

Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009

Wstęp

Przedstawiamy Państwu „Rekomendacje doboru testów do oznaczania lekowrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009”. Publikacja ta ma na celu przekazanie aktualnych, uwzględniających obecną sytuację epidemiologiczną wytycznych, dotyczących metodyki i interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów. Tekst rekomendacji opracowano w oparciu o zalecenia CLSI (*ang.* Clinical and Laboratory Standard Institute), zalecenia Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologicznego (*fran.* Comité de l’Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie), zalecenia Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości - EUCAST (*ang.* European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing), publikacje naukowe oraz własne doświadczenia autorów niniejszego opracowania. Podstawę przedstawionych zaleceń stanowiła publikacja „Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: nineteenth international supplement” CLSI M100-S19, Styczeń 2009. Publikacja ta obejmuje rekomendacje dotyczące interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości wybranych gatunków bakterii zarówno z zastosowaniem metody dyfuzyjno-krażkowej jak i oznaczania minimalnego stężenia hamującego - MIC. W przypadku leków, dla których brak jest zaleceń CLSI zaproponowano interpretację zgodną z zaleceniami EUCAST oraz Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologów. „Rekomendacje doboru testów do oznaczania lekowrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009” są prawdopodobnie ostatnią tego typu publikacją opartą w swojej zasadniczej treści o zalecenia CLSI. Kolejne wydania rekomendacji będą już, mamy nadzieję, prezentowały w całości zalecenia europejskie przygotowane przez EUCAST.

EUCAST jest profesjonalnym, naukowym komitetem utworzonym wspólnie przez Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych - ESCMID (*ang.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), Europejskie Centrum Profilaktyki i Kontroli Zakażeń - ECDC (*ang.* European Centre for Disease Prevention and Control) oraz narodowe ośrodki referencyjne (brytyjski, francuski, holenderski, niemiecki,

norweski i szwedzki), zrzeszającym grupy ekspertów z tych ośrodków i 2-ch ekspertów na okres 2-ch lat wybieranych z krajów UE, które nie stworzyły komitetów narodowych.. Komitet ten został utworzony w celu opracowania jednolitych, zharmonizowanych, obowiązujących we wszystkich krajach Unii Europejskiej wytycznych interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów. EUCAST pracuje jednocześnie jako komitet Europejskiej Agencji Oceny Produktów Medycznych - EMEA (*ang.* European Agency for the Evaluation of Medical Products), proponujący graniczne punkty odcięcia dla nowo rejestrowanych i wprowadzanych na rynek leków. Dotychczas, w oparciu o analizę setek/tysięcy wyników MIC uzyskanych przez różnorodne laboratoria europejskie dla różnych gatunków bakteryjnych i właściwych dla nich antybiotyków, a także dane PK /PD i wyniki badań klinicznych skuteczności antybiotyków wobec określonych gatunków bakterii, zostały opracowane wartości granicznych punktów odcięcia minimalnego stężenia hamującego MIC dla poszczególnych grup leków. Zaproponowano zarówno kliniczne punkty odcięcia, oparte o parametry farmakodynamiczne i farmakokinetyczne poszczególnych leków i stosowane jako wyznaczniki klinicznej skuteczności leku jak i epidemiologiczne (mikrobiologiczne) wartości graniczne, stosowane jako wskaźniki pojawiania się mechanizmów oporności. Do końca 2009 roku spodziewane jest zakończenie procesu ustalania przez EUCAST wartości granicznych punktów odcięcia dla wszystkich grup antybiotyków oraz opublikowanie w 2010 roku zaleceń dotyczących interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów metodą dyfuzyjno-krażkową, uzupełniających już opublikowane zalecenia dotyczące interpretacji wyników oznaczania minimalnego stężenia hamującego - MIC. Wszystkie dokumenty opracowane przez EUCAST oraz tabele z wartościami granicznymi MIC dla poszczególnych grup antybiotyków są dostępne bezpłatnie na stronie internetowej EUCAST (www.eucast.org, www.escmid.org).

