

## Přirozené a získané $\beta$ -laktamázy AmpC: interpretace indukce, hyperprodukce a dereprese

Odpověď na dopis redakci Zprávy epidemiologie a mikrobiologie  
„K otázce citlivosti *Enterobacter cloacae* k ceftazidimu“

*Naturally occurring and acquired AmpC beta-lactamases: interpreting induction, hyperproduction and derepression. Reply to the letter to the editor*

Se zájmem jsme zaznamenali, že náš článek, vysvětlující důvody, proč byl kmen EHK-599/4 *Enterobacter cloacae* označen jako citlivý k ceftazidimu [1], vzbudil reakci A. Nemce [2]. Uvědomili jsme si, že naše argumenty, vysvětlující přístup k hodnocení výsledku vyšetření citlivosti v EHK, nemusí být postačující i pro některé další mikrobiology, kteří rovněž sledují často kontroverzní písemnictví, týkající se účinku antibiotik na bakterie, a navíc výsledky vyšetření citlivosti interpretují do klinické praxe.

Výsledek vyšetření citlivosti k ceftazidimu a cefotaximu (nebo k ceftriaxonu) u druhu *Enterobacter cloacae* (stejně jako u jiných enterobakterií) se hodnotí v závislosti na použité metodě podle průměru inhibiční zóny (IZ), vytvořené testovaným mikroblem kolem disku s antibiotikem, respektive podle hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace) antibiotika. Tyto naměřené hodnoty se porovnávají s příslušnými hraničními hodnotami – break-pointy pro IZ, resp. pro MIC, které slouží pro zařazení kmenů do kategorií citlivosti (citlivý, případně intermediálně rezistentní a rezistentní) k danému antibiotiku.

V současné době existují dvě všeobecně respektované instituce, které vydávají interpretační kritéria. Již téměř po 40 let je celosvětově respektován CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute (dříve National Committee for Clinical and Laboratory Standards), který každoročně zveřejňuje podrobnou metodiku pro vyšetření citlivosti bakterií k antibiotikům [3, 4] a také návody pro hodnocení výsledků získaných diskovou i standardní diluční mikrometodou [5]. Mladší instituce EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), založená v roce 2000, uvádí metodiku pro agarovou diluční makrometodu [6] a klinické break-pointy pro interpretaci výsledků MIC většiny antibiotik [7]. CLSI poskytuje také podrobný popis speciálních metod pro průkaz neobvyklé nebo obtížně detekovatelné rezistence, která zahrnuje např. průkaz rezistence k oxacilinu u stafylokoků, k vankomycinu u stafylokoků a enterokoků, širokospektré  $\beta$ -laktamázy (ESBL) u enterobakterií atd. [3, 4]. Průkaz indukovaného enzymu AmpC u enterobakterií však ve speciálních metodách CLSI zahrnut není. EUCAST u cefalosporinů upozorňuje na význam produkce ESBL u enterobakterií [8], význam produkce AmpC po indukci však nezmiňuje ani ve své speciální publikaci „Expert rules in antimicrobial susceptibility testing“, zveřejněné v dubnu 2008 [9] (mezi jejímiž autory je ostatně také David Livermore, jehož články z roku 1995 a 2004 jsou citovány v dopise A.N. redakci). Zmíněná pra-

vidla [9] upozorňuje na možnost selhání léčby cefalosporiny třetí generace selekcí mutant s dereprimovanou AmpC, nedoporučují však, aby byly kmeny *E. cloacae* explicitně interpretovány jako rezistentní ke zmíněným antibiotikům.

Se snahou přiblížit se běžné situaci v rutinní praxi mikrobiologických laboratoří jsou pro hodnocení citlivosti k antibiotikům v EHK (Externí hodnocení kvality) - bakteriologie vybírány kmeny izolované od pacientů, a jen výjimečně jsou používány také kmeny sbírkové (jichž je navíc omezený počet). Pro snížení rizika nežádoucí selekce rezistentních mutant je v návodu pro přípravu kultury kmene zaslaného v rámci EHK doporučeno nejvýše jedno přeočkování po běžné kultivaci vyočkovaného lyofilizátu. Výsledek vyšetření citlivosti pro EHK by měl vždy být získán pouze metodami, rutinně užívanými u daného druhu. V případě druhu *E. cloacae* se tudíž obvyklým způsobem vyšetří průměr IZ, nebo MIC a provede se speciální vyšetření na průkaz ESBL, jehož pozitivní výsledek může změnit interpretaci naměřené hodnoty (průměru IZ nebo MIC); produkce AmpC po indukci se však nevyšetřuje.

Takový výsledek postačuje i pro většinu klinických situací. V některých případech, jak jsme již upozornili v našem článku věnovaném problematice producentů AmpC po indukci „...je nutné se řídit podle konkrétní klinické situace s přihlédnutím k laboratorním výsledkům vyšetření citlivosti...“ [1], to znamená v určitých situacích se i vyhnout aplikaci rizikových antibiotik u ohrožených pacientů se závažným onemocněním přesto, že *in vitro* se kmen jeví k těmto antibiotikům jako citlivý. To je ostatně denní praxí při konzultacích antibiotické léčby ve většině mikrobiologických laboratoří. V EHK bakteriologie však posuzování takového konkrétního rizika není ani nemůže být zahrnuto.

### 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] Nemeček A. K otázce citlivosti *Enterobacter cloacae* k ceftazidimu. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ Praha)* 2009; 18(9): 294–295.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard-tenth edition. CLSI Document M02-A10. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, Pa, 2009.

- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria; approved standard-eight edition. CLSI Document M07-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, Pa, 2009
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteen informational supplement. CLSI Document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, Pa, 2009.
- [6] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. European Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 509–515.
- [7] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints. Dostupné na: <http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/index.html>
- [8] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Cephalosporins – EUCAST clinical MIC breakpoints. Dostupné na: [http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICcephalosporins\\_v2.htm](http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICcephalosporins_v2.htm)
- [9] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Dostupné na: [http://eucast.www137.server1.mensemia.net/expert\\_rules/](http://eucast.www137.server1.mensemia.net/expert_rules/)

*RNDr. Pavla Urbášková, CSc.  
MUDr. Helena Žemličková, PhD.  
Národní referenční laboratoř pro antibiotika  
Státní zdravotní ústav  
Šrobárova 48, 100 42 Praha  
Tel. +420 267 082 280; +420 267 082 202  
purbaskova@szu.cz; hzemlickova@szu.cz*

*Ing. Jaroslav Hrabák, PhD.  
Ústav mikrobiologie LF UK a FN v Plzni  
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň  
Tel.: +420 377 40 2932, +420 603 113 354  
jaroslav.hrabak@lfp.cuni.cz*