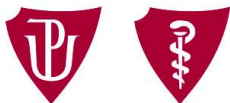


NEBEZPEČÍ IMPORTU MULTIREZISTENTNÍCH (MDR) BAKTERIÍ

Milan Kolář

Ústav mikrobiologie

FNOL a LF UP v Olomouci



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

Ženu v USA zabila bakterie, na kterou nefungovala žádná dostupná antibiotika.

Americké CDC uvedlo, že zemřela žena na infekční onemocnění. Lékaři se snažili nemocnou léčit všemi dostupnými antibiotiky, nic však nefungovalo a ženu bakterie zabila.

pátek 13. ledna 2017

Podle lékařů byla ženina nemoc nevléčitelná, zkusili 26 různých antibiotik, ale žádné nezabralo. Žena se krátce před smrtí vrátila z delšího pobytu v Indii, kde byla několikrát hospitalizována.

Žádný lék nedokázal bakterii zastavit.

Infekční onemocnění

–

významný problém i v 21. st.,
jsou příčinou 1/3 všech úmrtí
na světě

a

každý den na ně umírá cca
50 000 lidí

**Nezbytnou součástí léčby
pacientů s bakteriálními
infekcemi je aplikace
antibiotik, jejichž účinnost
je však stále více
limitována stoupající
bakteriální odolností.**

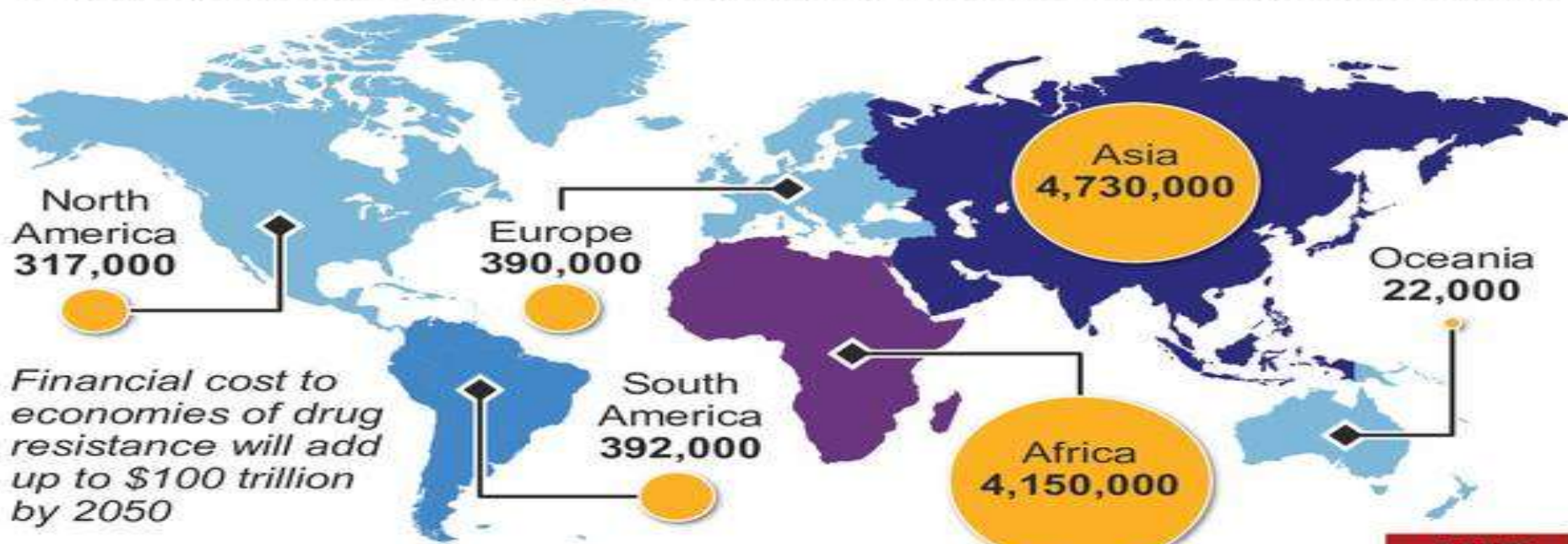
*" Je odhadováno, že pokud bude rezistence narůstat
stejným tempem jako dosud, bude v roce 2050 neléčitelná
infekce vyvolaná multirezistentním mikrobov nejčastější
příčinou úmrtí"*

Valné zasedání OSN, září 2016

Superbugs “bigger risk than cancer”

An extra 10 million people could die every year by 2050 unless sweeping global changes are agreed to tackle increasing resistance to antibiotics

Deaths per year attributable to Antimicrobial Resistance (AMR) by 2050



Financial cost to economies of drug resistance will add up to \$100 trillion by 2050

