



Multirezistentních gramnegativní tyčky: základy epidemiologie antibiotické rezistence

Jaroslav Hrabák

Obsah prezentace

- Jaké multirezistentní gramnegativní tyčky nás (naše pacienty) ohrožují
- Základy epidemiologie antibiotické rezistence
- Rizikové faktory šíření rezistence
- Situace ve světě a České republice
- Závěr

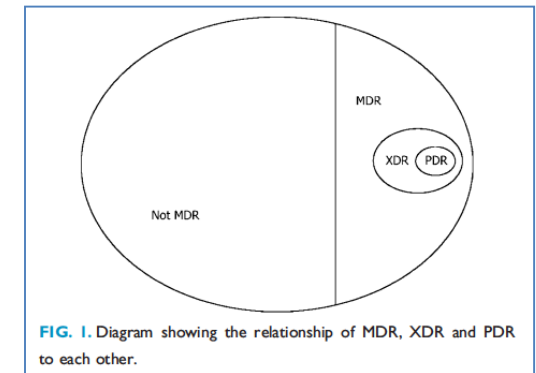


19.4.2016

Jaké multirezistentní gramnegativní tyčky nás ohrožují?

Co je to multirezistence

- **Multirezistence (MDR):**
 - Necitlivost alespoň k jedné látce ve třech různých skupin antibiotik.
- **Extenzivní rezistence (XDR):**
 - Necitlivost alespoň k jedné látce u téměř všech skupin antibiotik (antibiotika z pouze jedné maximálně dvou skupin zůstávají v citlivé kategorii).
- **Panrezistence (PDR):**
 - Necitlivost ke všem skupinám antibiotik.



ORIGINAL ARTICLE

BACTERIOLOGY

Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance

A.-P. Magiorakos¹, A. Srinivasan², R. B. Carey², Y. Carmeli³, M. E. Falagas^{4,5}, C. G. Giske⁶, S. Harbarth⁷, J. F. Hindler⁸, G. Kahlmeter⁹, B. Olsson-Liljequist¹⁰, D. L. Paterson¹¹, L. B. Rice¹², J. Stelling¹³, M. J. Struelens¹, A. Vatopoulos¹⁴, J. T. Weber² and D. L. Monnet¹

Pandrug Resistance (PDR), Extensive Drug Resistance (XDR), and Multidrug Resistance (MDR) among Gram-Negative Bacilli: Need for International Harmonization in Terminology

medical terms, to denote the inclusion of all parts or aspects of an entity (table 1) [6]. In this respect, the term “panresistance” or “pandrug resistance” (PDR) cannot be interpreted in a sense other than signifying resistance to all antibiotics [4, 7, 8].

Table 1. List of common biomedical terms in which the prefix “pan” is used to signify involvement of all constituents.

Pancytopenia
Pandemic
Panencephalitis
Panhypopituitarism

Jak vzniká rezistence na antibiotika

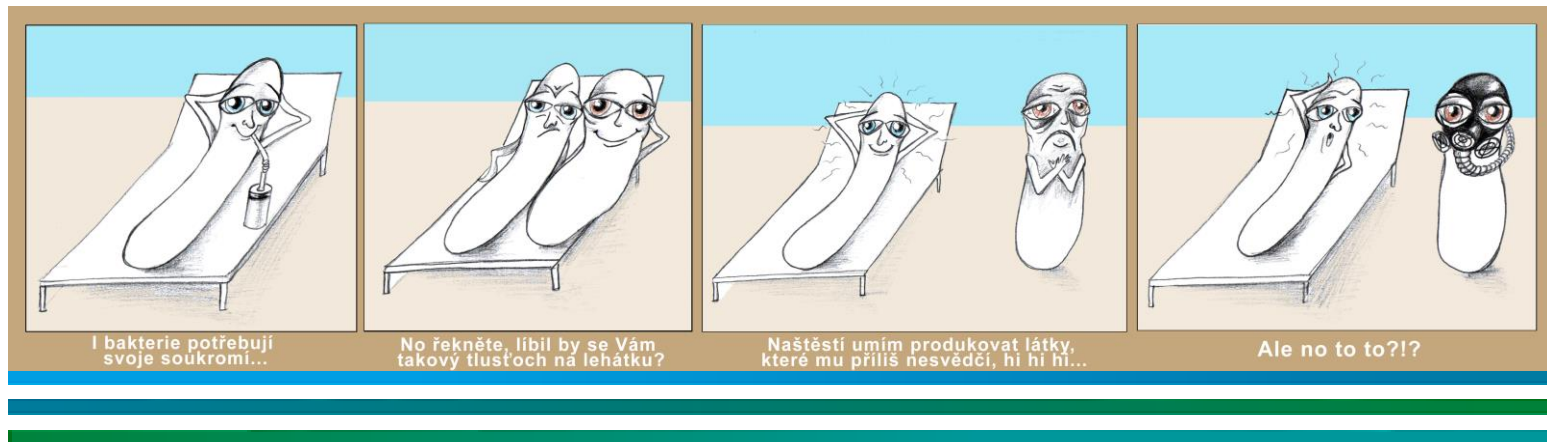
- **Adaptivní rezistence:**

- Obvykle mutace v cílových místech antibiotik, změny ve struktuře buněčné stěny atp.
- Nedochází k výrazným změnám ve velikosti bakteriálního genomu

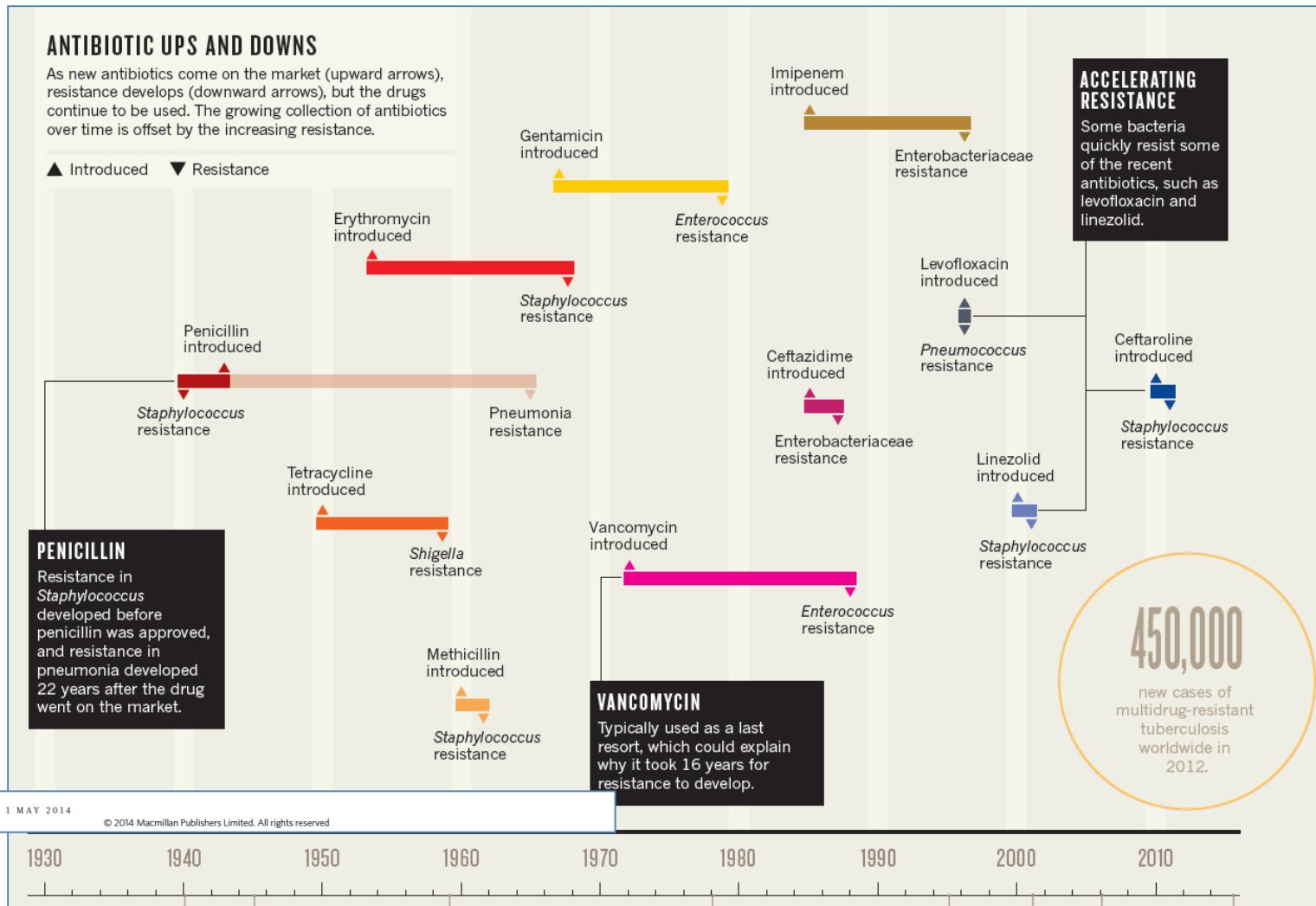
- **Získaná rezistence:**

- Akvizice mobilních genetických elementů kódujících determinanty rezistence (nejčastěji plazmidy)
- V případě některých plazmidů a bakteriálních druhů (např. z čeledi *Enterobacteriaceae*) lze horizontální přenos genetické informace pozorovat v reálném čase.

