

- Wynik badania bakteriologicznego dla izolatu *S. pneumoniae* z zapalenia płuc należy opatrzyć komentarzem:

„W zapaleniu płuc szczep wrażliwy przy zastosowaniu amoksycyliny w dawce x”
umieszczonym w tym samym wierszu co nazwa leku oraz wartość MIC, np.

penicylina	MIC=2 mg/L	W zapaleniu płuc szczep wrażliwy przy zastosowaniu penicyliny benzylowej w dawce 2,4 g x 6 (4000000 j.m. x 6) lub amoksycyliny w dawce 3 x 1000 mg
amoksycyлина / ampicylina	MIC=2 mg/L	W zapaleniu płuc szczep wrażliwy przy zastosowaniu amoksycyliny w dawce 3 x 1000 mg

15. Fluorochinolony dla *Streptococcus pneumoniae*

Ofloksacyna i ciprofloksacyna wykazują słabą aktywność wobec *S. pneumoniae* i nie są zalecane w leczeniu pneumokokowego zapalenia płuc.

Lewofloksacyna wykazuje większą aktywność niż ciprofloksacyna i ofloksacyna w leczeniu zakażeń układu oddechowego i może być stosowana w wysokich dawkach 750 x 1 do 500 mg x 2 /dobę.

16. Raportowanie mechanizmu oporności MLS_B (oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B) u ziarniaków Gram-dodatnich

Oporność na klindamycynę w indukcyjnym mechanizmie oporności typu MLS_B (oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B) jest wyrażana, jeśli produkcja metylaz *erm* zostanie zaindukowana przez 14- lub 15-członowe makrolidy np. erytromycynę. Sama klindamycyna nie jest induktorem tego mechanizmu oporności, ale stosowanie klindamycyny w terapii zakażenia wywołanego przez szczep z indukcyjnym mechanizmem oporności jest obarczone ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego, w wyniku selekcji mutantów z konstytutywnym mechanizmem oporności MLS_B .

W celu uniknięcia błędnej interpretacji wyniku oznaczania wrażliwości na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B u ziarniaków Gram-dodatnich i stosowania klindamycyny w ciężkich zakażeniach wywoływanych przez szczepy ziarniaków Gram-dodatnich z indukcyjnym mechanizmem oporności typu MLS_B , Zespół zaleca:

- W przypadku wykrycia indukcyjnego mechanizmu oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B (MLS_B) należy:

20 czerwca 2011

- raportować oporność na klindamycynę
- wynik badania bakteriologicznego należy opatrzyć komentarzem:
„Wykryto mechanizm MLS_B indukcyjny - szczep oporny na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B” np.:

Klindamycyna	oporny	Wykryto mechanizm MLS _B indukcyjny - szczep oporny na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B
--------------	--------	--

- W przypadku wykrycia konstytutywnego mechanizmu oporności na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B (MLS_B) należy:
- raportować oporność na klindamycynę
 - wynik badania bakteriologicznego opatrzyć komentarzem:
„Wykryto mechanizm MLS_B konstytutywny - szczep oporny na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B” np.:

Klindamycyna	oporny	Wykryto mechanizm MLS _B konstytutywny - szczep oporny na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B
--------------	--------	---

17. Fluorochinolony dla *Enterococcus* spp.

EUCAST nie zaproponował wartości granicznych żadnego z fluorochinolonów dla *Enterococcus* spp., ponieważ oporność enterokoków na fluorochinolony jest powszechna i bardzo szybko narasta.

W przypadku *Enterococcus* spp. izolowanych z posiewu moczu oraz braku innych opcji terapeutycznych można oznaczać wrażliwość na fluorochinolony z zastosowaniem krążka z norfloksacyną 10 µg zgodnie z rekomendacjami CLSI. Należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyk	Zawartość w krążku	Metoda dyfuzyjno-krążkowa			Oznaczanie MIC		
		S	I	R	S	I	R
norfloksacyna	10	≥17	13-16	≤12	≤4	8	≥16

18. Trimetoprim/sulfametoksazol dla *Enterococcus* spp.

Trimetoprim oraz trimetoprim/sulfametoksazol wykazują słabą aktywność wobec *Enterococcus* spp. i z tego względu szczepy dzikie (bez mechanizmów oporności) są

20 czerwca 2011

klasyfikowane jako „średniowrażliwe”. Oba leki, zarówno trimetoprim jak i trimetoprim/sulfametoksazol mogą być stosowane w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych, zapalenia gruczołu krokowego oraz w profilaktyce nawracających zakażeń dróg moczowych o etiologii *Enterococcus* spp., jeśli wywoływane są przez szczepy klasyfikowane do kategorii „średniowrażliwy” wg EUCAST.