Mortality per 10,000 population



Deaths per year attributable to AMR compared to other major causes of deaths



Tetanus 60,000
Cholera 120,000
Measles 130,000

Road accidents 1.2m

Diarrhoea 1.4m

Diabetes 1.5m

Cancer 8.2m

AMR 700,000

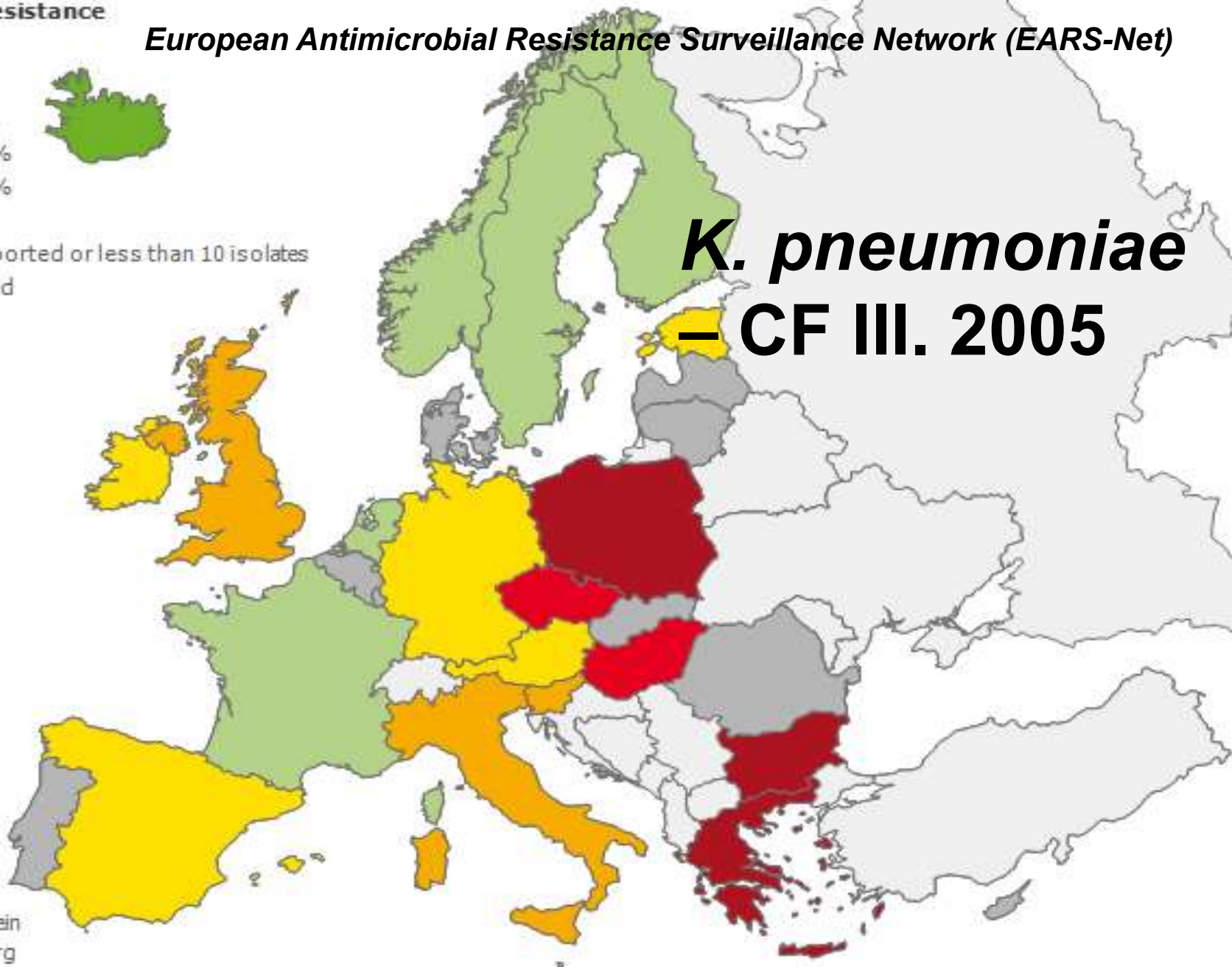
AMR 10m by 2050

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

K. pneumoniae
– CF III. 2005

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

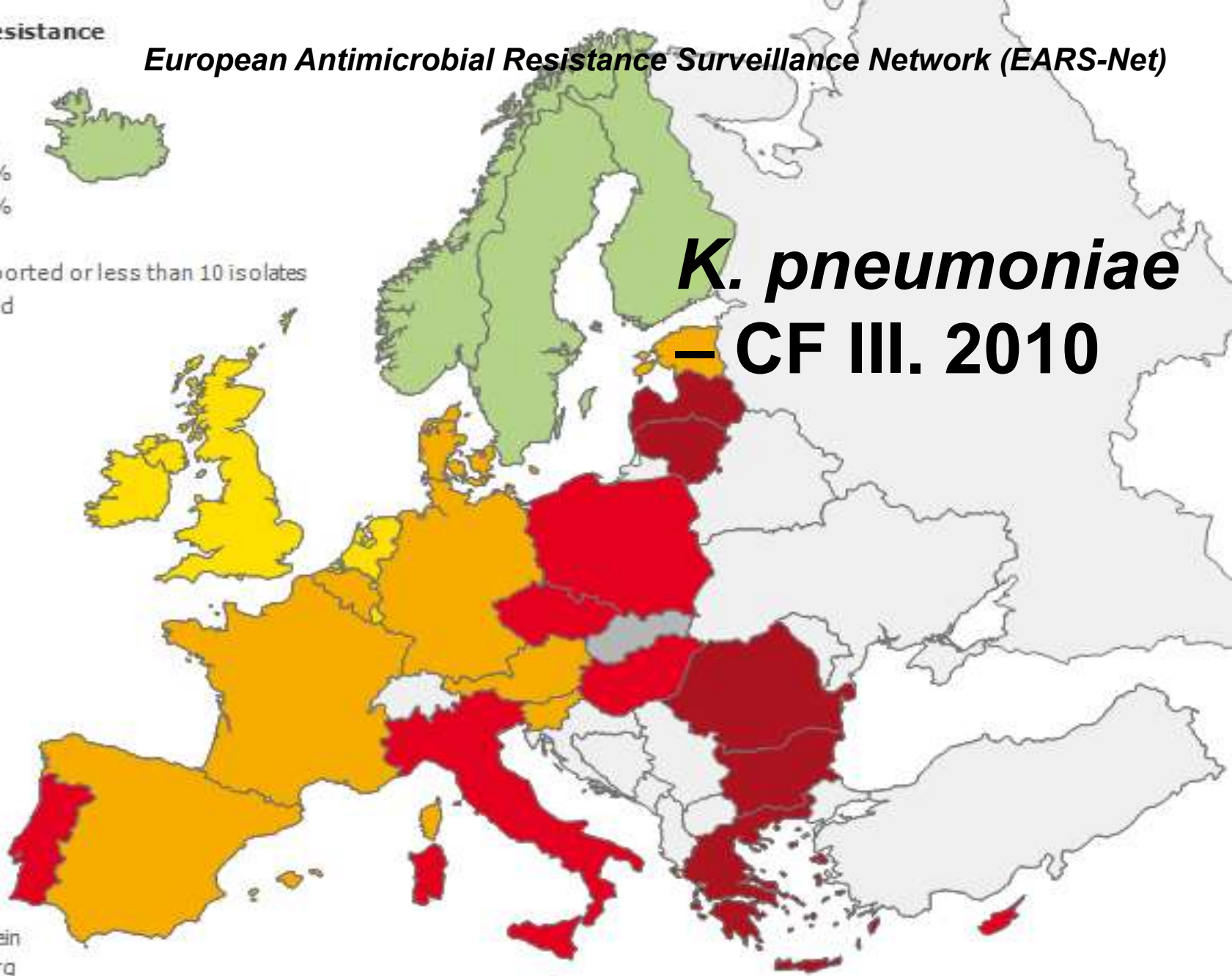
European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