Mechanismy vzniku a šíření rezistence na antibiotika

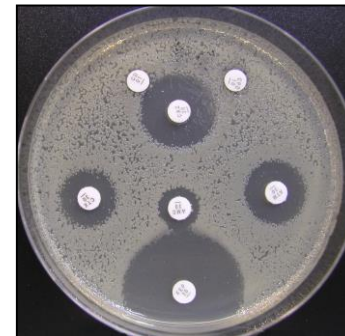


Evolve antibiotické rezistence



Klinicky významná antibiotická rezistence

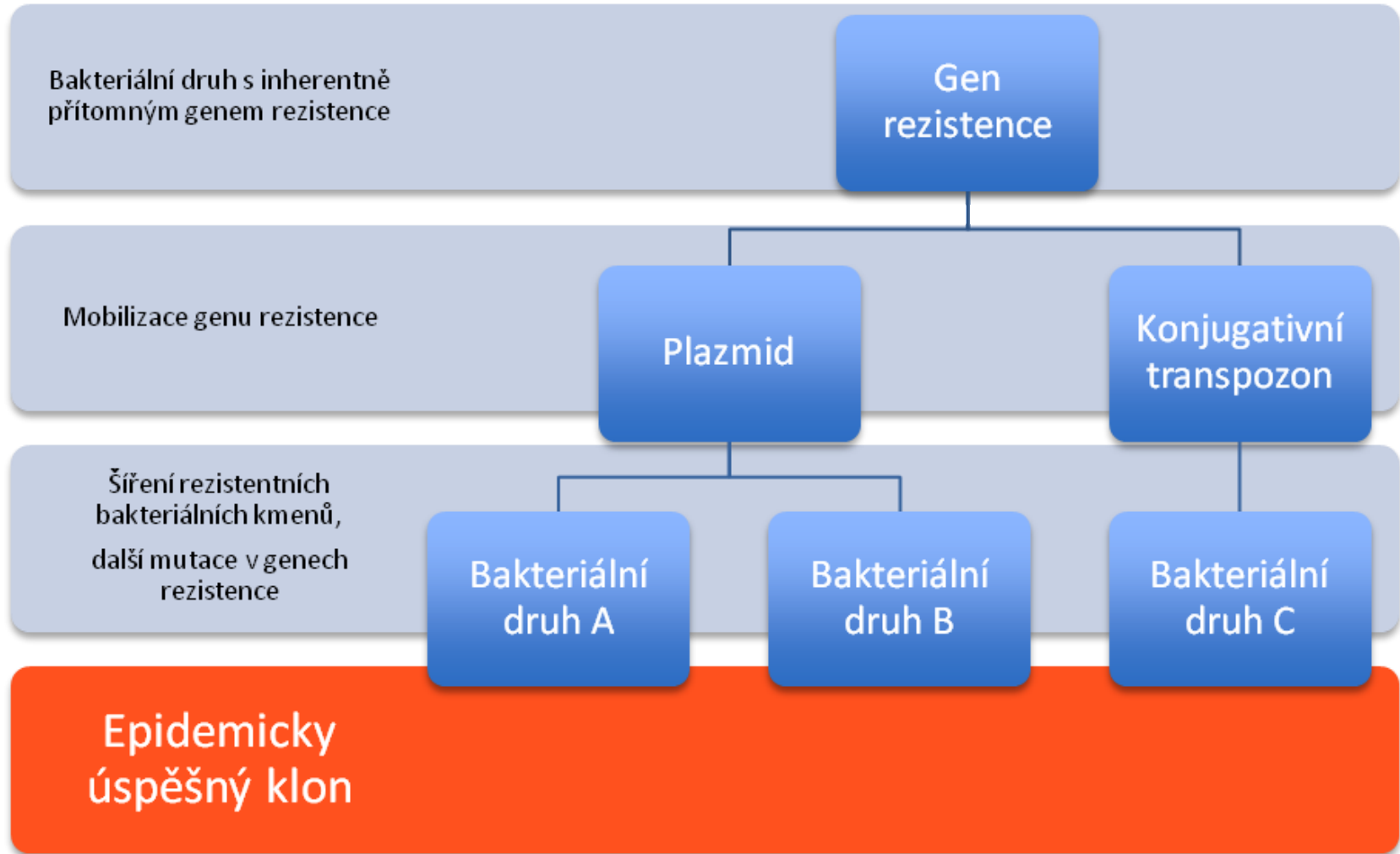
- MRSA – methicillin-rezistentní *Staphylococcus aureus*
 - **GRSA – *Staphylococcus aureus* rezistentní ke glykopeptidům**
- VRE – vankomycin-rezistentní *Enterococcus* spp.
- MDR/XDR/PDR gramnegativní bakterie (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.)
 - **Produkce β -laktamáz**
- MDR *Mycobacterium tuberculosis*



19.4.2016

Základy epidemiologie ATB rezistence

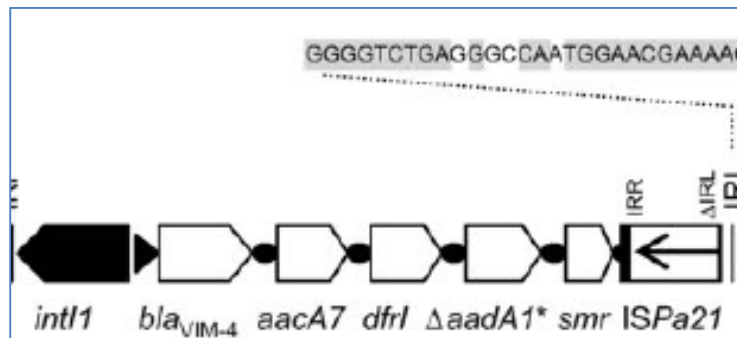
Schéma šíření antibiotické rezistence



Genetické aspekty šíření rezistence

- **Klonální šíření:**
 - Šíření epidemicky úspěšných klonů
- **Horizontální přenos genetické informace**
 - Šíření mobilních genetických elementů (plazmidy, transpozony aj.)

