

## 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*

## 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 intermediárně 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.mensemmedia.net/expert\\_rules/](http://eucast.www137.server1.mensemmedia.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*  
*puraskova@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*