***K. pneumoniae*
– CF III. 2010**

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



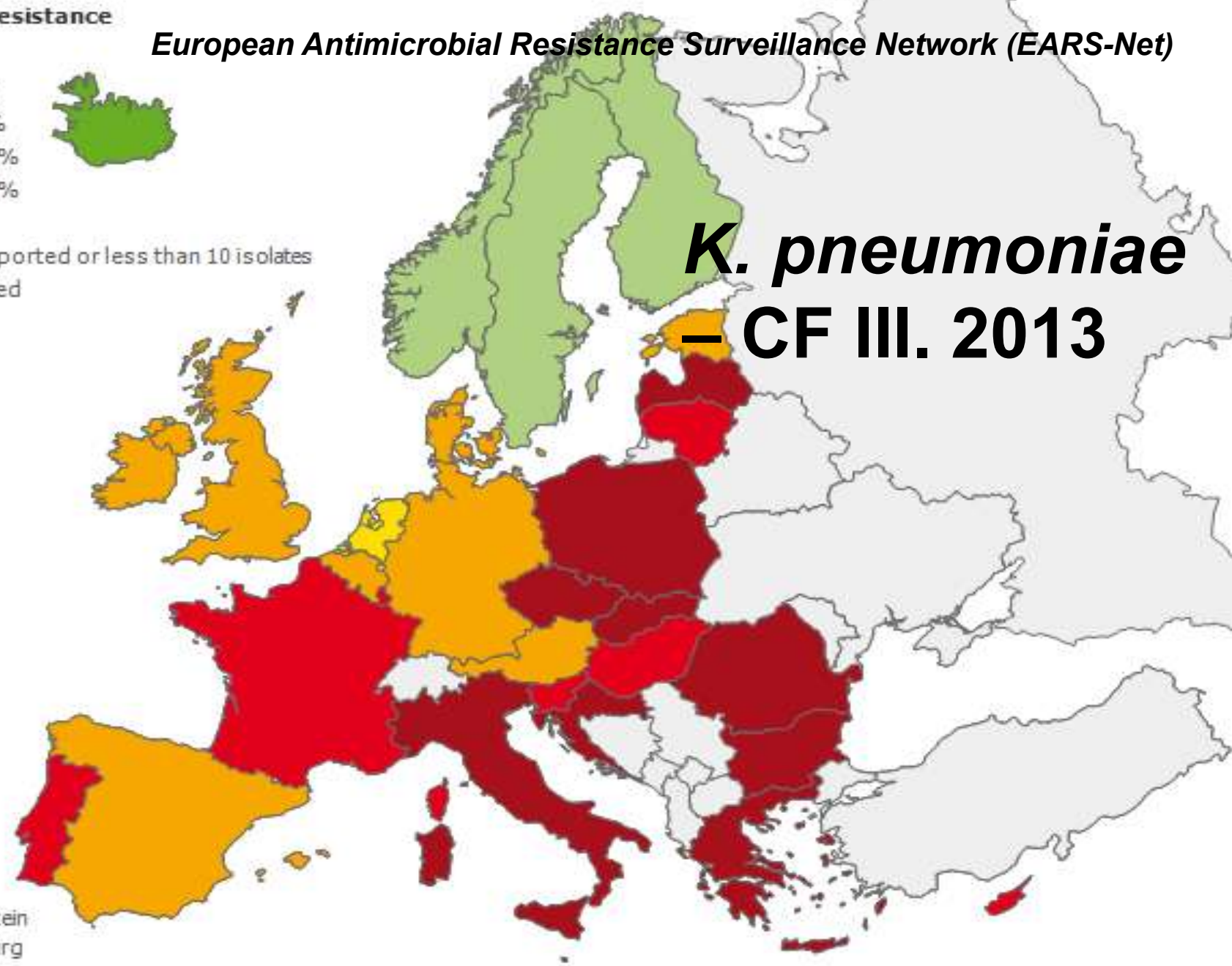
European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

K. pneumoniae
– CF III. 2013

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

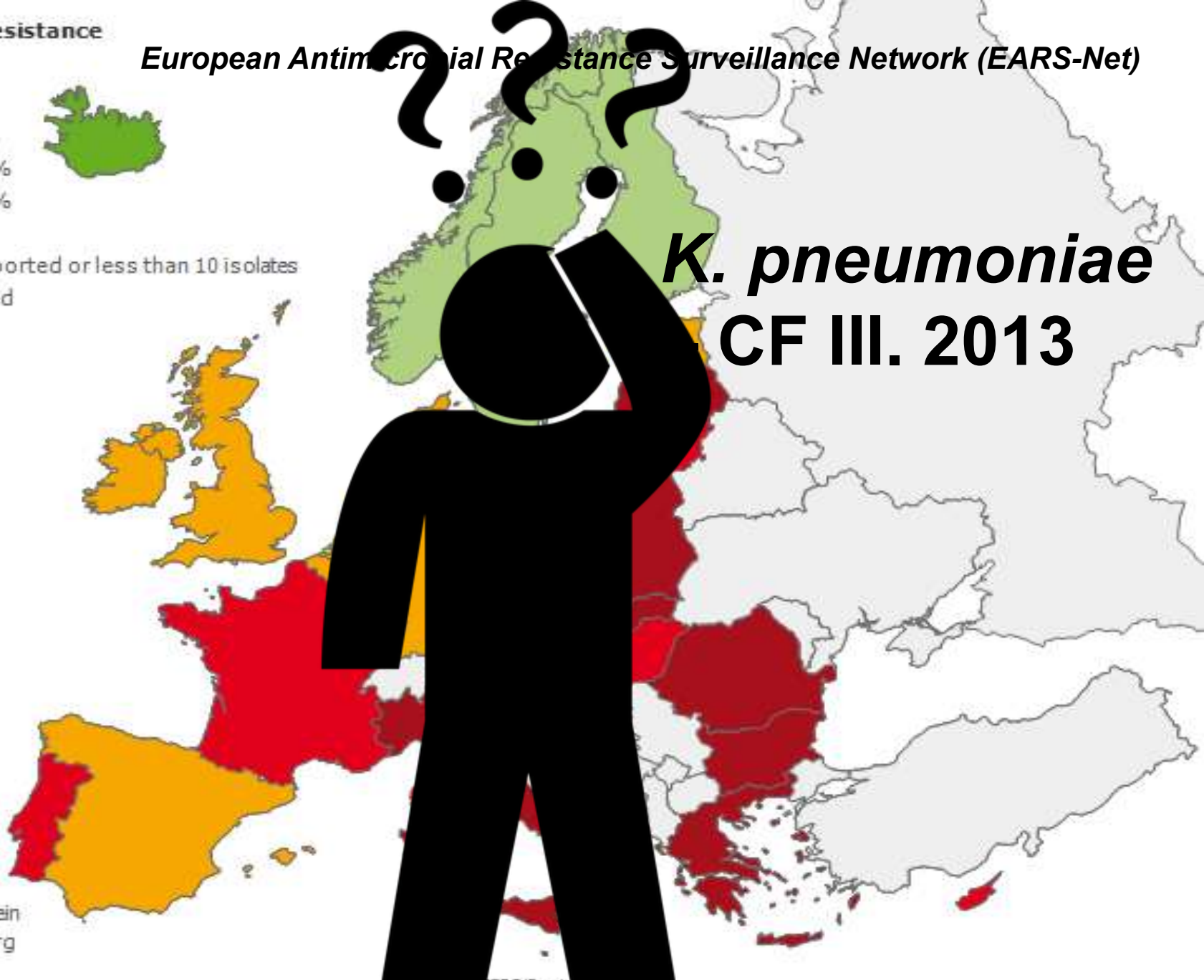
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