- **Genetické elementy sdružující geny rezistence**
 - Plazmidy, transpozony, integrony



Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 60, 258–262
doi:10.1093/jac/dkm171
Advance Access publication 31 May 2007

JAC

Characterization of the IncA/C plasmid pCC416 encoding VIM-4 and CMY-4 β-lactamases

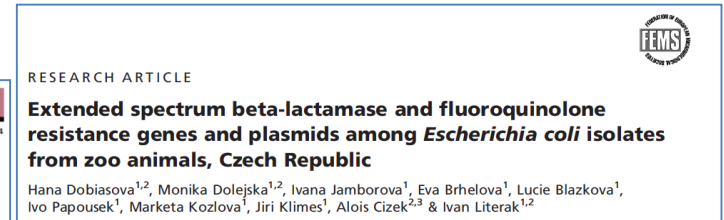
Céline Colimon¹†, Vivi Miriagou^{2*}, Alessandra Carattoli³, Francesco Luzzaro⁴ and Gian Maria Rossolini¹

19.4.2016

Šíření antibiotické rezistence

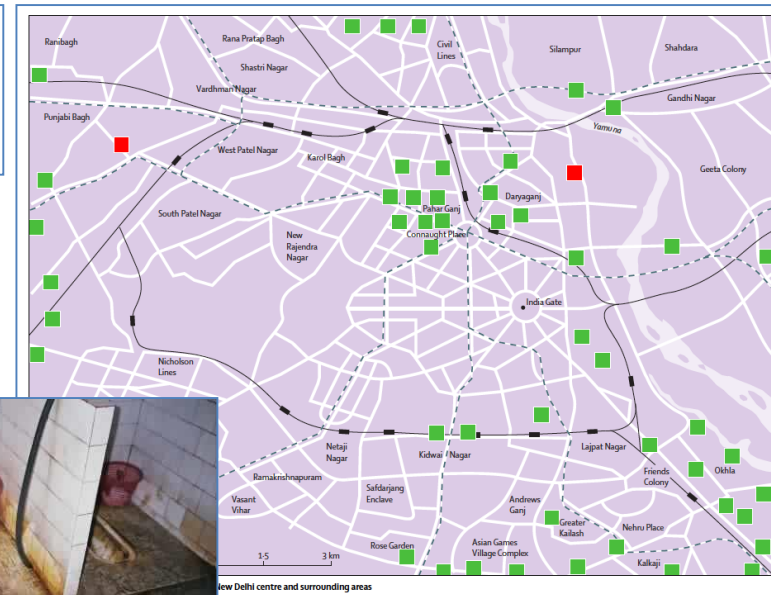
Rezervoáry antibiotická rezistence

- Zdravotnická zařízení
- Komunita
- Farmy
- Potraviný
- Domáci mazlíčci
- Divoce žijící zvířata
- Prostředí



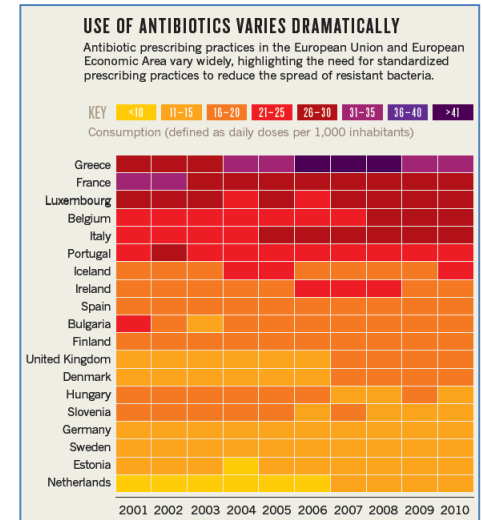
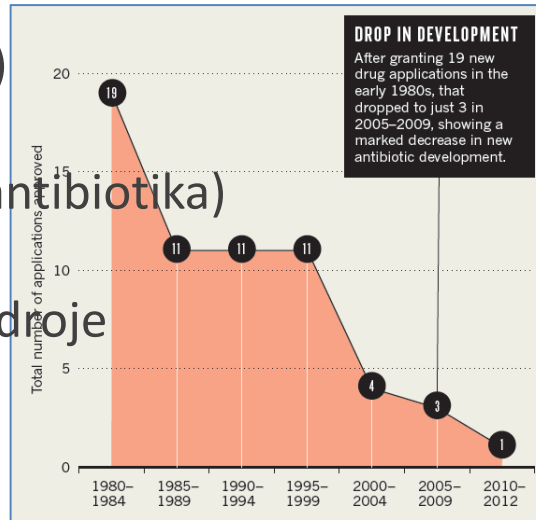
Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study

Timothy R Walsh, Janis Weeks, David M Livermore, Mark A Toleman



Faktory zodpovědné za šíření antibiotické rezistence

- Zvýšení bakteriální fitness (?)
- Dostupné alternativy (nová antibiotika)
- Skryté a nekontrolovatelné zdroje antibiotické rezistence
- Šíření epidemicky úspěšných klonů/plazmidů
- “Tragedy of the commons”



S2 | NATURE | VOL 509 | 1 MAY 2014

© 2014 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

The Tragedy of the Commons

The population problem has no technical solution; it requires a fundamental extension in morality.

Garrett Hardin

What Shall We Measure?

Population, as Malthus said, naturally tends to grow “geometrically,” or, as we would now say, exponentially. In a finite world this means that the per capita share of the world’s goods must steadily decrease. It over a finite world? — A fair defense can be put forward for the view that the world is infinite; or that we do not know that it is not. But, in terms of the practical problems that we must face in the next few generations with the foreseeable technology, it is clear that we will greatly increase human misery if we do not, during the immediate future, assume that the world



Nosičství CPE u navrátiivších se turistů

Traveller ID	Strain	Species	Beta-lactamases	Co-resistances	Return	Follow-up		
						Month 1	Month 2	Month 3
1 (C4-049)	C4-049Ec1	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	TE				
	C4-049Ec2	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, SXT, TE				
	C4-049Ec3	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, TE				
	C4-049Ec4	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181 and CTX-M group 1	FQ				
	C4-049Ec5	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	GM, FQ, SXT, TE				
2 (C4-417)	C4-417Ec1	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, TE				
	C4-417Ec2	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	FQ				
3 (C4-422)	C4-422Ec1	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ				
	C4-422Ec2	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1 and pAmpC	GM, FQ, TE				
	C4-422Ec3	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, TE				
	C4-422Ec4	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, SXT, TE				
	C4-422Ec5	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	FQ, SXT, TE				
	C4-422Ec6	<i>Escherichia coli</i>	NDM-1 and CTX-M group 1	FQ, AN, GM, SXT, TE				

- Roční studie 2012/2013
- 574 dobrovolníků
- 57 cestovalo do Indie

RAPID COMMUNICATIONS

Acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013

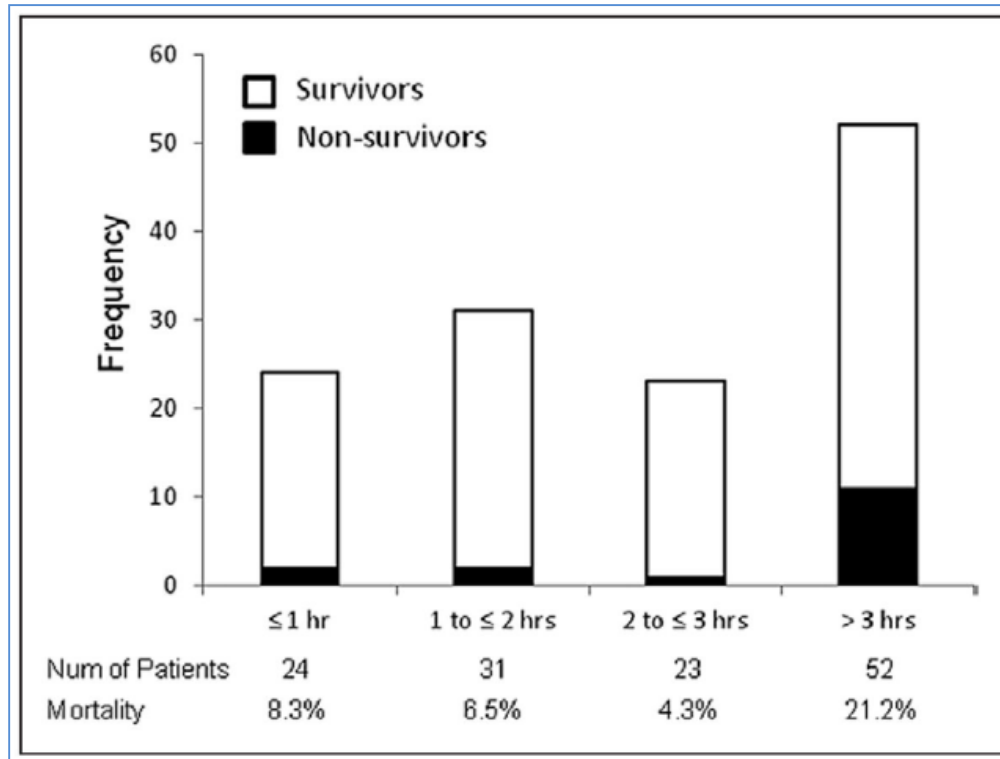
E Ruppé (etienne.ruppe@gmail.com)^{1,2,3}, L Armand-Lefèvre^{1,2}, C Estellat^{4,5}, A El-Mniai¹, Y Boussadia^{4,5}, P H Consigny⁶, P M Girard⁷, D Vittecoq⁸, O Bouchaud⁹, G Pialoux¹⁰, M Esposito-Farèse^{4,5}, B Coignard¹¹, J C Lucet^{2,3,12}, A Andreumont^{1,2,3}, S Matheron^{3,13}

Situace ve světě a v České republice

(Aktuální problematika karbapenemáz)

Včasné nasazení správné antibiotické terapie

- Pediatriká JIP 2012 - 2013



Published in final edited form as:

Crit Care Med. 2014 November ; 42(11): 2409–2417. doi:10.1097/CCM.0000000000000509.

