

Enterobacterales og faren for seleksjon av AmpC-hyperproduksjon

Ansvarlig: Arnfinn Sundsfjord (arnfinn.sundsfjord@uit.no)

Dato: 31. mai 2024

Resistens mot tredje generasjons cefalosporiner hos Enterobacterales er økende og forårsakes oftest av ervervede betalaktamaser (ekstendert spektrum betalaktamase; ESBL) eller et forhøyet uttrykk av en iboende kromosomal AmpC betalaktamase. Sistnevnte mekanisme er særlig aktuelt for *Enterobacter cloacae* komplekset, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii* komplekset, *Hafnia alvei*, *Providencia* spp., *Serratia* spp., og *Morganella morganii* (1-3). Uttrykket av den kromosomale AmpC betalaktamasen er normalt lavgradig og medierer kun resistens mot benzylpenicillin, ampicillin/amoksisillin og første generasjons cefalosporiner. Imidlertid kan det selekteres fram spontane mutanter med stabilt høyt uttrykk (hyperproduksjon) av kromosomal AmpC som forårsaker resistens mot alle penicilliner, 1-3. generasjons cefalosporiner og aztreonam (1-3).

Forekomsten av spontane mutanter med stabilt forhøyet AmpC-uttrykk varierer mellom ulike Enterobacterales. En omfattende *in vitro* studie av mutasjonsraten for AmpC-hyperproduksjon hos *Enterobacterales* viser tydelige artsspesifikke forskjeller (4). Mens mutasjonsraten var høy til moderat hos *E. cloacae* komplekset, *K. aerogenes*, *C. freundii* komplekset og *H. alvei*, var raten betydelig lavere hos *Providencia* spp., *Serratia* spp., og *M. morganii*. Dette gjenspeiler seg også i den relative forekomsten av slike mutanter mellom ulike arter i klinisk prøvemateriale (5, 6). I en prospektiv enkeltcenter-studie av pasienter med infeksjoner forårsaket av *Enterobacterales* med kromosomal AmpC, var den totale forekomsten av fremveksten av resistens under cefalosporinbehandling med utvidet spektrum totalt 5 % (11/218), representert ved *E. cloacae* komplekset (12,3 %; 8/65), *K. aerogenes* (2,9 %; 2/51) og *C. freundii* (2,6 %; 1/39) (6).

Resistensutvikling på grunn av seleksjon av mutanter med AmpC-hyperproduksjon er rapportert å kunne skje under behandling med 3. generasjons cefalosporiner. Den initiale rapporten om dette fenomenet og påfølgende studier indikerte at dette kunne være et betydelig problem ved infeksjoner med *Enterobacterales* med induserbar AmpC og særlig *Enterobacter* spp. (7). Resistensbestemmelser av slike bakteriearter har derfor vært ledsaget av en anbefaling fra AFA som fraråder bruk av piperacillin-tazobaktam, 3. generasjons cefalosporiner, og aztreonam på grunn av faren for resistensutvikling med påfølgende økt bruk av karbapenemer.

En nylig oversiktsartikkel har påpekt store metodologiske svakheter med de kliniske observasjonsstudiene som har vært grunnlaget for denne anbefalingen (5). Dette omfatter blant annet bias i pasientsелеksjon, usikkerhet ved resistensbestemmelse og manglende stratifisering av infeksjonssted. Artikkelen oppsummerer flere studier som understøtter at faren for seleksjon av mutanter med AmpC-hyperproduksjon er betydelig overdrevet og må stratifiseres ut ifra bakterieart, infeksjonens alvorlighetsgrad, infeksjonssted og forventet infeksjonsinokulum (4, 5).

Samlet gir dette et solid faglig grunnlag for å justere den anbefalte kommentaren som et karbapenem-sparende tiltak uten å undervurdere faren for seleksjon av mutanter med AmpC-hyperproduksjon. Anbefalingen bør ledsage resistensbestemmelse av alle relevante arter (*E. cloacae* komplekset, *K. aerogenes*, *C. freundii* komplekset, *H. alvei*, *Providencia* spp., *Serratia* spp., og *M. morganii*) ved påvist

følsomhet for piperacillin-tazobaktam, bredspektrede cefalosporiner og/eller aztreonam, selv om risikoen for stabil AmpC-hperproduksjon er forskjellig mellom ulike artene.

Anbefalt kommentar

Ved følsomhet kan piperacillin-tazobaktam, bredspektrede cefalosporiner eller aztreonam benyttes. På grunn av risiko for seleksjon av resistens, bør forløpet monitoreres med tanke på behandlingssvikt. Dette gjelder særskilt ved kritisk sykdom, lang behandlingstid og ikke-sanerte infeksjonsfokus.

Referanser

1. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:557-84.
2. Jacoby GA. AmpC β -lactamases. Clin Microbiol Rev 2009;22:161-82.
3. Philippon A et al. Class C beta-lactamases: molecular characteristics. Clin Microbiol Rev 2022;35:e0015021
4. Kohlmann R, Bähr T, Gatermann SG. Species-specific mutation rates for AmpC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase. J Antimicrob Chemother. 2018; 73(6):1530-1536. DOI: 10.1093/jac/dky084
5. Mizrahi A, Delerue T, Morel H, et al. Infections caused by naturally AmpC-producing Enterobacteriaceae: can we use third generation cephalosporins? A narrative review. J Antimicrob Agents 2020 Feb;55(2):105834. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.10.015.
6. Choi SH, Lee JE, Park SJ, et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC beta-lactamase: implications for antibiotic use. Antimicrobial Agents Chemother 2008;52:3:995-1000
7. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991;115:585-90