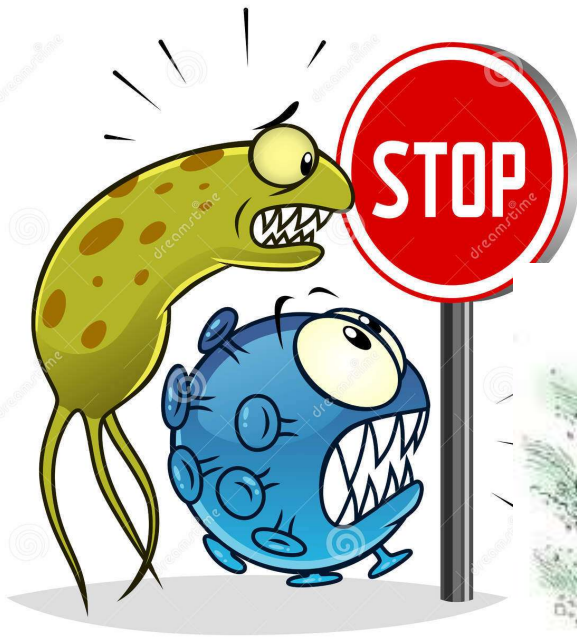
Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



K. pneumoniae
CF III. 2013

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



Staphylococcus aureus 2013



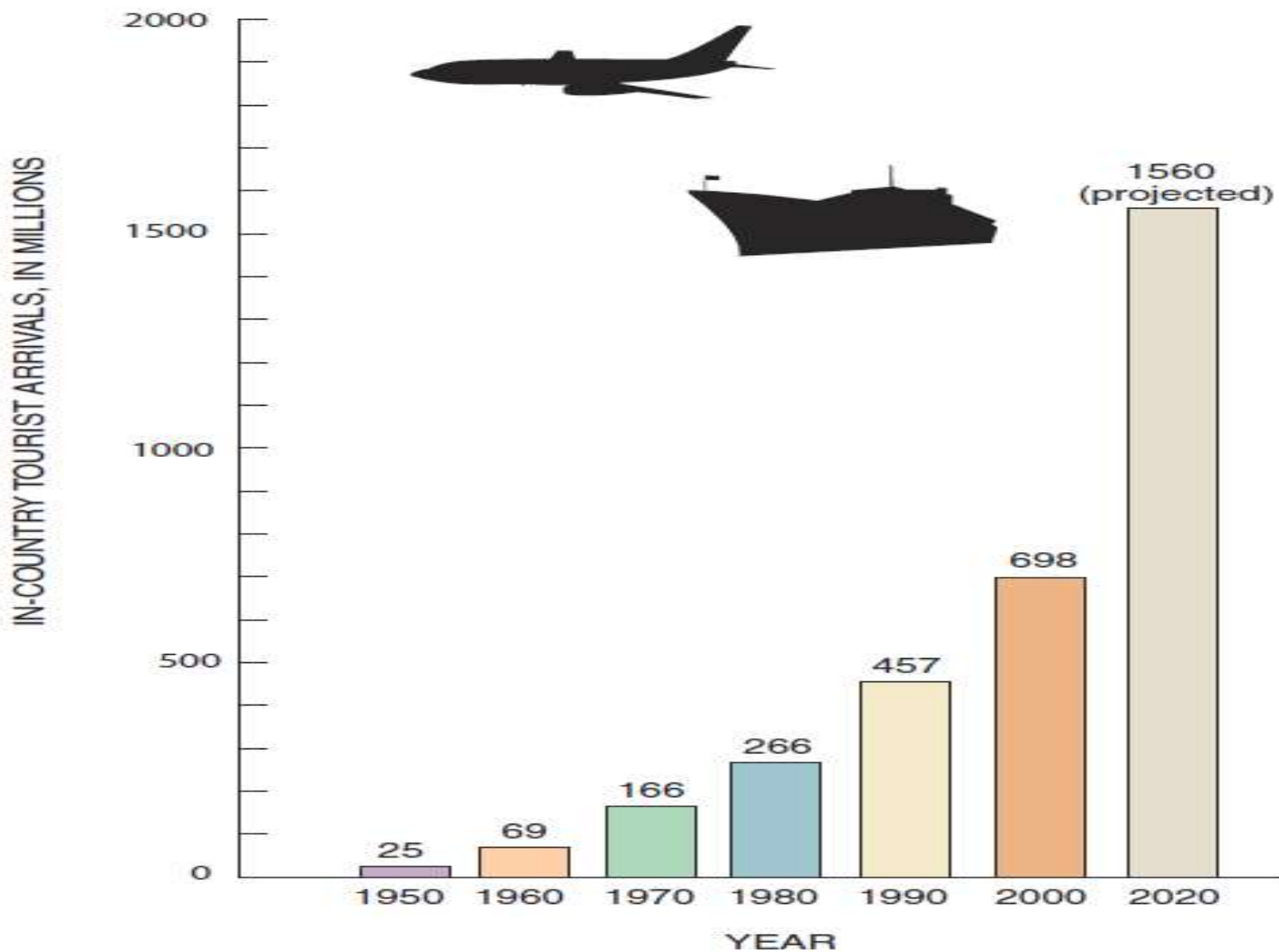
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

(C) ECDC/Dundas/TESSy



Download from
Dreamstime.com
This watermarked image is for previewing purposes only.