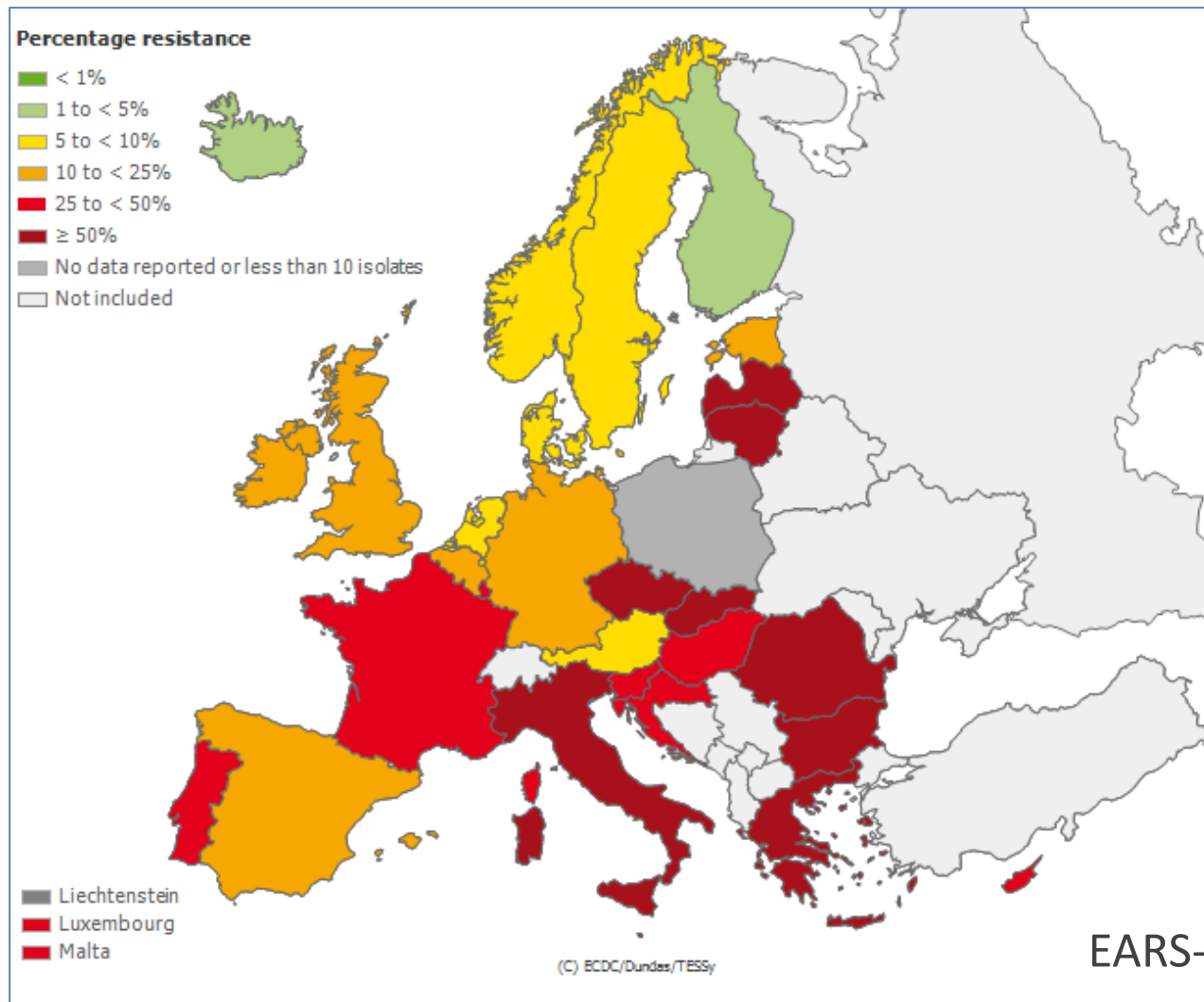
Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis

Scott L. Weiss, MD¹, Julie C. Fitzgerald, MD, PhD¹, Fran Balamuth, MD, PhD², Elizabeth R. Alpern, MD, MSCE³, Jane Lavelle, MD², Marianne Chilutti, MS⁴, Robert Grundmeier, MD^{4,5}, Vinay M. Nadkarni, MD, MS¹, and Neal J. Thomas, MD, MSc⁶

Proč nás zajímají producenti karbapenemáz

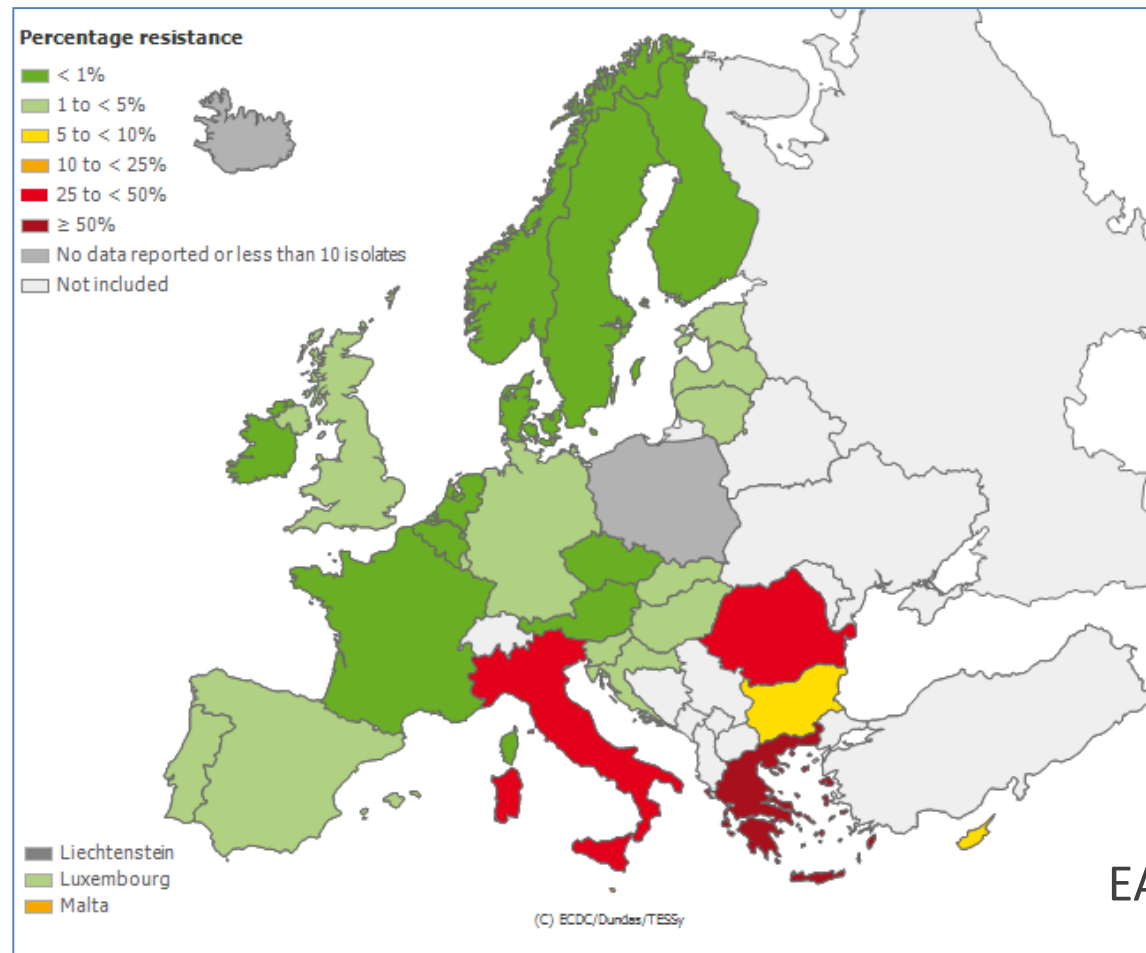
- Snadné šíření na mobilních genetických elementech
- Významné je klonální šíření, ale i HGT (horizontální přenos genetické informace)
- Obvykle MDR a XDR (není výjimkou ani PDR)
 - z (účinných) antibiotik obvykle zůstává pouze kolistin a tigecyklin
 - rezistence však narůstá...