19. Fosfomycyna (trometamol) w leczeniu zakażeń dróg moczowych

Dożylna postać fosfomycyny (sól dwusodowa) nie jest dostępna w Polsce. Fosfomycyna (trometamol), postać doustna, jest stosowana do leczenia niepowikłanych zakażeń dróg moczowych oraz w profilaktyce w zabiegach w obrębie układu moczowego. Ze względu na brak wartości granicznych EUCAST, oznaczanie wrażliwości i interpretację wyniku należy wykonać zgodnie z zaleceniami CLSI, stosując następujące wartości graniczne:

- *Escherichia coli*:

Antybiotyk	Zawartość w krążku	Metoda dyfuzyjno-krążkowa			Oznaczenie MIC		
		S	I	R	S	I	R
fosfomycyna	200	≥16	13-15	≤12	≤64	128	≥256

- *Enterococcus* spp.:

Antybiotyk	Zawartość w krążku	Metoda dyfuzyjno-krążkowa			Oznaczenie MIC		
		S	I	R	S	I	R
fosfomycyna	200	≥16	13-15	≤12	≤64	128	≥256

20. Makrolidy dla *Haemophilus influenzae*

W wielu rekomendacjach terapeutycznych azytromycyna jest proponowana w leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, w tym ostrego zapalenia ucha środkowego o etiologii *Haemophilus influenzae*. Biorąc pod uwagę wartości graniczne azytromycyny nie związane z określonym gatunkiem, zaproponowane w oparciu o dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku stwierdzono jednakże, że należące do gatunku *H. influenzae* szczepy dzikie, bez mechanizmów oporności, charakteryzują się wartościami MIC azytromycyny w zakresie średniej wrażliwości. Ze względu na możliwość niepowodzeń terapeutycznych EUCAST zaleca ostrożność w stosowaniu azytromycyny w leczeniu zakażeń o etiologii *H. influenzae* i stosowanie tego leku wyłącznie wtedy, gdy nie ma innej opcji terapeutycznej.

20 czerwca 2011

21. Oznaczanie wrażliwości *Stenotrophomonas maltophilia*

EUCAST dla *Stenotrophomonas maltophilia* zaproponował wartości graniczne wyłącznie trimetoprimu/sulfametoksazolu, ponieważ jest on jedynym antybiotykiem, dla którego udowodniono korelację pomiędzy skutecznością kliniczną i wartościami granicznymi. Na dzień dzisiejszy, w piśmiennictwie brak jest doniesień, które pozwoliłyby wyznaczyć wartości graniczne innych antybiotyków dla *S. maltophilia*.

Zespół zaleca oznaczanie wrażliwości *S. maltophilia* dodatkowo na: tikarcylinę/kwas klawulanowy, ceftazydym, lewofloksacynę i chloramfenikol. Interpretacja oznaczania wrażliwości zgodnie z rekomendacjami EUCAST z zastosowaniem wartości granicznych MIC nie związanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów dla tikarcyliny/ kwasu klawulanowego, ceftazydymu i lewofloksacyny oraz zgodnie z wartościami granicznymi CLSI 2011 dla chloramfenikolu. Należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyk	Wartość graniczna MIC		Rekomendacje
	S \leq	R $>$	
Trimetoprim/ sulfametoksazol	4	4	EUCAST
Tikarcylina/ kwas klawulanowy	8	16	EUCAST
Ceftazydym	4	8	EUCAST
Lewofloksacyna	1	2	EUCAST
Chloramfenikol	8	16	CLSI

22. Oznaczanie wrażliwości *Acinetobacter spp.*

W zaleceniach EUCAST dla pałeczek *Acinetobacter spp.* w tabelach podano wartości graniczne dla bardzo niewielkiej grupy leków. W przypadku stwierdzenia braku wrażliwości na leki standardowo oznaczane wg zaleceń EUCAST i tym samym braku opcji terapeutycznych możliwe jest oznaczanie wrażliwości na leki objęte rekomendacjami CLSI (zaleca się oznaczenie MIC).

Zespół zaleca oznaczanie wrażliwości *Acinetobacter spp.* dodatkowo na: ampicylinę/sulbaktam, piperacylinę, piperacylinę/tazobaktam, tikarcylinę, tikarcylinę/kwas klawulanowy, ceftazydym, cefepim, cefotaksym lub ceftraikson, tetracyklinę i tigecyklinę. Interpretacja oznaczania wrażliwości zgodnie z rekomendacjami EUCAST z zastosowaniem wartości granicznych MIC nie związanych z określonym gatunkiem

20 czerwca 2011

drobnoustrojów lub zgodnie z wartościami granicznymi CLSI 2011. Należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyki	Wartość graniczna MIC		Rekomendacje
	S \leq	R $>$	
Ampicylina/ sulbaktam	2	8	EUCAST
Piperacylina	4	16	EUCAST
Piperacylina/ tazobaktam	4	16	EUCAST
Tikarcyлина	8	16	EUCAST
Tikarcyлина/ kwas klawulanowy	8	16	EUCAST
Ceftazydym	4	8	EUCAST
Cefepim	4	8	EUCAST
Cefotaksym	1	2	EUCAST
Ceftriakson	1	2	EUCAST
Tetracyklina	4	16	CLSI
Tigecyklina	0,25	0,5	EUCAST