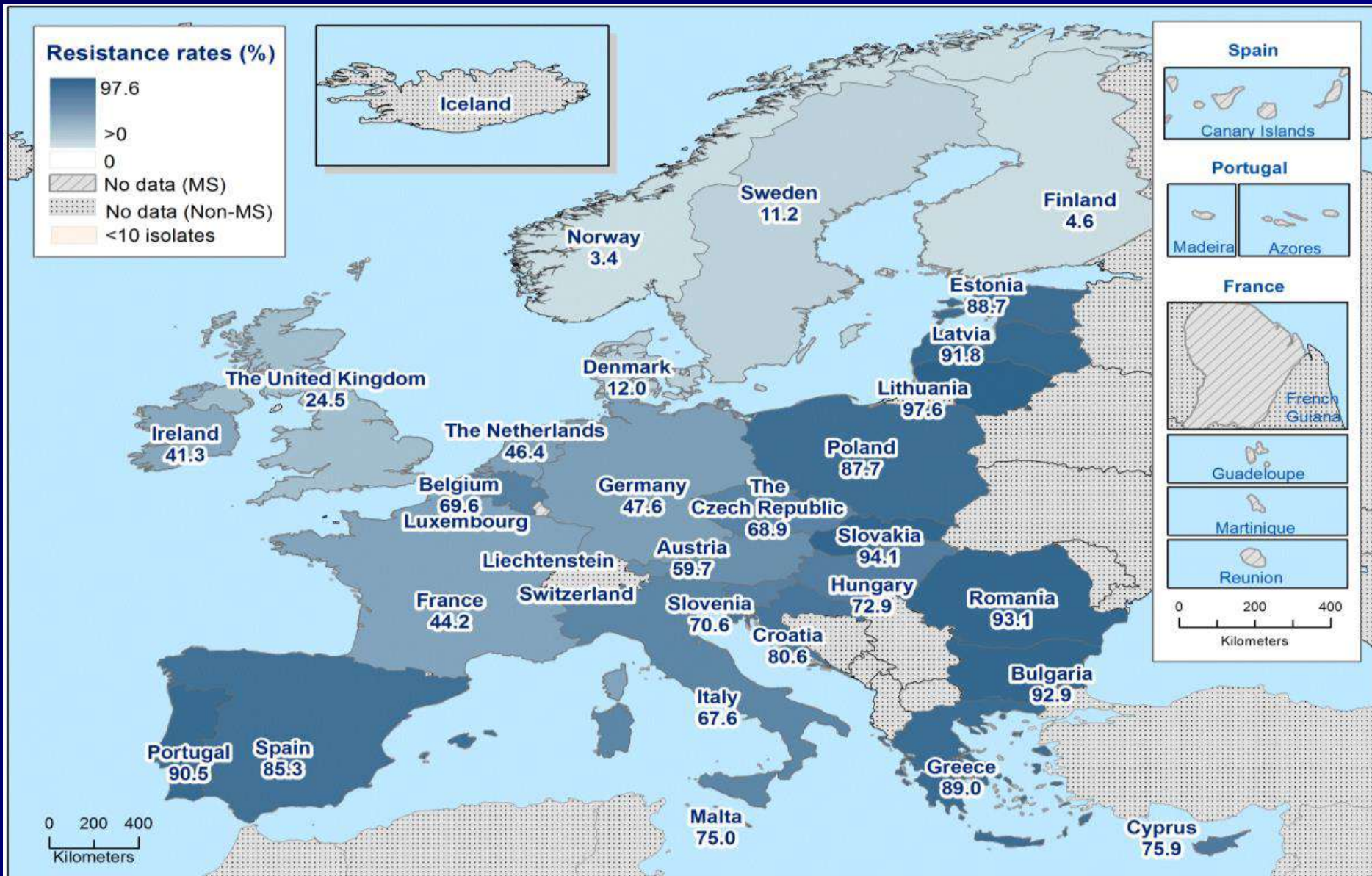
POROVNÁNÍ POČTŮ CESTUJÍCÍCH 1950 – 2000 A PŘEDPOKLAD PRO ROK 2020



ZOONÓZY - INFEKČNÍ ONEMOCNĚNÍ PŘENOSNÁ ZE ZVÍŘAT NA ČLOVĚKA

- potravinový řetězec člověka – maso, mléko, vejce, med
- široká míra kontaktu humánní a animální populace – např. v ČR vlastní psa cca 42 % a kočku cca 19 % domácností

DISTRIBUCE REZISTENCE K CIPROFLOXACINU U *ESCHERICHIA COLI* Z BROJLERŮ V EU 2014



Na základě analýzy rezistence vybraných bakterií v chovech drůbeže, telat a prasat v ČR lze dokumentovat reálnou existenci multirezistentních kmenů

- vankomycin-rezistentních enterokoků izolovaných u drůbeže
- fluorochinolon-rezistentních izolátů *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis* u drůbeže
- koaguláza-negativních stafylokoků s MSL_B fenotypem rezistence u drůbeže, telat, prasat a v potravinách
- methicilin-rezistentních *Staphylococcus aureus* u prasat
- enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz



Kolář M, Bardoň J, Sauer P. et al. *Acta Veterinaria Brno*. 2005, 74:249-253.

Kolář M, Pantůček R, Bardoň J. et al. *Journal of Medical Microbiology*. 2005, 54:965-967.

Bardoň J, Kolář M, Vágnerová I. et al. *Veterinářství*. 2006, 56:622-629.