Situace v Evropě (*K. pneumoniae* cef 3 R)



Situace v Evropě (*K. pneumoniae* carba R)

- CPE – Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*

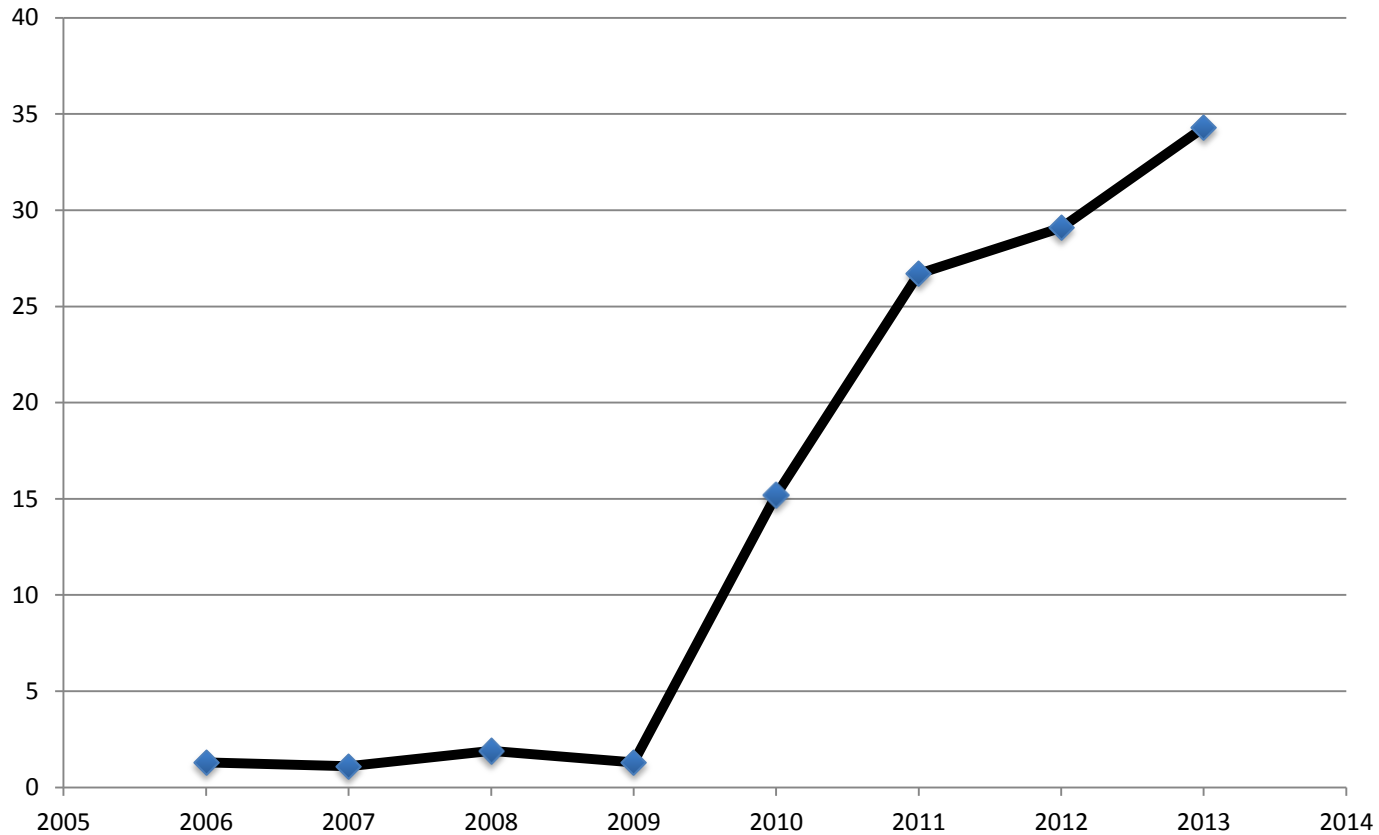


EARS-Net 2014

19.4.2016

Situace v Evropě – Itálie

EARS-Net 2014 – *Klebsiella pneumoniae* carba R



Studie EuSCAPE

Prevalence study on carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Czech hospitals – results from Czech Part of European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE)

Hrabák J.¹, Študentová V.¹, Jakubů V.², Adámková V.³, Dvořáková L.⁴, Balejová M.⁵, Bergerová T.¹, Chmelařová E.⁶, Ježek P.⁷, Kabelíková P.⁸, Kolář M.⁹, Paterová P.¹⁰, Tejkalová R.¹¹, Papagiannitsis C.¹, Zemličková H.²

¹Department of Microbiology, Faculty of Medicine and University Hospital in Plzeň, Plzeň, Czech Republic

²National Reference Laboratory for Antibiotics, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

³Department of Clinical Microbiology, General University Hospital, Prague, Czech Republic

⁴Department of Microbiology, Masaryk's Hospital, Ústí nad Labem, Czech Republic

⁵Laboratory of Bacteriology, České Budějovice Hospital, České Budějovice, Czech Republic

⁶Department of Microbiology, Institute of Public Health, Ostrava, Czech Republic

⁷Department of Microbiology, Regional Hospital in Příbram, Příbram, Czech Republic

⁸Department of Medical Microbiology, Motol University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic

⁹Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

¹⁰Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine and University Hospital in Hradec Kralovce, Hradec Kralovce, Czech Republic

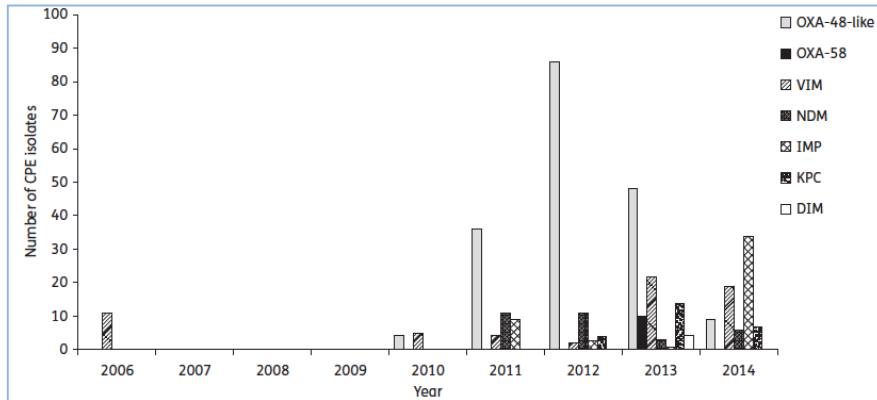
¹¹Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Masaryk University and St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

- Sumární evropská data v současnosti připravována k publikaci
- Vysoká rezistence ke kolistinu a tigecyklinu u producentů karbapenemáz

