

## Vyšetřování citlivosti k antibiotikům u *Burkholderia cepacia* komplex (BCC)

### Bakterie

*B. cepacia* komplex (BCC) je skupina blízce podobných druhů, které jsou v přírodě všudypřítomné, nachází se zejména v půdě a ve vodě.<sup>1-4</sup> Klinický význam BCC souvisí především s chronickou plicní infekcí u pacientů s cystickou fibrózou, mohou však také způsobit infekce u imunokompromitovaných jedinců včetně pacientů s chronickým granulomatózním onemocněním.

### Antimikrobiální rezistence

BCC jsou rezistentní k řadě antimikrobiálních léčiv. Nepřítomnost vazebných míst na lipopolysacharidu vede k přirozené rezistenci BCC ke kationtovým antibiotikům - polymyxinům a aminoglykosidům.<sup>5</sup> BCC mohou být rezistentní také k mnohým nebo všem dostupným β-laktamům v důsledku kombinace impermeability a indukovaných chromozomálních β-laktamáz.<sup>6,7</sup> Vedle přirozeně nízké permeability vnější membrány<sup>8</sup> je popsán nejméně jeden systém efluxní pumpy, který uděluje přirozenou rezistenci BCC k tetracyklinu, chloramfenikolu, a k ciprofloxacinu.<sup>9</sup> Potenciální přítomnost těchto mechanismů rezistence je příčinou obvyklého výskytu mnohočetné rezistence. V jedné studii bylo 50 % izolátů *in vitro* rezistentních ke všem 10 běžně užívaným testovaným přípravkům.<sup>10</sup>

### Léčba

Nedávno bylo v Cochrane Systematic Review uvedeno: "Nelze vyvodit žádný závěr z klinických zkoušek a chybí důkazy pro stanovení optimálního antibiotického režimu pro léčbu chronických infekcí u pacientů s cystickou fibrózou, způsobených *Burkholderia cepacia* komplex. Klinici musí pokračovat v individuálním posuzování každého pacienta a brát do úvahy data antibiotické citlivosti získaná *in vitro*, předchozí odpověď na léčbu a vlastní zkušenosti."<sup>11</sup>

Důkazy prokazující vztahy mezi citlivostí *in vitro* ke kterémukoli antimikrobiálnímu léčivu a klinickou odpovědí chybí. Příčinou je nesoulad mezi expresí rezistence *in vivo* a *in vitro*, neboť bakterie BCC *in vivo* žijí v biofilmu a mohou invadovat do epiteliálních buněk dýchacích cest a makrofágů a přežívat v nich.<sup>12</sup> Infekce způsobené BCC jsou také často léčeny kombinací antibiotik jako infekce smíšené, je tudíž obtížné posoudit specifický klinický účinek určitého antibiotika proti BCC.

### Vyšetření antibiotické citlivosti

V současné době není u BCC možno stanovit breakpointy MIC z těchto důvodů:

- Nejsou k dispozici důkazy popisující vztahy mezi MIC a klinickým účinkem.
- BCC je obvykle složkou smíšené infekce.

- Distribuce MIC pro relevantní antibiotika je široká a zahrnuje i obecný farmakodynamický breakpoint nevztahovaný k druhu (non-species related pharmacodynamic breakpoint). Nelze tudíž stanovit hodnotu epidemiologického předělu (epidemiological cut-off value) k definování populací divokého typu, citlivé a rezistentní.

Problémy metod vyšetření citlivosti:

- Vyšetření MIC bujonovou mikrodiluční metodou ISO (BMD) v bujonu Mueller-Hinton poskytuje reprodukovatelné výsledky.
- Vyšetření MIC testem s gradientem antibiotik je méně reprodukovatelné než BMD.
- Korelace mezi MIC získanou stanovením ISO BMD a průměrem inhibiční zóny je špatná bez ohledu na to, zda bylo stanovení provedeno podle EUCAST (na MH agaru) nebo podle BSAC (na Isosensitest agaru).