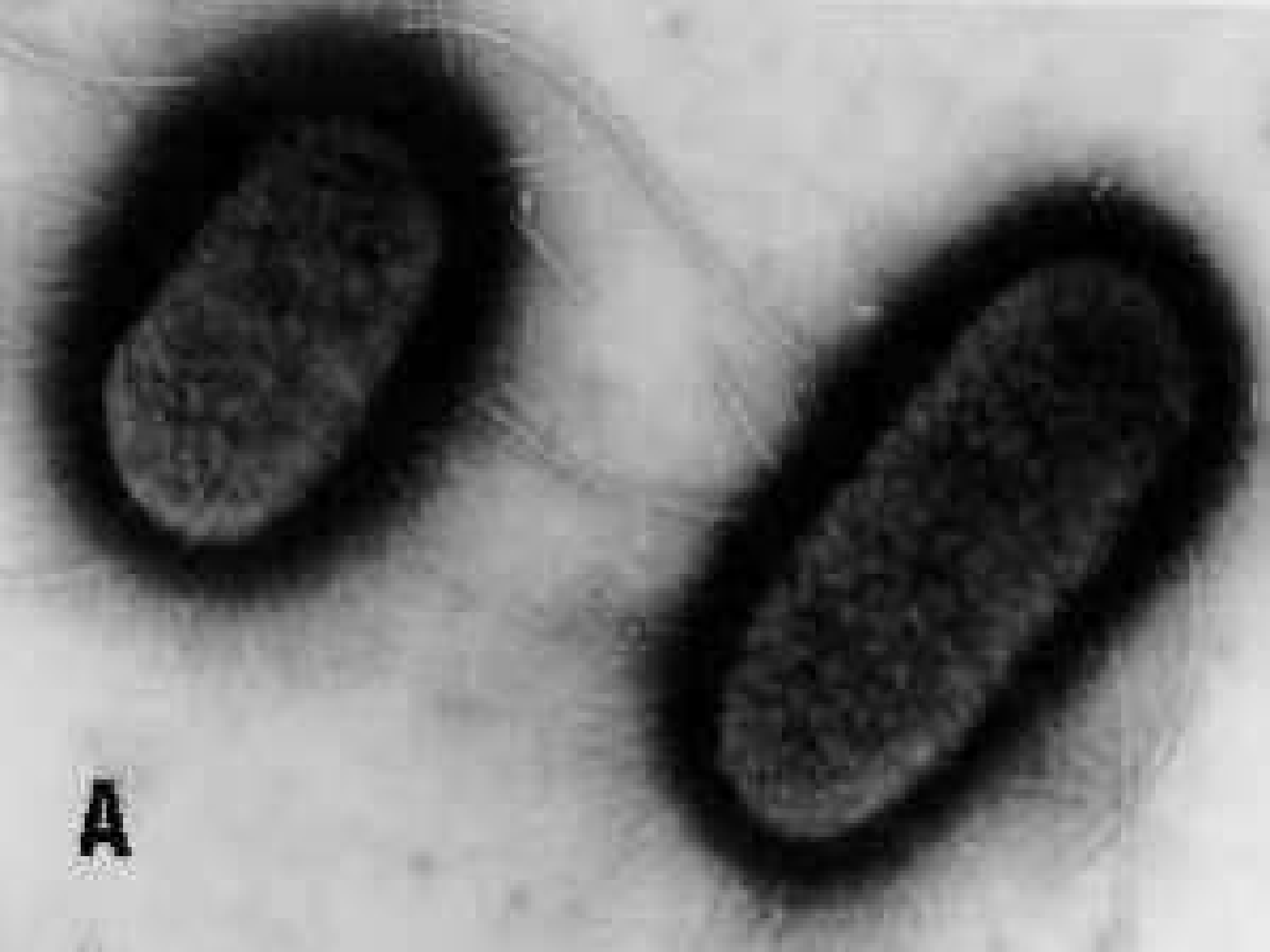
ŠÍŘENÍ MDR BAKTERIÍ

■ Vznik

- mutace
- rekombinační procesy, resp. šíření transferabilních genetických elementů (plasmidů, transpozonů)

■ Zdroje

- exogenní původ, např. nemocniční prostředí, životní prostředí a animální oblast
- lidský mikrobiom, resp. endogenní zdroj



A

Nature Nanotechnology 13, 65–71

Panáček et al.



CO JE VLASTNĚ MULTIREZISTENTNÍ BAKTERIE ???

- MRSA – ANO
- VRE – ANO
- ESBL-pozitivní enterobakterie, byť podle BP nejde o klinicky vyjádřenou rezistenci
- KPC-pozitivní enterobakterie, byť podle BP nejde o klinicky vyjádřenou rezistenci

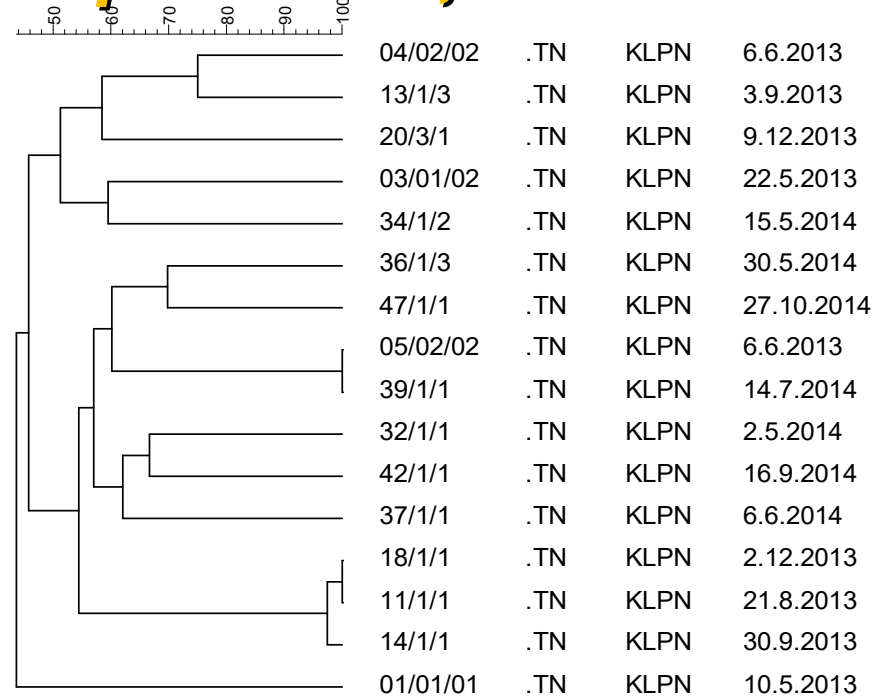
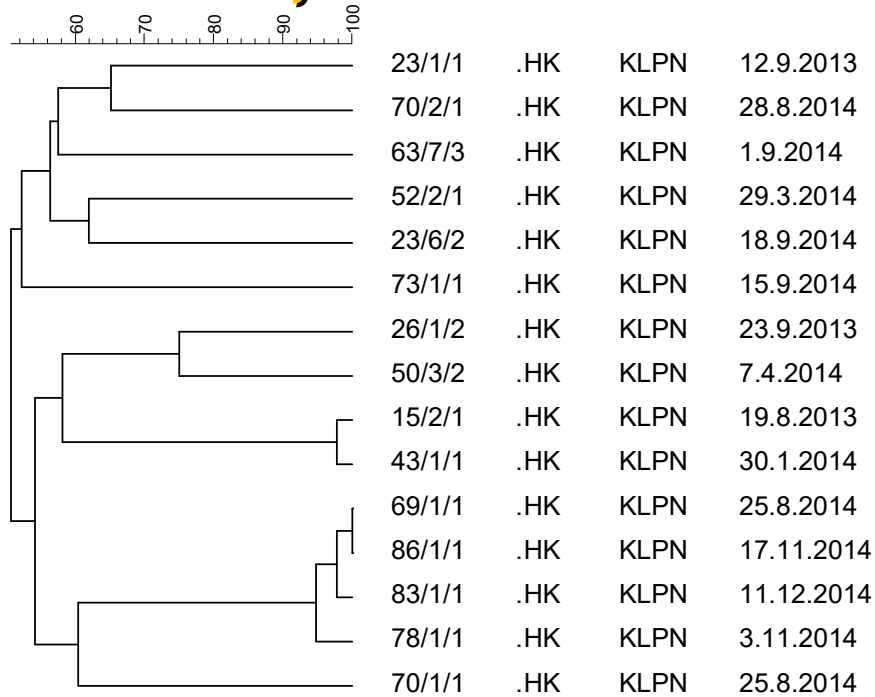
CO JE VLASTNĚ MULTIREZISTENTNÍ BAKTERIE ???