23. Oznaczanie wrażliwości *Burkholderia cepacia*

EUCAST nie zaproponował jak dotąd wartości granicznych dla *Burkholderia cepacia*. Zespół zaleca oznaczanie wrażliwości *B. cepacia* na: trimetoprim/sulfametoksazol, tikarcylinę/kwas klawulanowy, ceftazydym, meropenem, lewofloksacynę i chloramfenikol. Interpretacja oznaczania wrażliwości zgodnie z rekomendacjami EUCAST z zastosowaniem wartości granicznych MIC nie związanych z określonym gatunkiem drobnoustrojów lub zgodnie z wartościami granicznymi CLSI 2011. Należy stosować następujące wartości graniczne:

Antybiotyki	Wartość graniczna MIC		Rekomendacje
	S \leq	R $>$	
Trimetoprim/ sulfametoksazol	2	2	CLSI
Tikarcyлина /kwas klawulanowy	8	16	EUCAST
Ceftazydym	4	8	EUCAST
Meropenem	2	8	EUCAST
Lewofloksacyna	1	2	EUCAST
Chloramfenikol	8	16	CLSI

20 czerwca 2011

24. Dawkowanie leków u dzieci

Wartości graniczne EUCAST zaproponowano w oparciu o farmakokinetykę i farmakodynamikę dla określonych dawek leków stosowanych u dorosłych. Wartość graniczną pomiędzy kategoriami „wrażliwy” i „średniowrażliwy” (S/I) zaproponowano w oparciu o standardowe dawkowanie leku, natomiast wartość graniczną pomiędzy kategoriami „średniowrażliwy” i „oporny” (I/R) w oparciu o maksymalną dawkę leku. Wartości te były następnie modyfikowane dla każdej z grup drobnoustrojów w oparciu o dane kliniczne. Dawki leków stosowane u dorosłych mają swoje odpowiedniki w dawkach proponowanych dla dzieci, publikowanych w ulotkach lekowych i rekomendacjach terapeutycznych. W czerwcu 2011 roku na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków www.antybiotyki.edu.pl została opublikowana „Szpitalna lista antybiotyków. Propozycja kierowana do szpitali.” opracowana przez prof. dr hab. n. med. Walerię Hryniewicz i dr n. med. Tomasza Ozorowskiego, w której opisano schematy dawkowania dla dorosłych i dla dzieci leków stosowanych w szpitalach.

25. Profilaktyka zakażeń w chirurgii

Profilaktyczne stosowanie antybiotyków w chirurgii ma na celu zmniejszenie częstości zakażeń ran chirurgicznych. Do profilaktyki należy wybierać leki o możliwie wąskim zakresie działania i rzadziej stosowane w terapii. Takie same zasady profilaktyki stosuje się u dorosłych i u dzieci, uwzględniając jedynie zmianę dawki leku.

W profilaktyce zakażeń chirurgicznych stosuje się:

- cefalosporyny I generacji (cefazolina),
- amoksycylinę/kwas klawulanowy
- cefalosporyny II generacji (cefamandol)
- klindamycynę
- metronidazol.

W ciągu najbliższych kilku tygodni na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków www.antybiotyki.edu.pl zostanie opublikowana lista antybiotyków stosowanych w profilaktyce zakażeń.

20 czerwca 2011

Załącznik nr 1

Lista członków Zespołu Roboczego ds. wprowadzania zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST:

1. prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz (Przewodnicząca) – Krajowy Konsultant w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej, Narodowy Instytut Leków, Warszawa, Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej, Warszawa
2. dr n. med. Dorota Żabicka (Sekretarz) – Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, Narodowy Instytut Leków, Warszawa
3. dr n.med. Marzenna Bartoszewicz - Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław
4. dr n. med. Krzysztof Burdynowski - Publiczny - Samodzielny Zespół Opieki Zdrowotnej, Wojewódzkie Centrum Medyczne, Opole
5. dr n. med. Aleksander Deptuła - Uniwersytet Mikołaja Kopernika; Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, Bydgoszcz
6. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa
7. dr n. med. Krzysztof Filczak - Szpital MSWiA, Warszawa
8. dr hab. n. med. Marek Gniadkowski – Narodowy Instytut Leków, Warszawa
9. dr n. med. Krzysztof Golec - Szpital Wojewódzki nr. 2, Rzeszów
10. mgr Paweł Gruszczyński - Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. E. J. Zeylandów, Poznań
11. dr n. med. Jolanta Kędzińska - Szpital Uniwersytecki, Kraków
12. lek. med. Jolanta Komarnicka - Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk
13. prof. dr hab. n.med. Maria Koziół-Montewka - Uniwersytet Medyczny, Lublin
14. prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Małafiej Instytut - "Centrum Zdrowia Matki Polki", Łódź
15. prof. dr hab. n.med. Gayane Martirosian - Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
16. mgr Ewa Młodzińska - Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej, Warszawa
17. dr hab. n. med. Anna Skoczyńska – Narodowy Instytut Leków, Warszawa
18. dr n. med. Elżbieta Stefaniuk - Narodowy Instytut Leków, Warszawa, Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej, Warszawa
19. mgr Anna Szkudlarek - Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
20. prof. dr hab.n. med. Elżbieta Tryniszewska - Uniwersytet Medyczny, Białystok