

Interpretace výsledků vyšetření citlivosti enterobakterií u producentů širokospektrých β -laktamáz (ESBL), β -laktamáz AmpC a karbapenemáz

Interpretation of the Susceptibility Test Results in Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-, AmpC Beta-Lactamase-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteria

Jaroslav Hrabák, Helena Žemličková, Tamara Bergerová, Pavla Urbášková

Souhrn • Summary

Interpretace citlivosti k β -laktamovým antibiotikům u gramnegativních tyček produkujících β -laktamázy je v současnosti diskutována v CLSI i v EUCAST, renomovaných institucích doporučujících klinické break-pointy. Článek shrnuje současné poznatky o break-pointů u enterobakterií a navrhuje postup pro klinicko-mikrobiologické laboratoře České republiky.

The interpretation of the susceptibility of Gram-negative rods to β -lactams is currently under discussion in CLSI and EUCAST – two authorities on clinical breakpoints. This article summarizes the existing knowledge about clinical breakpoints in enterobacteria and proposes guidelines for the Czech clinical microbiological laboratories.

Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2010; 19(6–7): 194–196.

Klíčová slova: ESBL, AmpC, karbapenemázy, KPC, MBL, interpretace, breakpoint

Keywords: ESBL, AmpC, carbapenemases, KPC, MBL, interpretation, breakpoint

V poslední době dochází na mezinárodním poli k diskusi na téma změny interpretačních kritérií u producentů klinicky významných β -laktamáz (širokospektré β -laktamázy [ESBL] – inhibovatelné kyselinou klavulanovou, získané AmpC, karbapenemázy). Trend směřuje směrem ke snižování klinických break-pointů a detekci zmíněných β -laktamáz omezené pouze pro epidemiologické účely. Přesto však lze nalézt mnoho publikací popisujících selhání léčby u kmenů produkujících ESBL, AmpC i karbapenemázy s minimální inhibiční koncentrací (MIC), resp. průměrem inhibičních zón (IZ), ležících v citlivé kategorii dle současných break-pointů definovaných mezinárodními autoritami EUCAST a CLSI [1, 2]. Následující text poskytuje doporučení pro interpretaci klinických break-pointů v mikrobiologických laboratořích České republiky.

Vývoj klinických break-pointů v souvislosti s produkcí klinicky významných β -laktamáz u enterobakterií

1. V souvislosti s negativními zkušenostmi s léčbou cefalosporiny u infekcí způsobených producenty ESBL [3, 4, 5, 6] bylo navrženo interpretovat tyto kmeny jako rezistentní k cefalosporinům všech generací [7].
2. Ke zmírnění pravidel, kvůli narůstajícímu výskytu kmenů rezistentních ke karbapenemům, došlo v roce 2008, kdy byla vydána expertní kritéria pro testování citlivosti k antibiotikům skupinou EUCAST [8]. Tato kritéria doporučovala interpretovat kmen produkující ESBL jako intermediární (I) k cefalosporinům pokud

MIC (průměr IZ) byla v citlivé kategorii a jako rezistentní (R), byla-li MIC, resp. IZ, v intermediární kategorii.

3. Nová vydání doporučení EUCAST a CLSI (2010) [1, 2] navrhuje neuvádět produkci ESBL a ostatních β -laktamáz a výsledky vyšetření citlivosti interpretovat pouze dle hodnoty MIC, resp. IZ.

Doporučení pro interpretaci vyšetření citlivosti k β -laktamům u producentů klinicky významných β -laktamáz

Vzhledem ke skutečnosti, že různé studie publikované v renomovaných časopisech [3, 4, 5, 6] prokazují selhání léčby β -laktamy i u kmenů s MIC \leq 1 mg/l, lze i nadále doporučit interpretaci vyšetření citlivosti s ohledem na typ produkovaného enzymu. Dostupné metodiky, které spolehlivě detekují většinu ESBL a AmpC v různých kombinacích jsou v podmínkách ČR k dispozici a jsou implementovány ve většině klinicko-mikrobiologických laboratořích [9, 10].

Pro snížení počtu pochybení se nadále nedoporučuje rutinně uvádět do výsledku kategorii intermediární citlivosti [11]. Na základě skutečností uvedených v předchozích odstavcích lze navrhnout interpretaci uvedenou v tabulce 1.

Diagnostický postup vyšetření citlivosti by měl být založen na:

- 1) vyšetření MIC, resp. IZ,
- 2) u kmenů u nichž je podezření na produkci ESBL, resp. AmpC provést průkaz těchto mechanismů rezistence,
- 3) u kmenů se zvýšenou MIC, resp. nižší hodnotou IZ k některému z karbapenemů verifikovat produkci karbapenemázy dle metodiky [9], resp. kmen zaslat k ověření do NRL pro antibiotika nebo na Ústav mikrobiologie LF UK a FN v Plzni. U kmenů u nichž ne-

