

## ESBL in de ambulante setting

ESBL-positieve bacteriën worden in toenemende mate aangetroffen als oorzaak van infecties voornamelijk van de urinewegen bij ambulante patiënten. Wereldwijd ziet men een verspreiding van de CTX-M-15 variant en deze treffen we ook aan in stalen van onze eigen patiëntenpopulatie. ESBL-stammen zijn per definitie resistent tegen de meeste beta-lactam antibiotica en vaak ook tegen andere klassen van antibiotica zoals fluoroquinolones. Nitrofurantoïne en fosfomycine bieden vaak nog wel een alternatief, hoewel resistentie ook hier beschreven wordt.

### DEFINITIE

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) zijn enzymen die leiden tot resistentie tegen de meeste beta-lactam antibiotica, inclusief penicillines, cephalosporines, en het monobactam aztreonam. Ze hydrolyseren geen carbapenems, noch temocilline en worden in vitro geïnhibeerd door clavulaanzuur (1-3).

ESBL's worden uitsluitend teruggevonden bij Gram negatieve bacteriën: in de eerste plaats bij *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* en *Escherichia coli*, maar ook bij *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* en *Shigella spp* (2).

De ESBL-familie is zeer heterogeen. Men onderscheidt o.a. TEM, SHV, CTX-M en OXA beta-lactamases (2).

Tot eind jaren '90 vond men in Europese surveillantie-studies bijna uitsluitend TEM- en SHV-varianten (4). Veel outbreaks van ESBL-positieve *Klebsiella*'s werden beschreven met enkele 'epidemies' die verschillende ziekenhuizen troffen (4). Het betrof voornamelijk patiënten op gespecialiseerde diensten (intensieve zorgen) (3-4).

Dit patroon is ondertussen grondig gewijzigd: CTX-M varianten hebben TEM en SHV verdrongen als belangrijkste ESBL-enzymen in Europa; naast *Klebsiella* treffen we de ESBL-enzymen nu ook frequent aan bij *E. coli* en we detecteren ESBL-positieve bacteriën in toenemende mate bij ambulante patiënten (4).

In een studie uitgevoerd in het UZ Gent, werden 45 cephalosporine-resistente *E. coli* stammen afkomstig uit urinestalen van ambulante patiënten (stalen van het MCH labo) getest (3). Hieruit bleek de opvallende aanwezigheid van het ESBL-enzym CTX-M-15 behorend tot de ST131-kloon (3).

*E. coli* stammen die CTX-M produceren, zijn wereldwijd een belangrijke oorzaak geworden van community-onset urineweginfecties en worden de 'CTX-M-pandemie' genoemd (5). CTX-M-15 is wereldwijd momenteel het meest verspreid en de literatuur suggereert dat dit voornamelijk te wijten is aan de verspreiding van de ST131-kloon (hoewel plasmide-transfer in bepaalde regio's ook belangrijk lijkt te zijn) (5).

### DIAGNOSTIEK IN HET LABO

#### Techniek voor detectie van ESBL

De CLSI (Amerikaanse richtlijn van de Clinical and Laboratory Standards Institute) geeft instructies voor de detectie van ESBL bij *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* en *Proteus mirabilis*. Voor de detectie van ESBL is het sterk aanbevolen om twee methodes te combineren (1,7):

1. Een screeningstest gebaseerd op de detectie van resistentie of verminderde gevoeligheid aan ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone of aztreonam. Vermits geen enkel 'indicator'-cephalosporine alléén in staat is om alle ESBL-types op te sporen, is het aangewezen om in eerste instantie meerdere cephalosporines te testen (minstens twee).
2. Een tweede test ter bevestiging, gebaseerd op de synergie tussen een cephalosporine (cefotaxime of ceftazidime) en een beta-lactamase inhibitor (clavulaanzuur) zal vervolgens uitgevoerd worden. Dergelijke test kan gebeuren aan de hand van de dubbel disk methode, de gecombineerde schijfjesmethode of de E-test voor ESBL.

Indien de aanwezigheid van een ESBL-stam bevestigd wordt, moet de kiem gerapporteerd worden als resistent tegen alle penicillines, cephalosporines en aztreonam (7).

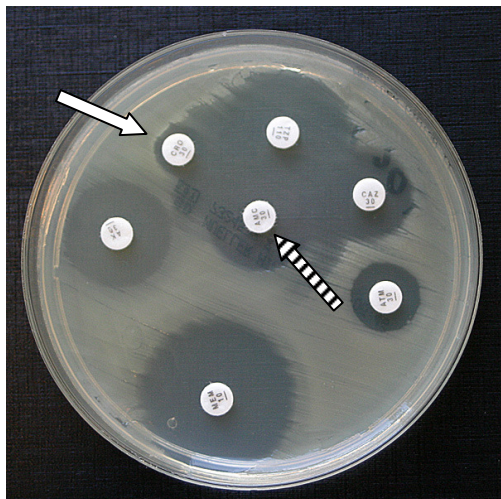
#### Is het aanbevolen om ESBL-stammen systematisch op te sporen?

In de CLSI-richtlijnen van 2010 werden de MIC-waarden (Minimaal Inhiberende Concentratie) voor cephalosporines en aztreonam voor *Enterobacteriaceae* verlaagd (6-7).