Mamy nadzieję, że oddawana Państwu do rąk publikacja pomoże w prawidłowej interpretacji i tym samym uzyskiwaniu wiarygodnych wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów w laboratoriach medycznych. Kolejne rozdziały poświęcone poszczególnym grupom drobnoustrojów zawierają zarówno informacje na temat mechanizmów oporności jak i tabele z proponowanym antybiogramem podstawowym i rozszerzonym oraz opis metod oznaczania lekowrażliwości. Terminy używane w tekście odpowiadają definicjom przedstawionym w rozdziale „Stosowane definicje.” Na końcu każdego rozdziału zamieszczono także listę szczepów kontrolnych, które mogą być stosowane w kontroli jakości oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów. Proponowane szczepy kontrolne to

zarówno szczepy z kolekcji ATCC jak i szczepy stosowane jako kontrole pozytywne w oznaczaniu mechanizmów oporności z Polskiej Kolekcji MIKROBANK (finansowane w ramach SPUB Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego).

Stosowane definicje

Antybiogram podstawowy – jest to antybiogram uwzględniający antybiotyki stosowane jako leki podstawowe, pierwszego rzutu. Zawiera on leki, na które obowiązkowo należy oznaczać lekowrażliwość dla danej grupy drobnoustrojów.

Antybiogram podstawowy dla szczepów izolowanych z moczu - jest to antybiogram uwzględniający antybiotyki stosowane jako leki podstawowe, pierwszego rzutu, w leczeniu zakażeń układu moczowego, wywoływanych przez daną grupę drobnoustrojów.

Antybiogram rozszerzony – jest to antybiogram zawierający antybiotyki stosowane w leczeniu skomplikowanych zakażeń, w tym również zakażeń układu moczowego, wywoływanych przez szczepy wielooporne, należące do danej grupy drobnoustrojów.

Minimalne stężenie hamujące MIC – jest to najmniejsze stężenie leku, wyrażone w $\mu\text{g/mL}$ (mg/L), hamujące wzrost bakterii w badaniach *in vitro*, prowadzonych zgodnie ze standardową procedurą (referencyjna metoda seryjnych rozcieńczeń antybiotyku w podłożu stałym lub płynnym lub alternatywnie metoda dyfuzji leku w podłożu agarowym z paska zawierającego gradient antybiotyku).

Wartość graniczna (ang. breakpoint) – określona wartość MIC lub wielkość strefy zahamowania wokół krążka z antybiotykiem, która kwalifikuje szczep do kategorii: wrażliwy, średnio wrażliwy lub oporny. W celu opisanie wartości granicznych używane są następujące znaki: < oznacza „mniejszy niż”, \leq oznacza „mniejszy lub równy”, > oznacza „większy niż” oraz \geq oznacza „większy lub równy”.

Kliniczne wartości graniczne - są to wartości określające wrażliwość, średnią wrażliwość lub oporność kliniczną, stosowane w codziennej pracy laboratorium mikrobiologicznego, wykorzystywane do dobrania prawidłowej terapii

Kliniczna wrażliwość – oznacza wrażliwość drobnoustroju na standardowe dawki leku oraz wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego

Kliniczna średnia wrażliwość – szczep w zakresie wartości MIC pomiędzy wrażliwym a opornym; efekt terapeutyczny leczenia danym lekiem jest niepewny, ale może zostać osiągnięty, jeśli zakażenie przebiega w takiej lokalizacji gdzie lek jest fizycznie zagęszczany (np. drogi moczowe) lub gdy jest możliwość podania wysokich dawek leku.

Kliniczna oporność – oznacza wysokie prawdopodobieństwo niepowodzenia terapeutycznego, nawet w przypadku zastosowania wysokich dawek leku

Epidemiologiczne (mikrobiologiczne) wartości graniczne – są to wartości MIC określające szczepy danego gatunku bez nabytych (szczep dziki) lub z nabytymi drogą mutacji lub transferu mechanizmami oporności; mogą być używane jako najbardziej wrażliwe mierniki pojawiania się mechanizmów oporności na dany lek

Szczep dziki (ang. wild type WT) – należący do najbardziej wrażliwej populacji danego gatunku, nie posiadający nabytego drogą transferu lub mutacji mechanizmu oporności na dany lek; klinicznie szczep taki może nie odpowiadać na leczenie danym lekiem i charakteryzować się gatunkowo-specyficzną, wrodzoną opornością na dany lek; jest charakteryzowany przez zastosowanie odpowiedniego, fenotypowego punktu odcięcia wartości MIC dla danego gatunku

Oporność mikrobiologiczna (ang. Non-Wild Type NWT) – szczep posiadający nabyte drogą transferu lub mutacji mechanizmy oporności na dany lek; jest charakteryzowany poprzez zastosowanie odpowiedniego, fenotypowego punktu odcięcia wartości MIC dla danego gatunku.

Wielooporność – termin oznacza oporność na przynajmniej trzy grupy antybiotyków