

釐清廣效性乙醯胺酉每(ESBL)之爭議－第 42 屆 ICAAC 心得

釐清廣效性乙醯胺酉每(ESBL)之爭議－第 42 屆 ICAAC 心得

余文良

中國醫藥學院附設醫院 內科部感染科

2002 年 9 月 27 日至 30 日在美國 San Diego 舉行第 42 屆 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)。筆者有幸參加此美國微生物學會年度大會，其間並訪談英國大師 David M.

Livermore, 美國 CDC Fred C. Tenover 及筆者於美進修時之指導教授 Ronal N. Jones 等，對於近年來具爭論性之廣效性乙醯胺酉每(extended-spectrum betalactamase; ESBL)若干議題，相互交換意見，筆者深感獲益良多，故特撰此文以與同好分享心得。

ESBL 會水解第三代 cephalosporins，但能分泌 ESBL 之細菌其一般傳統抗生素敏感試驗可能仍在敏感範圍(susceptible)，若選以治療會造成臨床上失敗。故美國 NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)建議針對 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*，及 *Klebsiella oxytoca* 須常規性監測與確認有無產生 ESBL。若實驗確認有產生 ESBL，則所有 cephalosporins，penicillins 與 aztreonam 均需改發報告為抗藥性(resistant)。但 NCCLS 的建議產生以下爭議：(1)cephamycins (cefoxitin, cefotetan, flomoxef 等)，cefepime，與 piperacillin-tazobactam 是否一定要改為抗藥性？(2)如何對待其它 Enterobacteriaceae(*Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. 等)？因為很多報告顯示這些腸內桿菌也會產生 ESBL。

雖然美國 NCCLS 已有 ESBL 的建議，Suda 等調查全美 236 家社區醫院，在 32% 問卷回收率中，有 15% 醫院未報告有無產生 ESBL，但僅 25% 醫院使用正確的方法去確認有無產生 ESBL[1]。若以全球 440 醫師為調查對象，只有 52% 醫師表示高度關心細菌 ESBL 的發生[2]。

9月26日會前會---兩個問題拉開爭論的序幕

於9月26日出席會前研討會，主題為---Growing resistance in the hospital and strategies to help control or prevent it。其中由 Jan E. Patterson, MD 講 Cephalosporin Resistance。其內容談到產生 ESBL 之 *K. pneumoniae* 與產生 AmpC 之 *E. cloacae* 對第三代 cephalosporins 之抗藥性問題。演講完一位聽者發問說他們醫院最近發現 *E. cloacae* 對第四代 cefepime 出現抗藥性，不知機轉為何? Dr. Patterson 回答她也不清楚真正的抗藥機轉。爾後又有一位聽者發問說她們醫院最近發現產生 ESBL 之 *E. cloacae*，但 CLS 並未建議如何發報告，特別是 cefepime 原本對產生 AmpC 之 *E. cloacae* 相當有效，但用來治療產

生 ESBL 之 *E. cloacae* 可能臨床上會失敗，因此是否要將 cefepime 改發報告為抗藥性?對於這個問題 Dr. Patterson 也未正面回答，只說醫師使用報告有效的 cefepime 需依臨床反應再作調整。筆者認為這兩個問題正好反應前述 NCCLS 所帶來之爭議。細菌對 cefepime 的抗藥機轉可分為：產生 ESBL(特別是 CTX-M 類)[3,4]，膜孔蛋白(porin)改變[5]，AmpC 新變種[6]及其他 beta-lactamase 如 Oxa-30[7]等。根據筆

者經驗，CTX-M-3 及 CTX-M-14 是台灣 *K. pneumoniae* 對 cefepime 產生抗藥性最常見之機轉[3,4]，而 CTX-M-3 也是台灣 *S. marcescens* 對 cefepime 產生抗藥性之最重要原因(未發表之資料)。

