Enterobakterie vyvolávající nozokomiální infekce v intenzivní péči

Markéta Hanslianová

Colours of Sepsis, Ostrava, 27.-31.1.2020

Enterobakterie- charakteristika

- Skupina glukózu fermentujících fakultativně anaerobních baktérií přítomných běžně v gastrointestinálním traktu člověka

- Čeleď: Enterobacteriaceae
  Řád: Enterobacteriales
  Rod: Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Serratia, Citrobacter….

Enterobakterie- charakteristika

- Oportunní patogeny, ALE

  ⬇

  IMC, infekce ran, peritonitidy, menigitidy, sepse…
- Kmeny dobře citlivé k antibiotikům
- Kmeny rezistentní- původci infekcí spojených se zdravotní péčí (záchyt i PDR enterobakterií)

Mechanismy rezistence

- Přirozená rezistence- daná stavbou a metabolismem baktérií
- Získaná rezistence- adaptace na působení antibiotik

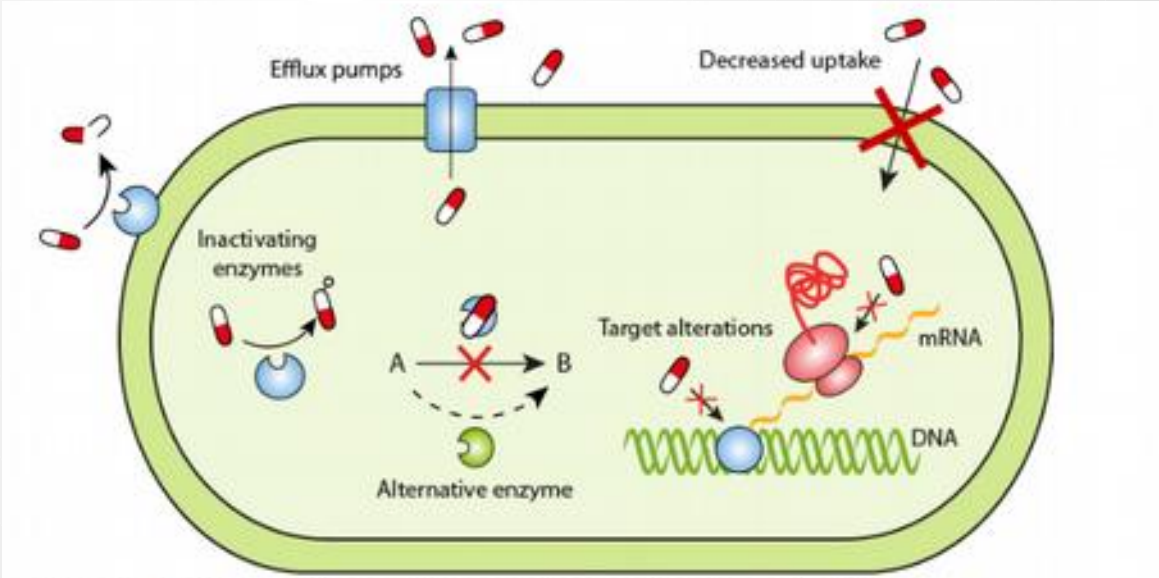


Figure 1. Antibiotic resistance strategies in bacteria. Courtesy of E. Gullberg.

Rezistentní enterobakterie jako původci NN

- **Betalaktamázy**- inaktivace betalaktamových antibiotik štěpením vazby mezi dvěma aminokyselinami
- Štěpení úzké skupiny betalaktamů (TEM-1: rezistence k ampicilinu u E.coli)
- AmpC (Enterobacter, Serratia)
- ESBL (Klebsiella, E.coli)
- Karbapenemázy- štěpení většiny/všech betalaktamových antibiotik včetně karbapenemů- nejzávažnější rezistence v dnešní době vůbec

- NDM- Indie, Pákistán Srí Lanka
- KPC- USA, státy Jižní Ameriky, Izrael, Řecko, Itálie
- OXA- Turecko, Malta, státy severní Afriky

