Metodika sběru dat

(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, dříve EARSS) poskytuje informace o aktuálním stavu antibiotické rezistence a jejích trendech u klinicky významných, invazivních bakterií na území Evropy, v jednotlivých evropských zemích a v lokalitách jedné země. Zjištěné výsledky informují o rozdílech v antibiotické rezistenci mezi zeměmi Evropy a jsou nezbytné k hledání příčin rozdílů. V rámci jedné země lze výsledky využít ke zjištění pozice jednotlivých antibiotik vzhledem k danému druhu bakterie a stanovit tak léky volby. Zjištění vysoké frekvence výskytu rezistence nebo vzrůstajícího trendu rezistence je východiskem k případnému zahájení příslušných intervenčních aktivit.

- Které bakterie se sledují?
- Která antibiotika se vyšetřují?
- Jak se výsledky vyšetření citlivosti zaznamenávají?
- Jak se výsledky vyšetření citlivosti v databázi EARS-Net interpretují?

Které bakterie se sledují?

EARS-Net sleduje antibiotickou rezistenci bakterií, které nejčastěji způsobují komunitní nebo nemocniční invazivní infekce. V letech 1999-2000 (v ČR od roku 2000) byly do sledování zařazeny druhy *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*, v roce 2001 bylo zahájeno sledování u *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* a *E. faecium,* a od roku 2005 u *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*. V roce 2013 byl zahájen pilotní dvouletý projekt sledování invazivních bakterií z rodu *Acinetobacter*. Bakterie musí být izolovány z krve pacientů, u některých druhů (*S. pneumoniae* a gramnegativní tyčky) mohou pocházet z mozkomíšního moku. Od jednoho pacienta je zařazen do databáze jeden izolát, přednost má izolát z mozkomíšního moku. Přípustný původ kmenů uvádí *tabulka 1*.

Tabulka 1. Sledované druhy, jejich kódy, rok zahájení sledování v ČR a přípustné vzorky.

Rok	Bakterie	Krev	Mozkomíšní mok
2000	*Staphylococcus aureus*	+	-
	Streptococcus pneumoniae	+	+
	Escherichia coli	+	+
2001	*Enterococcus faecalis*	+	-
	Enterococcus faecium	+	-
2005	*Klebsiella pneumoniae*	+	+
	Pseudomonas aeruginosa	+	+
2013	*Acinetobacter* sp.	+	+

STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV

Která antibiotika se vyšetřují?

U sledovaných druhů bakterií se povinně vyšetřují antibiotika volby pro léčbu invazivní infekce, další antibiotika mohou být sledována pro strategický význam nebo slouží jako antibiotika indikátorová (*tabulka 2*). Čím více antibiotik laboratoře sledují, tím je vyšší je hodnota získaných výsledků, neboť lze zjistit další informace, např. sdruženou rezistenci. Základním předpokladem věrohodnosti výsledků - kromě provádění pravidelné vnitřní kontroly kvality - je účast participujících laboratoří ve čtvrtletním Externím hodnocení kvality organizovaném SZÚ a v mezinárodním hodnocení kvality, zasílaném každoročně bezplatně účastníkům EARS-Net z Colindale, Velká Británie.

Tabulka 2. Povinně sledovaná antibiotika a antibiotika doporučená ke sledování u 7 druhů invazivních bakterií.

Kód	Antibiotikum	Kód bakterie					
		spn	sau	efa, efm	eco, kpn	pae	acsp
AMK	Amikacin	...	...	...	D	D	D
AMP	Ampicilin	...	...	P	P	...	...
CAZ	Ceftazidim	...	...	...	P	P	...
CIP	Ciprofloxacin	P*	D**	...	P**	P	P
CLI	Klindamycin	D	D	...	...	...	...
COL	Kolistin	...	...	...	...	D	D
CTX	Cefotaxim	P	...	...	P	...	...
ERY	Erytromycin	P	P	...	...	...	...
FOX	Cefoxitin (skríning)	...	P	...	...	...	...
FUS	Kyselina fusidová	...	D	...	...	...	...
GEN	Gentamicin	...	D	...	P	P	P
GEH	Gentamicin-High	...	...	P	...	...	P
IMP	Imipenem***	...	...	...	D	P	D
LNZ	Linezolid	...	P	D	...	...	...
MEM	Meropenem***	...	...	...	D	P	P
NOR	Norfloxacin (skríning)	P	...	...	...	...	...
OXA	Oxacilin	...	P	...	...	...	...
PEN	Penicilin	P	...	...	...	...	...
RIF	Rifampicin	D	P	...	...	...	...
TEC	Teikoplanin	...	...	D	...	...	...
TCY	Tetracyklin	D	D	...	...	...	...
TOB	Tobramycin	...	D	...	D	D	P
TZP	Piperacilin/tazobactam	...	...	...	D	P****	...
SXT	Ko-trimoxazol	...	D	...	D	...	...
VAN	Vankomycin	...	P	P	...	...	...
ESBL	CAZ+CTX+AMC (skríning)	...	...	...	P	...	...

Vysvětlivky: Kód bakterie: viz tabulka 1; P: povinně sledovaná antibiotika; D: antibiotika jejichž sledování je doporučeno; **...** tato antibiotika se u daného druhu nesledují; Gentamicin-High, vysoká rezistence; * MIC CIP se vyšetřuje povinně, ukazuje-li výsledek skríningu s norfloxacinem na možnou rezistenci

k fluorochinolonům; ** u sau, eco a kpn vyšetřují některé laboratoře místo preferovaného ciprofloxacinu ofloxacin, výsledek je proto uváděn jako fluorochinolony; *** lze vyšetřit IMP nebo MEM, výsledek uvádí karabapenemy; **** pokud se u *P. aeruginosa* vyšetřuje TZP, hodnotí se jako piperacilin (PIP); ESBL: průkaz inhibice ESBL kyselinou klavulanovou v diskovém testu DDS (double disk synergy).

Jak se výsledky vyšetření citlivosti zaznamenávají?

Výsledky vyšetření citlivosti sledovaných druhů k antibiotikům se zaznamenávají výlučně v kvantitativních hodnotách. Při vyšetření citlivosti diluční mikrometodou (nebo Etestem) se uvádí hodnoty minimální inhibiční koncentrace antibiotika (MIC) v mg/l, při diskové difúzní metodě průměr inhibiční zóny (IZ) vytvářené vyšetřovaným kmenem bakterií kolem disku s daným antibiotikem v mm. Ve vyjmenovaných případech nelze výsledky diskové difúzní metody akceptovat pro vysoký počet chybných výsledků. Týká se to *S. pneumoniae*, kdy se vyšetřuje výlučně MIC penicilinu a cefotaximu a u kmenů podezřelých z rezistence k fluorochinolonům se vyšetřuje MIC ciprofloxacinu. U *S. aureus* se oxacilin a vankomycin výlučně vyšetřuje diluční mikrometodou (nebo Etestem). Naopak disková difúzní metoda s cefoxitinem u *S. aureus* a s norfloxacinem u *S. pneumoniae* je vysoce spolehlivá ve vyhledávání kmenů rezistentních k oxacilinu, resp. k fluorochinolonům. U těchto kmenů označených skríningem jako rezistentní je nutno dále vyšetřit MIC příslušných antibiotik (viz *tabulka 2*).

Jak se výsledky vyšetření citlivosti v databázi EARS-Net interpretují?

Je nutno zdůraznit, že v denní rutině mikrobiologické laboratoře může být výsledek vyšetření citlivosti původce infekce daného pacienta interpretován přísně individuálně v závislosti na stavu pacienta, druhu infekce, vlastnostech původce infekce, hodnotě MIC příslušného antibiotika, a případné možnosti použít maximální dávky. Naopak pro účely surveillance antibiotické rezistence bakterií je nezbytná **jednotná interpretace výsledků podle příslušných breakpointů antibiotik**, která umožňuje zařadit vyšetřované bakterie do kategorií citlivosti a získat tak srovnatelné údaje v rámci jedné země i mezi zeměmi. Breakpointy jsou arbitrární hodnoty MIC nebo IZ antibiotik, podle nichž se vyšetřovaný kmen kategorizuje jako citlivý, intermediárně citlivý nebo rezistentní k danému antibiotiku. Klinické a mikrobiologické definice kategorií citlivosti podrobně uvádí EUCAST. Do roku 2009 včetně byly výsledky EARS-Net interpretovány podle breakpointů běžně užívaných v ČR, od roku 2010 se tyto výsledky interpretují podle klinických breakpointů EUCAST. Skutečnost, že v databázi jsou od počátku pouze kvantitativní hodnoty (MIC, IZ) antibiotik, umožňuje retrospektivní interpretaci výsledků získaných v letech 2000-2009 podle nových kritérií. Výsledky získané aplikací starých a nových kritérií se však ve většině případů neliší, neboť rezistentní kmeny zahrnují i kmeny intermediárně rezistentní, a kmeny jednoznačně citlivé se od těchto kmenů zřetelně odlišují nízkou hodnotou MIC, resp. větším průměrem IZ. Kategorie intermediární rezistence zůstává v platnosti pro penicilin a cefotaxim u *S. pneumoniae*, výsledky však zůstávají stejné, neboť breakpointy těchto antibiotik se u pneumokoků nemění. Dočasným problémem jsou nové breakpointy některých antibiotik při vyšetřování diskovou difúzní metodou pro nižší obsah antibiotika v disku. Týká se to kombinace piperacilinu s tazobaktamem, ceftazidimu a cefotaximu při vyšetření příslušných gramnegativních tyček, ampicilinu u enterokoků a obsahu gentamicinu a streptomycinu pro vyšetřování vysoké rezistence enterokoků. Tato diskrepance bude odstraněna při přechodu laboratoří na disky s obsahem vyžadovaným EUCAST. Při

vyšetřování citlivosti laboratoře používají ve shodě se svými standardními postupy odlišná antibiotika, patřící do skupiny s podobným účinkem. V EARS-Net se to týká ofloxacinu a ciprofloxacinu u střevních tyček a imipenemu a meropenemu u všech gramnegativních tyček. Proto jsou tato antibiotika v EARS-Net označena jako fluorochinolony, resp. karbapenemy.