- Kmen *Pseudomonas aeruginosa* citlivý na všechna antipseudomonádová antibiotika
- Standardní kmen *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Escherichia coli* rezistentní k AMP, CZL, AMS, CRX
- *Stenotrophomonas maltophilia* - přirozená rezistence + COT

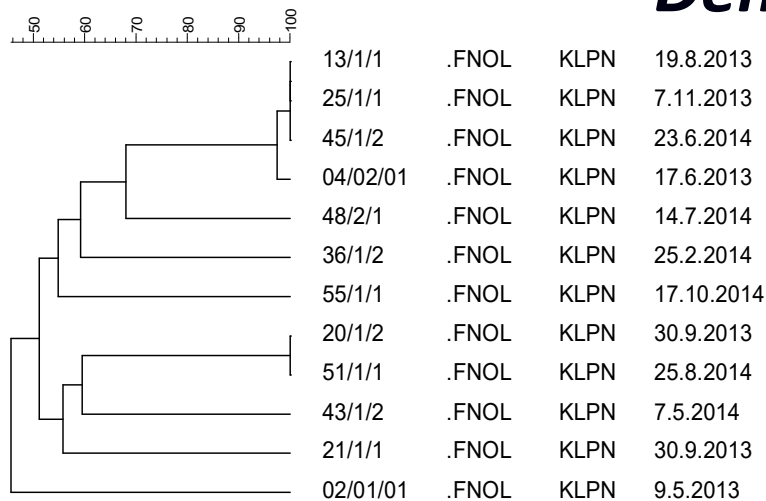
- Bakteriální infekce mohou být klasifikovány jako exogenní, kdy zdroj patogenní bakterie je mimo lidské tělo.
- U infekcí endogenních původce pochází z mikroflóry lidského těla (a to je většina infekcí na JIP).



Herkel T, et al. Biomedical Papers 2016, 160:448-455

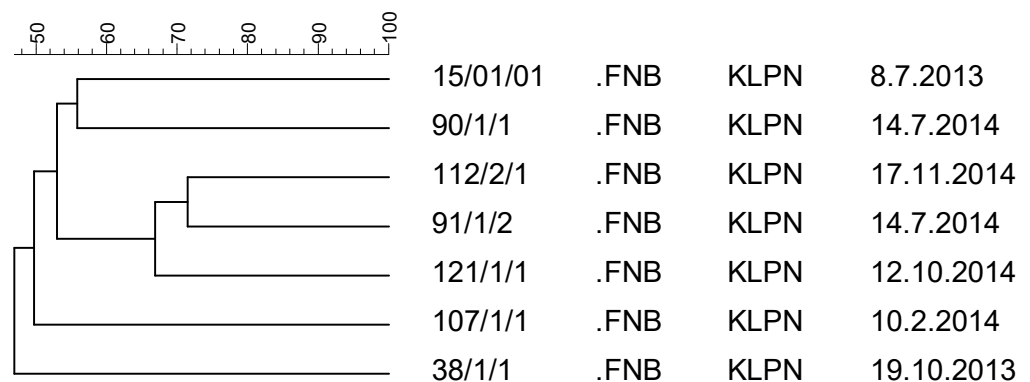


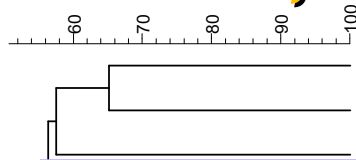
Dice (Opt:1.00%) (Tol 1.0%-1.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]
PFGE



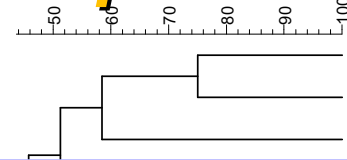
Dendrogramsy izolátů *K. pneumoniae*

Dice (Opt:1.00%) (Tol 1.0%-1.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]
PFGE



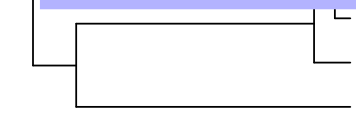


23/1/1	.HK	KLPN	12.9.2013
70/2/1	.HK	KLPN	28.8.2014
63/7/3	.HK	KLPN	1.9.2014

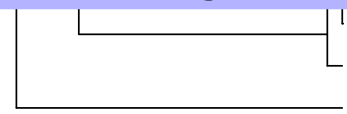


04/02/02	.TN	KLPN	6.6.2013
13/1/3	.TN	KLPN	3.9.2013
20/3/1	.TN	KLPN	9.12.2013

Většinu bakteriálních patogenů tvořily jedinečné kmeny a hodnocené nozokomiální pneumonie lze charakterizovat převážně jako endogenní.

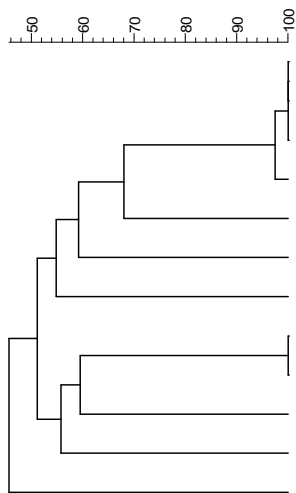


83/1/1	.HK	KLPN	11.12.2014
78/1/1	.HK	KLPN	3.11.2014
70/1/1	.HK	KLPN	25.8.2014



11/1/1	.TN	KLPN	21.8.2013
14/1/1	.TN	KLPN	30.9.2013
01/01/01	.TN	KLPN	10.5.2013

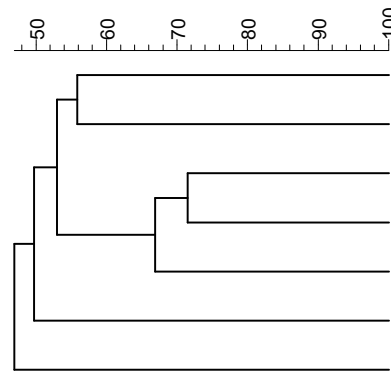
Dice (Opt:1.00%) (Tol 1.0%-1.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]
PFGE