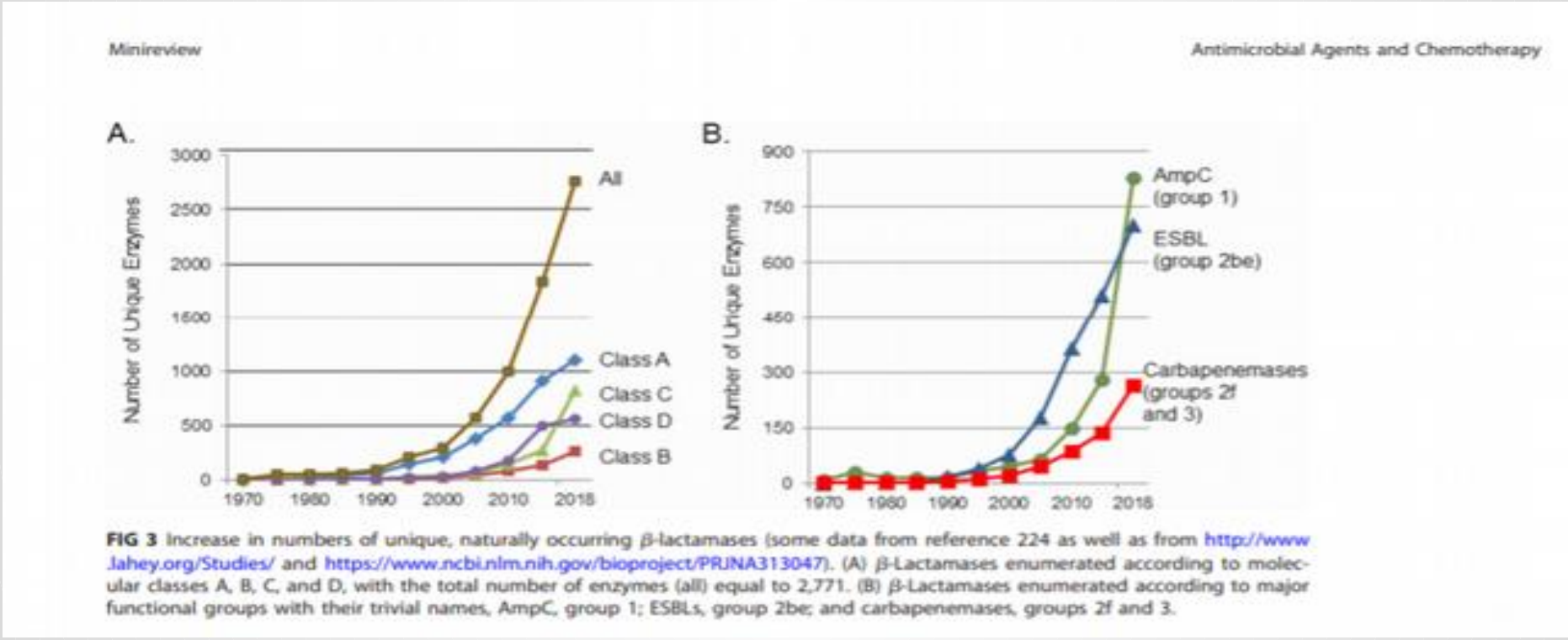
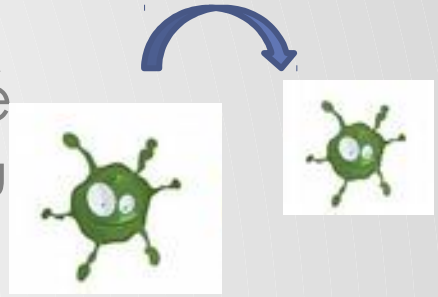


FIG 3 Increase in numbers of unique, naturally occurring β-lactamases (some data from reference 224 as well as from http://www.lahey.org/Studies/ and https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/PRJNA313047). (A) β-Lactamases enumerated according to molecular classes A, B, C, and D, with the total number of enzymes (*all*) equal to 2,771. (B) β-Lactamases enumerated according to major functional groups with their trivial names, AmpC, group 1; ESBLs, group 2be; and carbapenemases, groups 2f and 3.

Šíření rezistentních bakteriálních kmenů

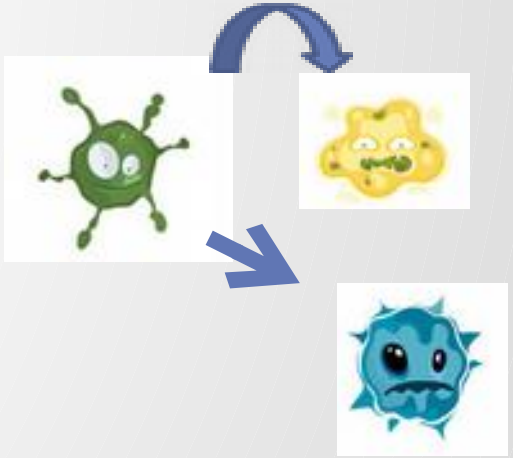
1. Klonální šíření- vertikální přenos genetické informace z mateřské na dceřinou buňku



2. Horizontální šíření- přenos genetické informace mezi klony, druhy, rody…..

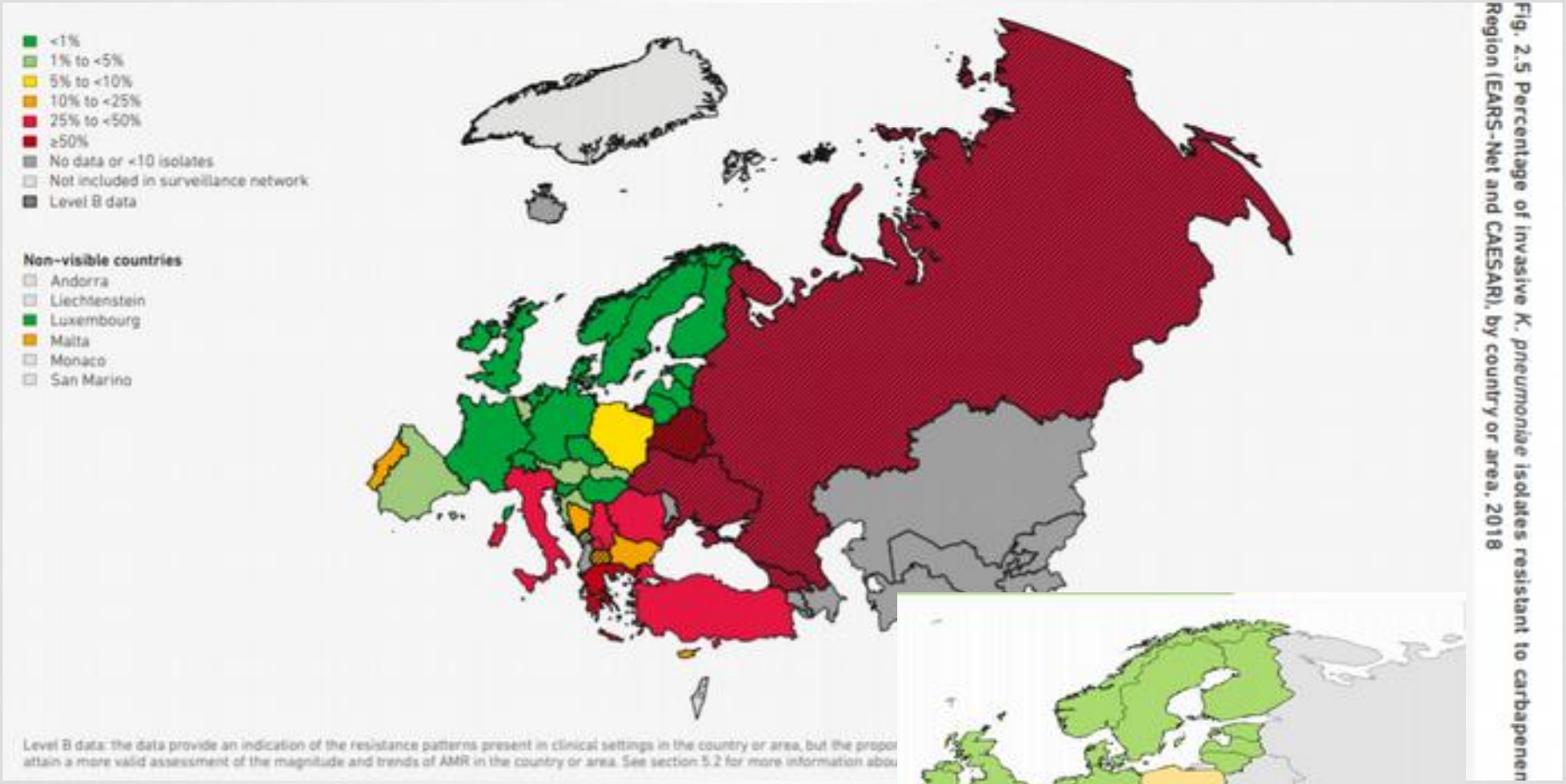
   mobilní genetické elementy

   typický příjemce transferabilních genů- Klebsiella

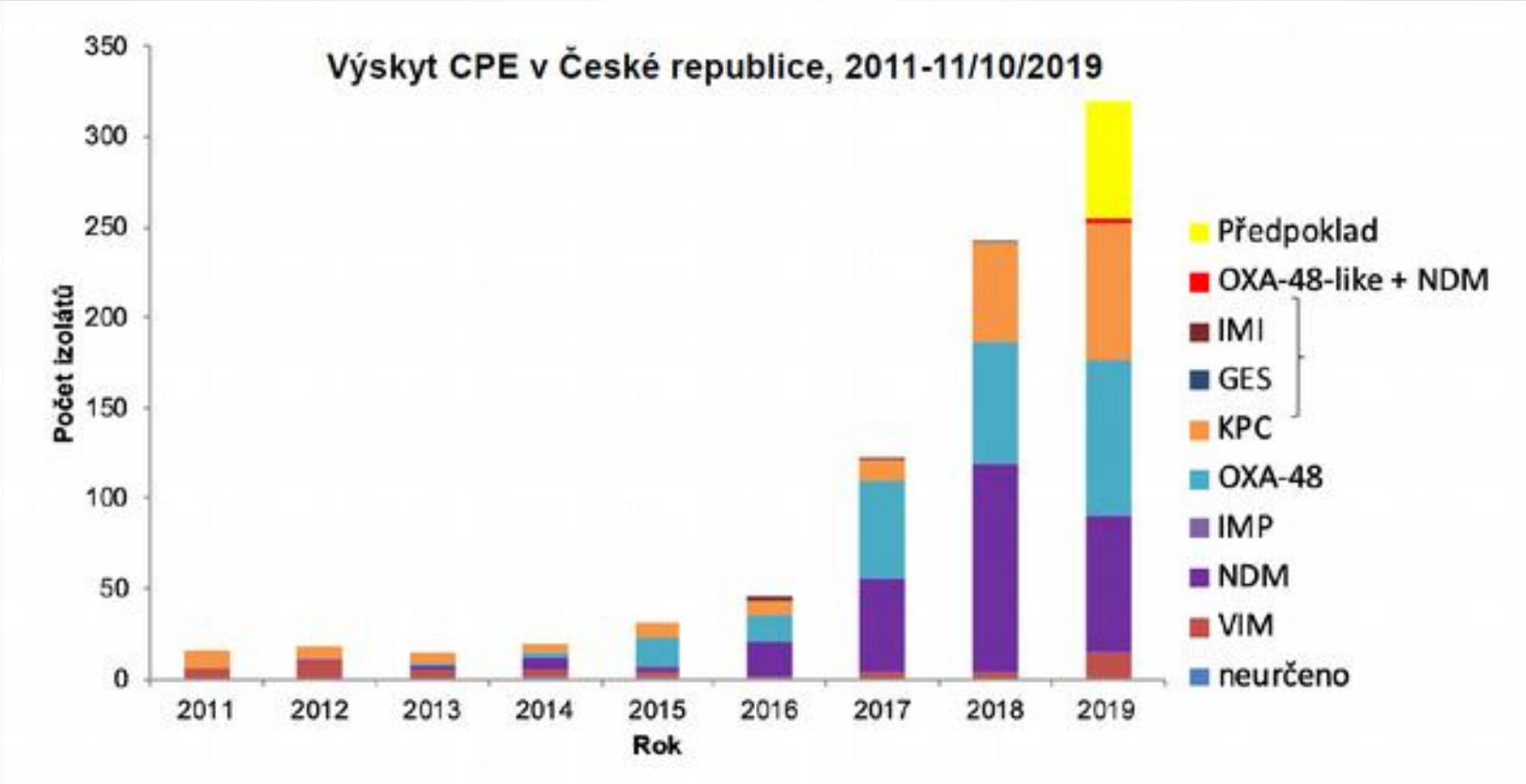


Karbapenem rezistentní enterobakterie

EARS-net + CAESAR



CPE v České republice zastoupení karbapenemáz



Zdroj: Národní referenční laboratoř pro antibiotika, EARS-Net

Rezistentní enterobakterie jako původci NN

- Enterobakterie s produkcí karbapenemáz patří k největším hrozbám (nejen) v intenzivní péči
- Co teď?

Rezistentní enterobakterie- opatření

- Mikrobilogická diagnostika (různé hodnoty MIC karbapenemů pro různé enterobakterie a typy betalaktamáz)

Fattouh et al.

TABLE 1 Meropenem MIC profile of predominant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* isolates[a]

Organism	CP type	Meropenem MIC (μg/ml)								Total
		≤0.12	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	>16	
Klebsiella spp.	All	0	1	1	2	4	13	29	58	91
Enterobacter spp.	All	0	1	0	1	0	1	4	13	20
Escherichia coli	All	3	8	2	4	4	2	3	26	62
Citrobacter spp.	All	0	1	2	0	3	0	0	3	9
Klebsiella spp.	KPC	0	0	0	2	2	8	7	17	36
	NDM	0	0	0	0	0	1	9	29	39
	OXA	0	1	1	0	2	4	4	4	16
Enterobacter spp.	KPC	0	0	0	1	0	0	1	4	6
	NDM	0	0	0	0	0	1	0	8	9
	OXA	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Escherichia coli	KPC	1	3	1	3	3	0	1	2	14
	NDM	0	0	0	0	0	1	0	34	35
	OXA	2	5	1	1	1	1	2	0	13
Citrobacter spp.	KPC	0	1	2	0	2	0	0	1	6
	NDM	0	0	0	0	1	0	0	2	3
	OXA	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] The values shown correspond to the number of carbapenemase-producing isolates (all types or individual types) of select organisms for which the MIC was as indicated; the intensity of the red color corresponds to the number of isolates. Carbapenemase status is based on PCR analysis. CP, carbapenemase.