非 *E. coli* 和非 *K. pneumoniae* Enterobacteriaceae 產生 ESBL 之爭論

9月27日壁報展示有一篇由美國 CDC 主導的研究[8]，收集全美 53 家醫院(ICARE Project)716 株腸內桿菌(非 *E. coli* 和非 *K. pneumoniae*)，根據 NCCLS 方法試圖檢驗其 ESBL 之發生率。ESBL 篩選要件是符合五個指標性抗生素(indicator drugs)其 MIC(minimal inhibitory concentration) >2 mg/L (ceftazidime, cefotaxime,

ceftriaxone,或 aztreonam)或 cefpodoxime MIC >8 mg/L 者，共 370 株(52%)需接受進一步 ESBL 確認實驗。結

果僅 25 株(3.5%)產生 ESBL，且其中 7 株原五個指標性抗生素已報告為抗藥性，故只有 18 株(2.5%)需修改第三代抗生素為抗藥性。因為不符實驗室勞力與經濟效益，CDC 結論是若要延伸 NCCLS ESBL 流程至其他腸內桿菌在美國似乎是不應當的(not warranted)。9月28日 CDC 之 Dr. Tenover 在一場研討會上仍以強勢口吻說明 NCCLS ESBL 篩選與確認流程之研擬經歷與臨床意義[9]，並重申美國 NCCLS

現階段仍無意擴大 ESBL 篩選範圍。不過 Dr. Tenover 坦承 ESBL 有幾點需補充說明(修訂)：

- (1)cephamycins(cefotaxime 或 cefotetan 等)和 piperacillin-tazobactam 如果有效，則不需改為抗藥性；
- (2)cefepime 仍有爭議，但多位專家均有臨床失敗之經驗；
- (3)如果五個指標性抗生素均呈敏感性，則不需改為抗藥性，也就是至少要有一個 indicator MIC >8 mg/L，才需把所有 cephalosporins 改為

抗藥性。即使如此，討論時段 Dr. Tenover 仍然受到很多質疑，一場四人演講的研討會，幾乎所有問題都集中在 Dr. Tenover 身上，逼使主持人不得不要求聽眾發問其他主題，可見問題之爭議性仍未解決。

筆者認為這篇 CDC 的研究主要有兩個缺失：(1)ESBL 篩選條件適用於 *E. coli* 和 *K. pneumoniae*，但對其他腸內桿菌顯得太寬鬆，也就是說篩選了 52% 菌株來作 ESBL 確認實驗，變成徒勞無功，應當想辦法縮小篩選範圍，以力求診斷上的經濟效益；(2)ESBL 確認實驗主要利用 cefotaxime 與 ceftazidime 之效力是否受到 clavulanic acid 因抑制 ESBL 後而強化(抑制環增加或 MIC 下降)。但非 *E. coli* 和非 *K. pneumoniae* 之腸內桿菌原本就會產生 AmpC，cefotaxime 與 ceftazidime 會受到 AmpC 水解而影響到 clavulanic acid 之效應，則 ESBL 呈假陰性結果，故此 CDC 研究之 ESBL 發生率有低估之可能。克服的方法應使用對 AmpC 穩定之 cefepime，9 月 27 日壁報展亦有 AB BIODISK 展示之 cefepime + clavulanic acid Etest，顯示其診斷其他腸內桿菌產生 ESBL 之效果比傳統 NCCLS 方法要好[10]。但 cefepime 不是現行 NCCLS ESBL 篩選之指標性抗生素，也不是 NCCLS ESBL 確認實驗之抗生素，故筆者認為 NCCLS ESBL 篩選與確認流程確實有修訂空間。這場研討會後，筆者私下請教 Dr. Tenover 其實驗有無加上 cefepime 方法，他表示沒有，他也認為加上 cefepime 是好意見，他們會考慮再做看看。筆者再請教如果確認 *Serratia* 或 *Enterobacter* 產生 ESBL，而本來 cefepime 呈敏感性，是否要改發報告？他說個人認為應改為抗藥性。不過筆者認為這仍有討論的空間。