Tabulka 1: INTERPRETACE VÝSLEDKU VYŠETŘENÍ CITLIVOSTI S OHLEDEM NA MECHANIZMUS REZISTENCE

Mechanismus rezistence	Interpretace
ESBL, získaná AmpC	<ul style="list-style-type: none"> – Kmen rutinně neuvádět jako citlivý k cefalosporinům (zvážit u produkce AmpC a cefepimu). – Podání cefalosporinů, resp. penicilinů s inhibitory lze zvažovat pouze v určitých klinických situacích a pokud je kmen v citlivé kategorii dle MIC, resp. IZ (viz tabulka 2), za nutné konzultace s ošetřujícím lékařem a jeho výslovným upozorněním na možnost selhání léčby těmito antibiotiky. V každém případě je nutné monitorování účinnosti léčby dostupnými nástroji (biochemické markery, mikrobiologické sledování). – U lehkých močových infekcí lze zvažovat podání kombinace β-laktam s inhibitorem β-laktamáz (např. amoxicilin/k. klavulanová) [7] – důležité v souvislosti s šířením producentů ESBL v komunitě. Kmen však musí být v citlivé kategorii.
Produkce karbapenemázy (např. MBL, KPC)	– Při ověřené produkci karbapenemázy neuvádět do výsledku kmeny jako citlivé ke karbapenemům ani v případě, že MIC (průměr IZ) je v citlivé kategorii (viz tabulka 2). Na produkci karbapenemáz musí být upozorněn ošetřující lékař a ústavní epidemiolog, neboť se jedná o epidemiologicky závažnou situaci srovnatelnou s výskytem MRSA.
Kmeny se zvýšenou MIC k meropenemu, resp. imipenemu (> 1 mg/l, IZ < 23 mm)	– Tyto kmeny jsou podle interpretačních kritérií CLSI [1] necitlivé, dle EUCAST [2] jsou stále v citlivé kategorii. Vzhledem k možné produkci neidentifikovaných karbapenemáz nelze u infekcí způsobených takovými kmeny vyloučit selhání léčby karbapenemy. Tato skutečnost by měla být ošetřena při vydávání výsledku.

Tabulka 2: INTERPRETAČNÍ KRITÉRIA PRO CITLIVOST ENTEROKBACTERIÍ EUCAST [2] K NĚKTERÝM CEFALOSPORINŮM A KARBAPENEMŮM

Antibiotikum	Hraniční hodnota MIC pro citlivé kmeny [mg/l]	Obsah disku [mg]	Hraniční hodnota inhibiční zóny pro citlivé kmeny [mm]
Cefepim	≤ 1	30	≤ 21
Cefotaxim	≤ 1	5	≤ 21
Ceftazidim	≤ 1	10	≤ 21
Ceftriaxon	≤ 1	30	≤ 23
Doripenem	≤ 1	10	≤ 24
Ertapenem	≤ 0,5	10	≤ 25
Imipenem	≤ 2	10	≤ 21
Meropenem	≤ 2	10	≤ 22

byla prokázána produkce karbapenemázy interpretovat dle tabulky 2.

Závěr

Interpretační kritéria pro citlivost producentů β-laktamáz k β-laktamům se neustále vyvíjejí. Na jedné straně proti sobě stojí riziko selhání léčby, na druhé rychlá selekce rezistence k lékům volby u producentů β-laktamáz – karbapenemům, následně kolistinu. Je proto nezbytně nutné vážit obě rizika v konkrétních klinických situacích a ošetřujícímu lékaři poskytnout relevantní argumenty o dané skutečnosti. V souvislosti se vznikem rezistence k lékům volby u infekcí způsobených multirezistentními gramnegativními tyčkami je nutné upozornit, že pouhá kolonizace pacienta takovým kmenem **nesmí být** sama o sobě indikací k podání antibiotika.

Práce byla podpořena granty NS9717-4/2008 a MŠMT 2E08003.

LITERATURA

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement. CLSI Document M100-S-20, PA, USA, 2010.
- [2] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.1 April 2010, <http://www.eucast.org>.
- [3] Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, et al. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 567–573.
- [4] Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1481–1491.
- [5] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206–2212.
- [6] Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum β-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42, Suppl. 4, S164–172.
- [7] Hrabák J. Klinicky významné β-laktamázy gramnegativních bakterií: širokospektré β-laktamázy (ESBL). *Epid mikrob imunol* 2007; 56: 103–111.
- [8] Leclercq R, Cantón R, Giske C, et al. Expert rules in antimicrobial susceptibility testing, EUCAST, 2008, dostupné na http://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/3Publications/EUCAST_Documents/Other_Documents/EUCAST_Expert_rules_final_April_20080407.pdf.
- [9] Hrabák J, Bergerová T, Žemličková H, Urbášková P. Detekce širokospektrých β-laktamáz (ESBL), β-laktamáz AmpC, metallo-β-laktamáz (MBL) a karbapenemáz KPC u gramnegativních tyček. *Zprávy EM (SZÚ, Praha)* 2009; 18(3): 100–106.

- [10] Hrabák, J., Vaniš, V., Bergerová, T., Urbášková, P. Průkaz b-laktamáz širokého spektra (ESBL) a typu AmpC u enterobakterií. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2007; 16(1): 31–36.
- [11] Urbášková, P. Rezistence bakterií k antibiotikům. *Vybrané metody*. Praha: Trios, 1998.

Jaroslav Hrabák, Tamara Bergerová
Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice v Plzni

Helena Žemličková, Pavla Urbášková
Národní referenční laboratoř pro antibiotika,
Státní zdravotní ústav v Praze

Kontaktní informace:

Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.
Ústav mikrobiologie
Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Plzni
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň
e-mail: Jaroslav.Hrabak@lfp.cuni.cz
tel: 377 10 32 64