### Doporučení.

I když ISO BMD může poskytovat reprodukovatelné výsledky MIC (testy s gradientem antibiotik ani disková difuzní metoda reprodukovatelné nejsou), není v současné době možné doporučit vyšetřování citlivosti BCC k vedení léčby.

### References

1. **Coenye, T., P. Vandamme, J. R. Govan, and J. J. Lipuma.** 2001. Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex. *J.Clin.Microbiol.* **39**:3427-3436. doi:10.1128/JCM.39.10.3427-3436.2001 [doi].
2. **Vanlaere, E., J. J. Lipuma, A. Baldwin, D. Henry, B. E. De, E. Mahenthalingam, D. Speert, C. Dowson, and P. Vandamme.** 2008. *Burkholderia latens* sp. nov., *Burkholderia diffusa* sp. nov., *Burkholderia arboris* sp. nov., *Burkholderia seminalis* sp. nov. and *Burkholderia metallica* sp. nov., novel species within the *Burkholderia cepacia* complex. *Int.J.Syst.Evol.Microbiol.* **58**:1580-1590. doi:58/7/1580 [pii];10.1099/ijs.0.65634-0 [doi].
3. **14 Vanlaere, E., A. Baldwin, D. Gevers, D. Henry, B. E. De, J. J. Lipuma, E. Mahenthalingam, D. P. Speert, C. Dowson, and P. Vandamme.** 2009. Taxon K, a complex within the *Burkholderia cepacia* complex, comprises at least two novel species, *Burkholderia contaminans* sp. nov. and *Burkholderia lata* sp. nov. *Int.J.Syst.Evol.Microbiol.* **59**:102-111. doi:59/1/102 [pii];10.1099/ijs.0.001123-0 [doi].
4. **Mahenthalingam, E., A. Baldwin, and C. G. Dowson.** 2008. *Burkholderia cepacia* complex bacteria: opportunistic pathogens with important natural biology. *J.Appl.Microbiol.* **104**:1539-1551. doi:JAM3706 [pii];10.1111/j.1365-2672.2007.03706.x [doi].
5. **Cox, A. D. and S. G. Wilkinson.** 1991. Ionizing groups in lipopolysaccharides of *Pseudomonas cepacia* in relation to antibiotic resistance. *Mol.Microbiol.* **5**:641-646.
6. **Poirel, L., J. M. Rodriguez-Martinez, P. Plesiat, and P. Nordmann.** 2009. Naturally occurring Class A ss-lactamases from the *Burkholderia cepacia* complex. *Antimicrob.Agents Chemother.* **53**:876-882. doi:AAC.00946-08 [pii];10.1128/AAC.00946-08 [doi].
7. **Papp-Wallace, K. M., M. A. Taracila, J. A. Gatta, N. Ohuchi, R. A. Bonomo, and M. Nukaga.** 2013. Insights into beta-Lactamases from *Burkholderia* spp., Two Phylogenetically Related Yet Distinct Resistance Determinants. *J.Biol.Chem.* doi:M113.458315 [pii];10.1074/jbc.M113.458315 [doi].
8. **Hancock, R. E.** 1998. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin.Infect.Dis.* **27 Suppl 1**:S93-S99.
9. **Burns, J. L., C. D. Wadsworth, J. J. Barry, and C. P. Goodall.** 1996. Nucleotide sequence analysis of a gene from *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* encoding an outer membrane lipoprotein involved in multiple antibiotic resistance. *Antimicrob.Agents Chemother.* **40**:307-313.
10. **Aaron, S. D., W. Ferris, D. A. Henry, D. P. Speert, and N. E. Macdonald.** 2000. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* **161**:1206-1212.
11. **Horsley, A. and A. M. Jones.** 2012. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* **10**:CD009529. doi:10.1002/14651858.CD009529.pub2 [doi].
12. **Sajjan, U. S., J. H. Yang, M. B. Hershenson, and J. J. Lipuma.** 2006. Intracellular trafficking and replication of *Burkholderia cenocepacia* in human cystic fibrosis airway epithelial cells. *Cell Microbiol.* **8**:1456-1466. doi:CMI724 [pii];10.1111/j.1462-5822.2006.00724.x [doi].