13/1/1	.FNOL	KLPN	19.8.2013
25/1/1	.FNOL	KLPN	7.11.2013
45/1/2	.FNOL	KLPN	23.6.2014
04/02/01	.FNOL	KLPN	17.6.2013
48/2/1	.FNOL	KLPN	14.7.2014
36/1/2	.FNOL	KLPN	25.2.2014
55/1/1	.FNOL	KLPN	17.10.2014
20/1/2	.FNOL	KLPN	30.9.2013
51/1/1	.FNOL	KLPN	25.8.2014
43/1/2	.FNOL	KLPN	7.5.2014
21/1/1	.FNOL	KLPN	30.9.2013
02/01/01	.FNOL	KLPN	9.5.2013

Dendrogramy izolátů *K. pneumoniae*

Dice (Opt:1.00%) (Tol 1.0%-1.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]
PFGE



15/01/01	.FNB	KLPN	8.7.2013
90/1/1	.FNB	KLPN	14.7.2014
112/2/1	.FNB	KLPN	17.11.2014
91/1/2	.FNB	KLPN	14.7.2014
121/1/1	.FNB	KLPN	12.10.2014
107/1/1	.FNB	KLPN	10.2.2014
38/1/1	.FNB	KLPN	19.10.2013

- Velký problém představuje přítomnost multirezistentních bakterií jako součást normální mikroflóry.
- Na základě studie provedené ve FNOL byla prokázána 25% prevalence nosičství ESBL- a AmpC-pozitivních enterobakterií v GIT pacientů s hemato-onkologickým onemocněním.

Incidence of fecal *Enterobacteriaceae* producing broad-spectrum beta-lactamases in patients with hematological malignancies

Milan Kolar^a, Miroslava Htoutou Sedlakova^a, Vendula Pudova^a, Magdalena Roderova^b,
Jiri Novosad^a, Marketa Senkyrikova^a, Romana Szotkowska^c, Karel Indrak^c

Aim. Given the steadily increasing numbers of resistant bacteria, the frequency and severity of infections are on the rise. In patients with hematological malignancies, the treatment itself increases the risk of complicating bacterial infections. One important mechanisms of resistance is production of broad-spectrum beta-lactamases, increasingly detected not only in bacterial pathogens but also in bacteria contained in the normal microflora of the human body. The objectives of this study were determination and analysis of the prevalence of multiresistant ESBL- and AmpC-positive *Enterobacteriaceae* in the gastrointestinal tract (GIT) of patients with hematological malignancies.

Methods. For 3 months, rectal swabs were taken from patients with hematological malignancies and analyzed using chromogenic screening plates to isolate ESBL- and AmpC-producing *Enterobacteriaceae*. Beta-lactamase production was determined by phenotype tests and confirmed by detecting genes encoding ESBL and AmpC types. At the same time, ESBL- and AmpC-positive *Enterobacteriaceae* were isolated from clinical samples collected from patients with bacterial infection.

Results. Over the study period, fifteen patients (21%) of all patients treated at the Department of Hemato-Oncology were shown to have ESBL- or AmpC-positive *Enterobacteriaceae* in their GIT. Most frequently identified were ESBL-positive strains of *Klebsiella pneumoniae* and AmpC-positive strains of *Citrobacter freundii*. The ESBL enzymes were mainly of the CTX-M type. Isolates producing AmpC were found to contain genes for enzymes mainly from the CIT and DHA groups.

Conclusion. The study identified patients diagnosed with urinary tract and bloodstream infections caused by ESBL-positive strain of *Klebsiella pneumoniae* and AmpC-positive strain of *Enterobacter cloacae* contained in the GIT microflora.

Incidence of fecal *Enterobacteriaceae* producing broad-spectrum beta-lactamases in patients with hematological malignancies

Milan Kolar^a, Miroslava Htoutou Sedlakova^a, Vendula Pudova^a, Magdalena Roderova^b,
Jiri Novosad^a, Marketa Senkyrikova^a, Romana Szotkowska^c, Karel Indrak^c

Aim. Given the steadily increasing numbers of resistant bacteria, the frequency and severity of infections are on the rise. In patients with hematological malignancies, the treatment itself increases the risk of complicating bacterial infections. One important mechanisms of resistance is production of broad-spectrum beta-lactamases, increasingly

IMPORT MDR BAKTERIE???

ANO

ALE Z VLASTNÍHO MIKROBIOMU, RESP. GIT

bacterial infection.

Results. Over the study period, fifteen patients (21%) of all patients treated at the Department of Hemato-Oncology were shown to have ESBL- or AmpC-positive *Enterobacteriaceae* in their GIT. Most frequently identified were ESBL-positive strains of *Klebsiella pneumoniae* and AmpC-positive strains of *Citrobacter freundii*. The ESBL enzymes were mainly of the CTX-M type. Isolates producing AmpC were found to contain genes for enzymes mainly from the CIT and DHA groups.

Conclusion. The study identified patients diagnosed with urinary tract and bloodstream infections caused by ESBL-positive strain of *Klebsiella pneumoniae* and AmpC-positive strain of *Enterobacter cloacae* contained in the GIT microflora.

- Nebezpečí multirezistentních bakterií patřících do normální mikroflóry je nutné spatřovat ve dvou aspektech:
 - jako zdroj genů rezistence pro další bakterie,
 - jako potencionální etiologická agens, jejichž vysoká odolnost vůči antibiotické léčbě může způsobit selhání iniciální antibiotické léčby a tím podmínit vyšší morbiditu a mortalitu.

ZÁVĚRY

- MDR bakterie významně ohrožují pacienty v intenzivní péči
- Jejich zdroj je většinou endogenní, a je nutné vycházet především z údajů surveillance bakteriální rezistence v dané epidemiologické jednotce
- Pro ATB léčbu jsou vhodná lokální doporučení
- Vzít v úvahu cestovatelskou anamnézu, především v rozvaze o etiologickém agens
- Identifikovat etiologické agens a jeho vlastnosti co nejdříve a event. modifikovat ATB léčbu

Děkuji za pozornost...



MENTE ET CORDE



Facultas Medicinae
Universitas Palackiana
Olomucensis



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC