

## Dopis redakci

K otázce citlivosti *Enterobacter cloacae* k ceftazidimu

Letter to the editor

Towards the issue of *Enterobacter cloacae* susceptibility to ceftazidime

Alexandr Nemeč

V šestém letošním čísle Zpráv EM bylo otištěno sdělení věnované problematice bakteriálních  $\beta$ -laktamáz typu AmpC [1]. Jak je uvedeno na jiném místě téhož čísla, bylo toto sdělení motivováno „neočekávaně vysokým počtem chybných výsledků EHK–599/4“. Zadáním EHK–599/4 bylo určit signifikantního patogena u izolátu z krve od dlouhodobě hospitalizovaného pacienta a vyšetřit jeho citlivost ke kombinaci aminopenicilinů s inhibitory  $\beta$ -laktamáz a k ceftazidimu. Patogenem byl *Enterobacter cloacae* a interpretační problém se týkal jeho citlivosti k ceftazidimu. Podle autorů sdělení je interpretace vyšetření citlivosti jednoznačná: kmen je citlivý k ceftazidimu a to na základě výsledku laboratorního testu citlivosti, jenž odpovídá hodnotám citlivosti tzv. *wild-type* populace *E. cloacae*.

Odpověď na položenou otázku ve smyslu volby antibiotika vhodného pro léčbu vyvolané infekce však jednoznačná není, jak lze doložit řadou publikovaných údajů. Důležitý přitom není pouhý jev enzymové indukce, ale pravděpodobnost, s jakou mohou být při použití cefalosporinů 3. generace (které jsou  $\beta$ -laktamázami typu AmpC rozkládány, ale téměř neindukují jejich tvorbu) selektovány rezistentní mutanty s konstitutivní a tudíž na induktoru nezávislou produkcí AmpC. Tato pravděpodobnost závisí na bakteriálním druhu i kmenu a pro diskutovaný problém je významné, že pro *E. cloacae* je charakteristická poměrně vysoká frekvence (až  $10^{-5}$ ) výskytu rezistentních mutant v populacích kmenů, jež se obvykle jeví plně citlivé při standardním laboratorním vyšetření [2]. *E. cloacae* navíc charakterizují vysoké hodnoty MIK těchto mutant ( $\geq 64$  mg/l) [3]. Logickým a v praxi doloženým důsledkem této skutečnosti je možnost selhání léčby u infekcí s vysokou hustotou infekčního agens, kdy koncentrace antibiotika v místě infekce nepřesahuje MIK rezistentních mutant. Literární údaje hovoří o 19 % riziku selekce rezistence k širokospektrým cefalosporinům u *Enterobacter* sp. [4], o selekci konstitutivní rezistence k cefalosporinům 3. generace ve 19 % případů bakteriémie způsobené *Enterobacter* sp. [5] nebo korelaci mezi výskytem enterobakterů s derepresí AmpC a předchozí léčbou cefalosporiny [6]. I když odhady jiných studií jsou nižší (např. vznik rezistence u 8,3 % pacientů léčených širokospektrými cefalosporiny [7]), i v těchto studiích je *Enterobacter* sp. taxonem s nejvyšším rizikem selekce rezistentních mutant.

Autoři sdělení ve Zprávách EM 6/2009 [1] se opírají o článek Goldsteina [8], který problém selekce rezistence u *Enterobacter* sp. nepovažuje za natolik významný, aby bránil použití cefalosporinů 3. generace při léčbě. Ne-

zmiňují však reakci na tento článek autorů Livermore et al. [9], kteří Goldsteinovy argumenty zpochybňují a konstatují, že „cefalosporiny 3. generace se nemají používat u závažných infekcí způsobených rodu *Enterobacter* (především), *Serratia* a *Morganella* a *Citrobacter freundii*, zvláště proto, že existují léčebné možnosti s menším rizikem“ (např. cefalosporiny 4. generace) [9]. Výjimkou jsou infekce močových cest, kde selekci rezistentních mutant brání dosažené vysoké koncentrace cefalosporinů [9]. Oprávněnost obav z následků selekce rezistentních mutant pak ilustrují výsledky studie ukazující, že selekce cefalosporinové rezistence u enterobakterů může být spojena s dvojnásobnou úmrtností, významným prodloužením hospitalizace a zvýšením nákladů na léčbu [10]. Při interpretaci laboratorního vyšetření má zásadní význam snaha o minimální riziko selhání léčby doporučeným antibiotikem. Z tohoto hlediska je citlivost k ceftazidimu u kmene *E. cloacae* izolovaného v souvislosti s infekcí krevního řečiště tématem kontroverzním.

## LITERATURA

- [1] Urbášková P, Hrabák J, Žemličková H. Přirozené a získané  $\beta$ -laktamázy AmpC: interpretace indukce, hyperprodukce a dereprese. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ Praha)* 2009; 18(6): 209–211.
- [2] Livermore DM.  $\beta$ -Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557–584.
- [3] Goessens WHF, Mouton JW, ten Kate MT, Bijl AJ, Ott A, Bakker-Woudenberg IAJM. Role of ceftazidime dose regimen on the selection of resistant *Enterobacter cloacae* in the intestinal flora of rats treated for an experimental pulmonary infection. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 507–516.
- [4] Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk factors for emergence of resistance to broad spectrum cephalosporins among *Enterobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2628–2630.
- [5] Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585–590.
- [6] Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1107–1113.
- [7] Choi SH, Lee JE, Park SJ, Lee SO, Jeong JY, Kim MN, Woo JH, Kim YS. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing AmpC beta-lactamase: implications for antibio-

- tic use. *Antimicrob. Agents Chemother* 2008; 52: 995–1000.
- [8] Goldstein FW. Cephalosporinase induction and cephalosporin resistance: a longstanding misinterpretation. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 823–825.
- [9] Livermore DM, Brown DFJ, Quinn JP, Carmeli Y, Paterson DL, Yu VL. Should third-generation cephalosporins be avoided against AmpC-inducible *Enterobacteriaceae*? *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 84–85.
- [10] Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med* 2002; 162: 185–190.

27. 8. 2009

*Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, PhD.  
Laboratoř bakteriální genetiky  
Státní zdravotní ústav*