9 月 29 日壁報展覽會場，筆者訪談 Dr. Livermore 類似問題，他表示在英國並無常規性檢驗 *Serratia* 或 *Enterobacter* 是否產生 ESBL，但若其對第三代 cephalosporins 出現抗藥性，他們會加做 ESBL 檢定，如果確認產生 ESBL，則不建議使用 cefepime 治療。筆者擔心這樣會不會增加太多 carbapenems 的使用壓力？他表示對於產生 ESBL 之 *E. coli* 和 *K. pneumoniae*，如果 piperacillin-tazobactam MIC < 16 mg/L 呈敏感性是可以考慮使用的。筆者又問 NCCLS 似乎仍無意修增 ESBL 篩選菌種範圍，而我們實驗室都是跟隨 NCCLS 準則的？Dr. Livermore 很驚訝的表示 NCCLS 是規範給美國人看的，不一定適用於台灣。各國地區 ESBL 發生率也不相同，台灣應當要有自己的實驗室準則，他並自豪的表示英國人是不跟隨美國的。

9 月 30 日壁報展覽有一相同主題的研究[11]，由 Dr. Jones 主導(SENTRY Program)，收集包括歐洲、南美與北美洲共 1,607 株(*S. marcescens*, *Enterobacter* spp. 和 *Citrobacter* spp.)，進行 ESBL 檢定。其篩選 ESBL 對象為 cefepime MIC > 8 mg/L 者(不同於 NCCLS)，共 84 株(5.2%)需接受進一步 ESBL 確認實驗，結果全部僅 2.8% 產生 ESBL，但南美洲發生率高於此十倍以上。結論是為了決定選用 cefepime 或 carbapenems 治療，常規性評估這些菌種之 ESBL 是需要的(necessary)。同時段另有一壁報展示 Mexico 五家醫院其 *E. cloacae* 之 ESBL 發生率為 59%(60/102)[12]。筆者認為 SENTRY 的

實驗[11]與 CDC 的研究[8]有類似結果(ESBL 發生率很接近)，但結論卻完全相反，主要原因是 SENTRY 方法巧妙地縮小篩選對象(5.2% vs 52%)，符合勞力與經濟效益，終於能得到有益臨床治療所需之結論。相較之下 CDC 的研究[8]顯得笨拙與保守，果然如 Dr. Livermore 所言，台灣不能仰賴美國 NCCLS 之修訂才動作，應早日建立自己的 ESBL 流行病學資料，有自信的完成台灣適用的 ESBL 實驗室準則。

後 記

對於 *S. marcescens*, *Enterobacter spp.*和 *Citrobacter spp.*等腸內桿菌偵測 ESBL，主要針對其對第三代 cephalosporins 出現抗藥性而 cefepime 仍呈敏感性者。若 cefepime 原已呈抗藥性，則不必浪費時間去鑑定 ESBL，如果屬於嚴重感染應可直接使用 carbapenems 治療。因產生 ESBL 加上原來之 AmpC 之作用，通常至少有一個第三代 cephalosporins 會出現抗藥性，如果所有第三代 cephalosporins 均呈敏感性，則也不必浪費時間去鑑定 ESBL，因為診斷率低不符勞力與經濟效益。*E. Cloacae* 其 cefepime 抑制環>26 mm 者，很少有 ESBL 產生[13]，也不必浪費時間去鑑定 ESBL。

雖然 Dr. Livermore 和 Dr. Tenover 均不建議使用 cefepime 治療產生 ESBL 之 Enterobacteriaceae，筆者與 Dr. Jones 仍認為在適當情況下 cefepime 還是可當治療的另類選擇[3]。尤其在 ESBL 高盛行區之醫院，例如 Mexico 五家醫院(*E. coli*, 41%;*E. cloacae*, 59%)[12]，如果全用 carbapenems 治療 ESBL 感染，也並不恰當。在各種不同 ESBL(TEM, SHV, CTX-M)中，主要以 CTX-M 類最會提高 cefepime MIC，有潛能造成抗藥性，不應使用 cefepime [3,4]。而 TEM 和 SHV 類的 ESBL 對 cefepime 的親和力較第三代 cephalosporins 低，很少會影響 cefepime 的抗菌效力[14]，故 cefepime 在適當劑量下仍可考慮使用，以減低 carbapenems 的用藥壓力[3]。