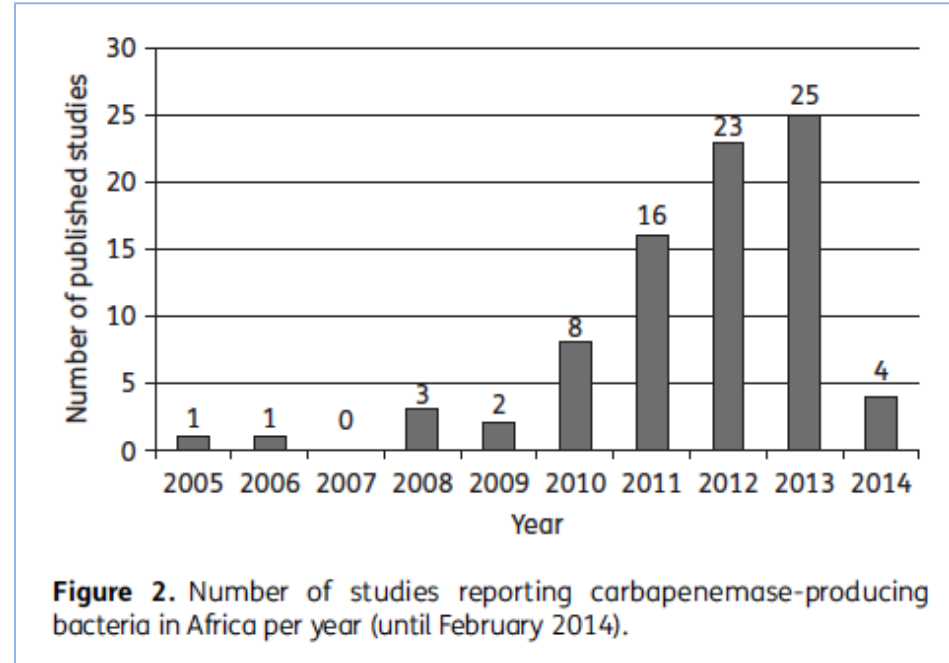
Tabulka 1. Počet izolátů zahrnutých ve studii identifikovaných v jednotlivých nemocnicích včetně charakteristiky spádové oblasti

Hospital	Estimated catchment population	Number of beds	Admissions per year (2013)	Average bed occupancy (2013) [%]	Average length of stay per admission (2013)	Number of non-susceptible isolates ¹	Number of CPEs (type)
České Budějovice Hospital	637 000	1175	52 792	71,9	6,10	1	0
General University Hospital in Prague	1 247 000	1 539	50 907	74,8	5,10	9	0
Masaryk's Hospital in Ústí nad Labem	828 000	2 840	127 672	66,9	4,97	0	-
Regional Hospital in Příbram	250 000	255	18 659	70,5	6,20	0	-
St. Anna University Hospital	1 167 000	913	27 230	77,7	8,63	0	-
University Hospital in Hradec Kralovce	554 000	1 500	40 957	73,0	8,50	5	0
University Hospital in Motol	1 247 000	2 316	76 000	75,0	6,10	10	1 (NDM-1)
University Hospital in Olomouc	639 000	1 184	47 593	74,5	6,10	0	-
University Hospital in Ostrava	1 231 000	1 187	45 872	78,1	6,50	0	-
University Hospital in Plzeň	572 000	1 689	63 136	74,0	7,48	5	1 (OXA-48)

Situace v Africe



- Africké země jsou jedním z rezervoárů karbapenemáz
- Neexistuje žádná koordinovaná epidemiologická studie
- Při importu pacientů z Afriky je potřeba zvýšené opatrnosti...



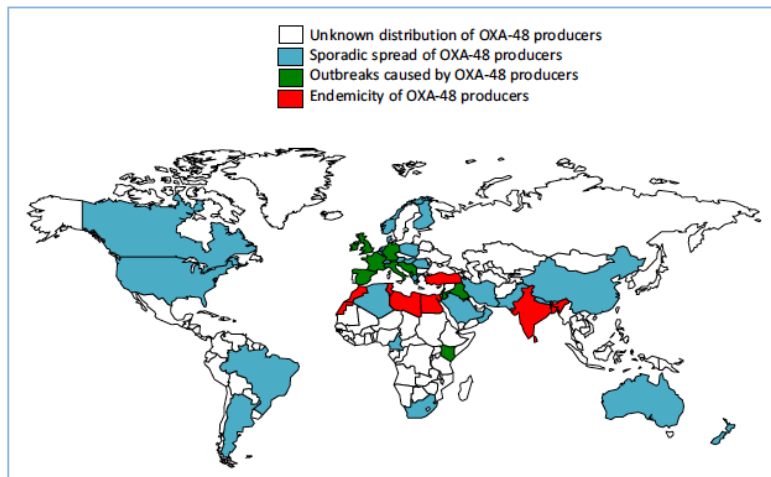
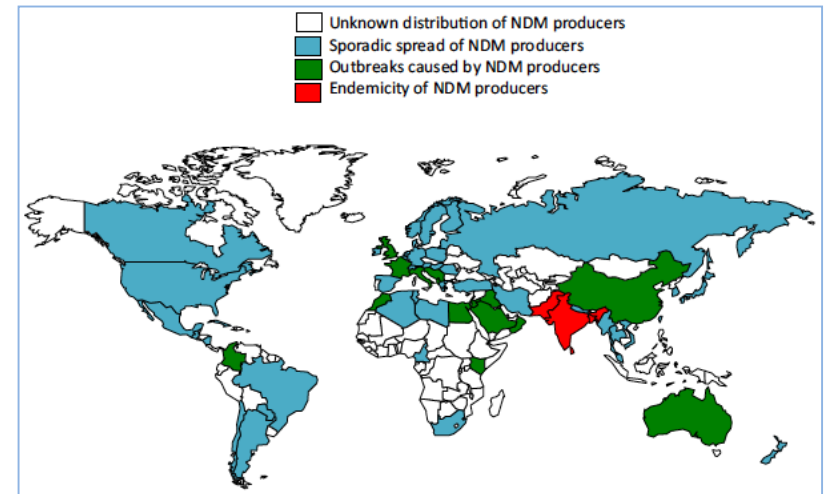
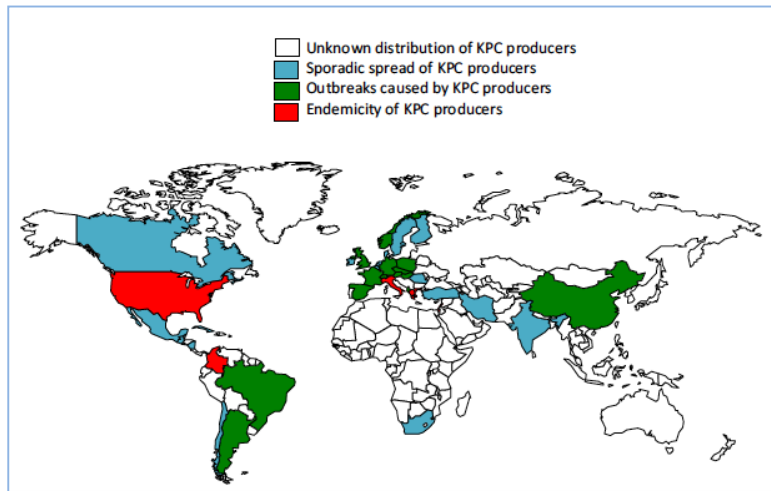
J Antimicrob Chemother 2015; **70**: 23–40
doi:10.1093/jac/dku356 Advance Access publication 26 September 2014

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa: a systematic review

Rendani I. Manenzhe¹, Heather J. Zar^{2,3}, Mark P. Nicol^{1,4,5} and Mamadou Kaba^{1,4*}

Situace ve světě



REVIEW

10.1111/1469-0691.12719

The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide

P. Nordmann^{1,2,3} and L. Poirel^{1,3}

1) Medical and Molecular Microbiology Unit, Department of Medicine, Faculty of Science, University of Fribourg, 2) Hôpital Fribourgeois – Hôpital Cantonal de Fribourg, Fribourg, Switzerland and 3) INSERM U914, South-Paris Medical School, K-Bicêtre, France

Země s endemickým výskytem CPE

CPE = Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*

- Indie (NDM, OXA-48)
- Afrika (OXA-48, NDM, KPC?)
- USA (KPC)
- Balkánské státy (NDM, KPC, VIM)
- Itálie a Izrael (KPC)

19.4.2016

Perspektivy a závěr

Výskyt CPE v Evropě - trendy

Country	Epidemiological stage for spread of CPE			Direction of change (2010 compared to 2013) ^d
	Grundmann et al., 2010 ^a	Canton et al., 2012 ^b	2013 ^c	
Albania	NA	NA	2a	NA
Austria	0	1	2b	↑
Belgium	2b	3	3	↑
Bosnia and Herzegovina	1	1	1	→
Bulgaria	0	NA	2a	↑
Croatia	1	1	3	↑
Cyprus	2a	NA	2a	→
Czech Republic	1	1	2b	↑
Denmark	1	1	1	→
Estonia	0	NA	2a	↑
Finland	1	1	2a	↑
France	3	4	3	→ ^e
Germany	3	3	3	→
Greece	5	5	5	→
Hungary	3	2a	4	↑

Iceland	0	0	0	→
Ireland	1	1	4	↑
Israel	5	5	4	↓
Italy	4	5	5	↑
Kosovo ^f	NA	1	3	NA
Latvia	1	NA	1	→
Lithuania	1	NA	1	→
Luxembourg	NA	1	1	NA
Malta	1	NA	5	↑
Montenegro	NA	1	0	→ ^g
Netherlands	2a	2b	2b	↑
Norway	2a	2a	2a	→
Poland	4	4	3	→ ^e
Portugal	1	1	1	→
Romania	1	1	1	→
Serbia	NA	1	1	NA
Slovakia	NA	NA	2b	NA

RAPID COMMUNICATIONS

Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013

C Glasner¹, B Albigier², G Buist¹, A Tambić Andrašević³, R Canton^{4,5}, Y Carmeli⁶, A W Friedrich¹, C G Giske^{7,8}, Y Glupczynski⁹, M Gniadkowski¹⁰, D M Livermore^{11,12}, P Nordmann^{13,14}, L Poirel^{15,16}, G M Rossolini¹⁷, H Seifert¹⁸, A Vatopoulos¹⁹, T Walsh²⁰, N Woodford²¹, T Donker², D L Monnet², H Grundmann (h.grundmann@umcg.nl)
the European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group²²

Výskyt CPE v Evropě – doporučené postupy

Country	National system for surveillance	Officially nominated national reference laboratory	National recommendation or guideline for submitting isolates to national expert or reference laboratories	Agreed criteria or a policy for submitting isolates to national expert or reference laboratories ^a	National recommendation or obligation for reporting (notification) to health authorities	National recommendation or guideline on infection control measures
Albania						
Austria	●	●	●	●	● ^b	●
Belgium	●	●	●	●	● ^b	●
Bosnia and Herzegovina						
Bulgaria	●				● ^c	
Croatia	●	●	●	●	● ^c	●
Cyprus	●					
Czech Republic	●	●	●	●	● ^c	●
Denmark	●	●	●	●		
Estonia	.. ^d					
Finland	●	●	●	●	● ^c	
France	●	●	●	●	● ^c	●
Germany	●	●		●		●
Greece	●	●	●	●	● ^c	● ^B
Hungary	●	●	●	●	● ^c	●
Iceland	●	●	●	●	● ^c	●
Ireland	●	●	●	●	● ^c	●
Israel	●	●			● ^c	●
Italy	●				● ^{c,f}	●
Kosovo ^g		●	●			●

Výskyt CPE v Evropě – doporučené postupy

Věstník

Ročník **2012**

MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ

ČESKÉ REPUBLIKY

Částka **8**

Vydáno: 9. ŘÍJNA 2012

Cena: 84 Kč

10

VĚSTNÍK MZ ČR ● ČÁSTKA 8

METODICKÝ POSTUP

Kontrola výskytu importovaných případů kolonizace a/nebo infekce enterobakteriemi produkujícími karbapenemázu (CPE – Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*)

Jedním z nejzávažnějších typů rezistence k antibiotikům u gramnegativních bakterií je rezistence ke karbapenemům (např. meropenem, imipenem). Z epidemiologického hlediska je nejvýznamnějším mechanismem rezistence produkce enzymů degradujících karbapenemy – karbapenemáz. Enterobakterie produkující karbapenemázy (dále jen CPE) jsou obvykle rezistentní ke všem dostupným antibiotikům a možnosti účinné léčby jimi vyvolaných infekcí jsou minimální. Výskyt těchto kmenů je v současnosti v ČR výjimečný, v roce 2011 však byly zjištěny první importované případy při repatriaci pacientů hospitalizovaných v zahraničních zdravotnických zařízeních. Kvůli omezeným možnostem léčby a vysoké mortalitě infekcí vyvolaných CPE je nutné formulovat a zavést do praxe nezbytná opatření zajišťující včasnou identifikaci pacientů s pozitivním nálezem CPE a omezující šíření těchto bakterií.

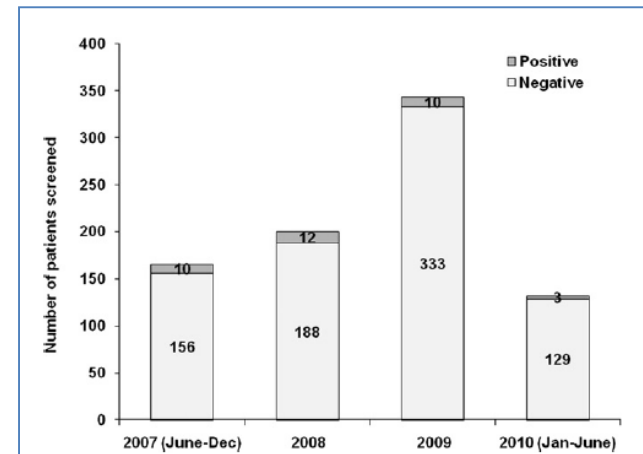
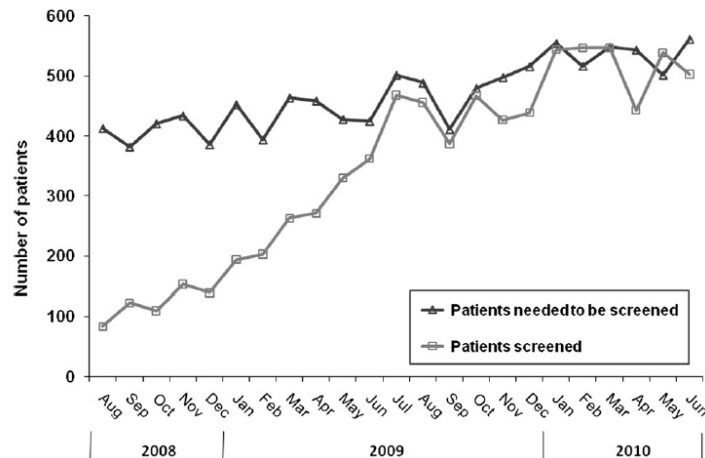
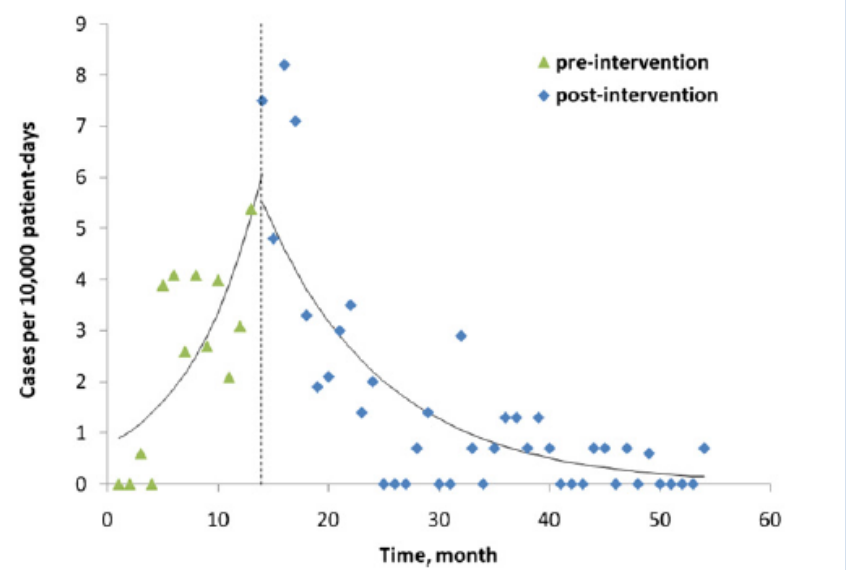
Výskyt CPE – lze omezit?