Bv. voor cefotaxime:	Oude breakpoints:	S: ≤ 8	I: 16-32	R: ≥ 64
	Nieuwe breakpoints:	S: ≤ 2	I: 2	R: ≥ 4

Stammen worden dus sneller als 'resistent' gerapporteerd. Indien labo's deze nieuwe breakpoints gebruiken, is het volgens de CLSI-richtlijnen niet meer nodig om routinematig te gaan testen op de aanwezigheid van ESBL.

Ook de EUCAST (Europese richtlijn van de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (8) geeft aan dat hun breakpoints zo gekozen zijn dat ze alle klinisch belangrijke resistentiemechanismen detecteren (inclusief ESBL, plasmide-gemedieerde AmpC). Zij bevelen ESBL-detectie vnl. aan vanuit het standpunt van infectiecontrole.



Tabel 1. Resistentie van cefotaxime-R (voornamelijk ESBL+) *E. coli* en *K. pneumoniae* van 1.1.2009 tem 21.5.2010 in het MCH te Leuven.

Cefotaxime R	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
% R fosfomycine (n)	16,8 (143)	25,0 (12)
% R nitrofurantoïne (n)	9,3 (226)	40,0 (20)

**Figuur 1. Voorbeeld van ESBL-confirmatietest: synergie tussen ceftriaxone (witte pijl) en amoxi-clav (gearceerde pijl) (Foto: G. Claeys, UZ-Gent).**

## THERAPIE

ESBL-positieve stammen zijn vaak moeilijk te behandelen, enerzijds door de aanwezigheid van het ESBL-enzym zelf, anderzijds door de frequente co-expressie van resistentie tegen andere klassen van antibiotica, nl. fluoroquinolones, aminoglycosiden, tetracyclines en cotrimoxazole (5). Dit bleek ook uit onze eigen gegevens (Gentse studie cf. supra): van de 45 stammen was 55.6% resistent tegen tetracycline, 82.2% tegen het quinolone enrofloxacin, 28.9% tegen gentamicine en 62% tegen trimethoprim-sulfamethoxazole (3).

Welke opties blijven er nog over?

- Fosfomycine is een bactericid antibioticum dat inwerkt t.h.v. de celwand. Fosfomycine blijft actief tegen de meest voorkomende uropathogenen en er is een zeer lage incidentie van resistente stammen bij *E. coli* (ongeveer 2%) (5). Verschillende studies bevestigen ook de activiteit van fosfomycine tegen ESBL-producerende *E. coli* stammen maar een recente studie uit Spanje beschijft een toename van fosfomycine-resistentie bij CTX-M-15 producerende *E. coli* stammen behorend tot ST131 (5, 9, 10).
- Nitrofurantoïne is eveneens een optie voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties veroorzaakt door ESBL-producerende bacteriën (5, 9). In een Spaanse studie was 29% van de ESBL-stammen resistent, in een Canadese studie slechts 7% (5).
- In het MCH waren tussen 1.1.2009 tem 21.5.2010 16.8 % van 143 cefotaxime-R *E. coli* resistent aan fosfomycine en 9,3 % van 226 cefotaxime-R *E. coli* resistent aan nitrofurantoïne (tabel 1).
- Over de effectiviteit van amoxicilline-clavulaanzuur voor de behandeling van ESBL-producerende stammen die hier gevoelig aan zijn, bestaat er onvoldoende klinische evidence (5,9).

## Referenties:

- (1) Detectie, surveillance, preventie en beheersing van de overdracht van ESBL-producerende enterobacteriën. Richtlijnen, antwoorden op 60 praktische vragen. Versie 21/7/2008. <http://www.belgianinfectioncontrolsociety.be/>
- (2) Uptodate versie 18.1. [www.utdol.com](http://www.utdol.com). Extended-spectrum beta-lactamases.
- (3) Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Claeys G, Lontie M, Van Meensel B, Herman L, Haesebrouck F, Butaye P. 2010. Characterization of Extended-Spectrum beta-Lactamases Produced by Escherichia coli Isolated from Hospitalized and Nonhospitalized Patients: Emergence of CTX-M-15-Producing Strains Causing Urinary Tract Infections. *Microb Drug Resist*. [Epub ahead of print]
- (4) Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F, Poirel L, Woodford N. 2007. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 59:165-74.
- (5) Pitout JD. 2010. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*. 70:313-33.
- (6) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 19th Informational Supplement. M100-S19. Jan 2009.
- (7) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 20th Informational Supplement. M100-S20. Jan 2010.
- (8) [www.eucast.org](http://www.eucast.org) EUCAST Clinical Breakpoint Table v.1.1 2010-04-27
- (9) Garau J. 2008. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect*. 14 Suppl 1:198-202.
- (10) Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, Pérez-Vázquez M, Alcaraz M, García-Cobos S, Campos J. 2009. CTX-M-15-producing urinary Escherichia coli O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother*. 64: 712-7.

B. Van Meensel, E. De Schouwer, M. Lontie

De labomailings kunnen ook op internet worden teruggevonden: <http://www.mcharts.be> (kies 'labo' en vervolgens 'labomailing')