臨床微生物室不太可能以分子生物方法鑑定 ESBL 類別，但仍可依抗生素敏感譜(antibiogram)區別之。CTX-M 類表現為 cefotaxime 抗藥性，ceftazidime 呈敏感性，而 cefepime 為多變性；TEM 和 SHV 類表現為 ceftazidime 與 cefotaxime 均呈抗藥性或有時 cefotaxime 為敏感性，而 cefepime 呈敏感性[3,4]。目前國內臨床微生物室對 Enterobacteriaceae 之敏感試驗多已不貼 ceftazidime，雖可避免醫師濫用 ceftazidime 於非 *Pseudomonas aeruginosa* 之感染，但對於菌株產生之 ESBL 實在無法判定是否為 CTX-M。臨床上以 cefepime 治療 Enterobacteriaceae 之感染，如果反應不好，應當把產生 CTX-M 之 ESBL 列入鑑別考量。

參考文獻

- 1.Suda KJ, Gupta V, Quinn JP, et al: National survey of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) susceptibility testing practices in community hospitals throughout the United States. 42nd ICAAC, San Diego 2002;D-528:139.
- 2.Goossens H: The problem of ESBL producers-a worldwide survey into physician awareness and perception. 42nd ICAAC, San Diego 2002;K-1939:339.
- 3.Yu WL, Pfaller MA, Winokur PL, et al: Cefepime MIC as a predictor of extended-spectrum beta-lactamase type in *Klebsiella pneumoniae*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8:522-4.
- 4.Yu WL, Winokur PL, Von Stein DL, et al: First description of *Klebsiella pneumoniae* harboring CTX-M beta-lactamases (CTX-M-14 and CTX-M-3) in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1098-100.
- 5.Tzouveleki LS, Tzelepi E, Prinarakis E, et al: Sporadic emergence of *Klebsiella pneumoniae* strains resistant to cefepime and ceftazidime in Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2331-9.
- 6.Barnaud G, Labia R, Raskine L, et al: Extension of resistance to cefepime and ceftazidime associated to a six amino acid deletion in the H-10 helix of the cephalosporinase of an *Enterobacter cloacae* clinical isolate. *FEMS Microbiol Lett* 2001;20:195:185-90.

7. Dubois V, Arpin C, Maugein J, et al: Cefepime resistance in a clinical strain of *Escherichia coli* conferred by the bla_{oxa-30} gene cassette located in a class 1 integron. 42nd ICAAC, San Diego 2002;C1-1854:81.
8. Schwaber MJ, Raney PM, Rasheed JK, et al: Testing for extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in isolates of Enterobacteriaceae other than *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. 42nd ICAAC, San Diego 2002;D-526:138.
9. Tneover FC: ESBL Testing, Interpretation, and Reporting. 42nd ICAAC, San Diego 2002; D-621:455.
10. Bolmstrom A: Cefepime + clavulanic acid in an Etest configuration for investing non-determinable ESBL results per NCCLS criteria. 42nd ICAAC, San Diego 2002;D-527:139.
11. Mutnick A, Beach M, Jones RN: Incidence of ESBL phenotypes in *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., and *S. marcescens* isolates from the SENTRY antimicrobial surveillance program am (2001). 42nd ICAAC, San Diego 2002;C2-1869:114.
12. Silva J, Cano M, Contreras J, et al: Prevalence and molecular typing of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) producing *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* causing nosocomial infections in Mexico. 42nd ICAAC, San Diego 2002;C2-1873:115.
13. Naumiuk L, Samet A, Dziemaszkiewicz E: Cefepime in vitro activity against derepressed extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing and

non-ESBL-producing *Enterobacter cloacae* by a disc diffusion method. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:321-2.

14.Kessler RE: Cefepime microbiologic profile and update. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:331-6.

Staphylococcus aureus strain Mu50 對 vancomycin 抗藥性的基因分析