An effective intervention to limit the spread of an epidemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an acute care setting: From theory to practice

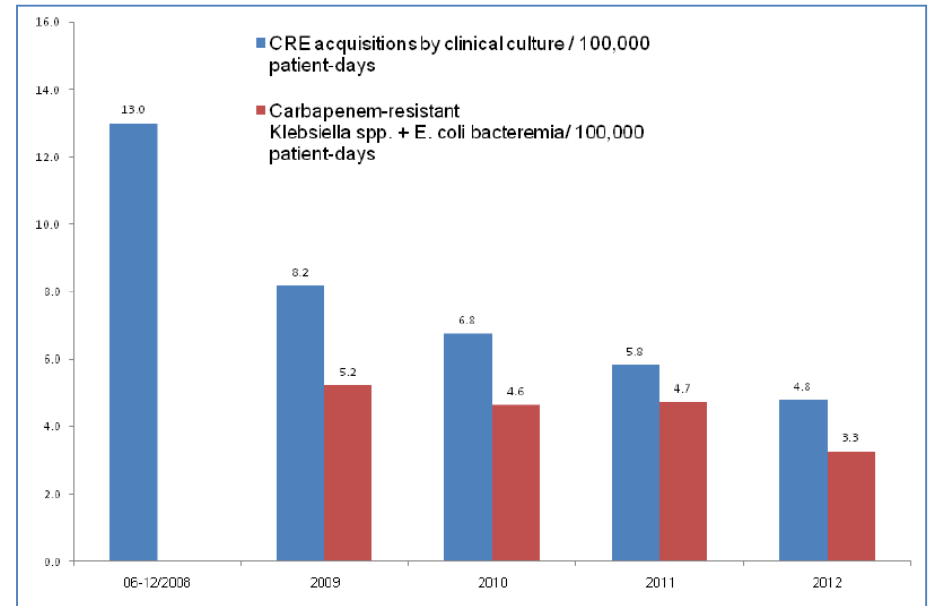
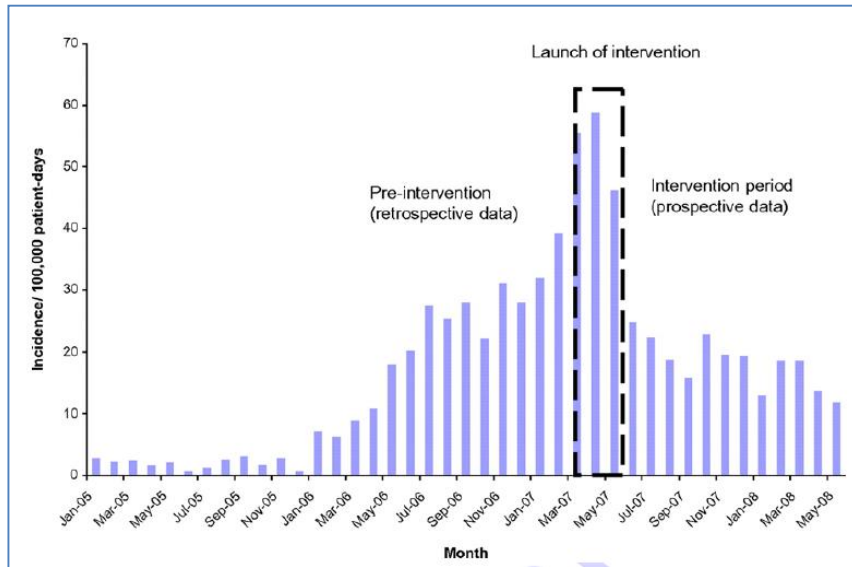
Pnina Ciobotaro, MD,^a Maly Oved, MA,^a Eyal Nadir, MD, MSc,^a Rita Bardenstein, MSc,^b and Oren Zimhony, MD^a
Rehovot, Israel

672 Ciobotaro et al.

American Journal of Infection Control
October 2011



Výskyt CPE – lze omezit?



Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 4, 2013

1

An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

Mitchell J. Schwaber, Yehuda Carmeli

Závěr I.

**COMBAT
DRUG RESISTANCE**

DRUG RESISTANCE

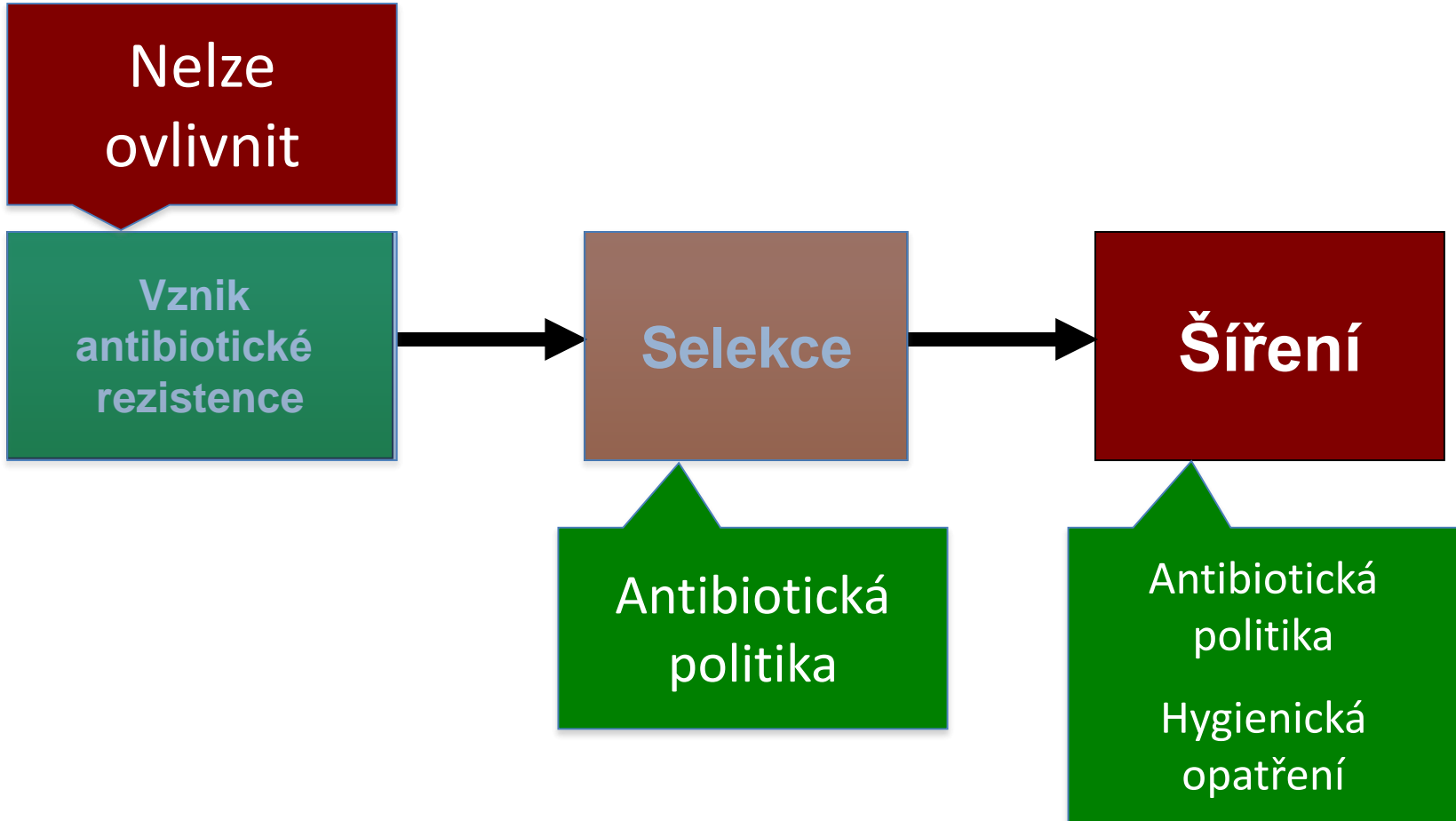
NO COMMITMENT
WEAK SURVEILLANCE
POOR DRUG QUALITY
IRRATIONAL DRUG USE
NO INFECTION CONTROL
LACK OF RESEARCH

**No action today,
no cure tomorrow**

World Health Day 2011

 **World Health
Organization**

Závěr II.



Závěr III.

1. Rezistence na antibiotika představuje jeden z nejzávažnějších problémů současné medicíny

Použitím aktivní surveillance může být šíření rezistence omezeno !

3. Situace v ČR dosud není alarmující, ale...
4. Molekulárně-genetické metody mohou zodpovědět řadu otázek v epidemiologii ATB rezistence (např. skryté zdroje, rizikové faktory, cesty šíření)



19.4.2016

Biomedicínské centrum



19.4.2016

Děkuji za pozornost