Rezistentní enterobakterie- opatření

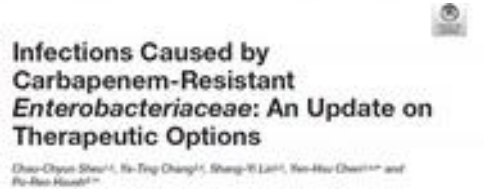
- Screening rizikových pacientů- u repatriací ze ZZ v zahraničí je obecně doporučovaný
- Opatření proti šíření (izolace, úklid a dezinfekce, odpady)
- Adekvátní antibiotická terapie

Rezistentní enterobakterie- terapie

TABLE 2 | Antimicrobial agents used for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections.

Antimicrobial agents	Recommended dose for CRE infections[a]	Comments
Meropenem	2 g every 8 h by prolonged infusion for isolates with MICs of 2–8 mg/L	May not be effective for isolates with MIC > 8 mg/L
Ertapenem	Consider 2 g every 24 h	Used in double-carbapenem therapy
Colistin	Loading dose of 9 MU, followed by 9 MU/day in 2–3 divided doses	
Polymyxin B	Loading dose of 2–2.5 mg/kg, followed by 5 mg/kg/day in 2 divided doses	
Tigecycline	Loading dose of 100 mg, followed by 50 mg every 12 h	Consider loading dose of 200 mg, followed by 100 mg every 12 h for severe infections
Eravacycline	1 mg/kg every 12 h	Approved by FDA in August 2018 for the treatment of cIAI. Activity against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* has been demonstrated *In vitro*. Clinical data in CRE infections are still lacking
Gentamicin Tobramycin	5–7 mg/kg/day	Used in combination therapy. Consider a higher dose of 10–15 mg/kg/day for severe infections without other options. Risk of toxicity may increase. TDM is recommended
Amikacin	15–20 mg/kg/day	Used in combination therapy. Consider a higher dose of 25–30 mg/kg/day for severe infections without other options. Risk of toxicity may increase. TDM is recommended
Plazomicin	15 mg/kg/day	Approved by FDA in June 2018 for the treatment of cUTI including pyelonephritis. Activity against ESBL- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* has been demonstrated *In vitro*. Clinical data in CRE infections are still lacking
Fosfomycin	4 g every 6 h to 8 g every 8 h	Used in combination therapy
Aztreonam	1–2 g every 8 h	MBL producers are susceptible if not ESBL or AmpC producers
Ceftazidime	1–2 g every 8 h	OXA-48 producers are susceptible if not ESBL or AmpC producers
Ceftazidime/avibactam	2.5 g (2 g/0.5 g) every 8 h	KPC and OXA-48 producers are frequently susceptible
Meropenem/vaborbactam	2 g (1 g/1 g) every 8 h	KPC producers are frequently susceptible

cIAI, complicated intraabdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; ESBL, extended-spectrum β-lactamase; KPC, Klebsiella pneumoniae carbapenemase; MBL, metallo-β-lactamase; MIC, minimum inhibitory concentration; OXA, oxacillinase; TDM, therapeutic drug monitoring.
Adapted from Rodriguez-Baño et al. (2018).
[a]*For patients with normal renal function.*


Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: An Update on Therapeutic Options

Rezistentní enterobakterie- nové možnosti terapie

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

	Activity							
	Enterobacteriaceae							
Agent	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)	*P. aeruginosa*	*A. baumannii*	*S. maltophilia*	Indications (Including Expected)	Pathogen-directed Trial (Including Expected)
Ceftazidime-avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No
Ceftolozane-tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No
Meropenem-vaborbactam	Yes	No	No	No[a]	No	No	cUTI/AP	Yes
Imipenem-cilastatin-relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/VABP	Yes
Plazomicin	Yes	Variable[b]	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	Yes
Eravacycline	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	cIAI	No
Fosfomycin	Yes	Yes	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	No

Abbreviations: *A. baumannii*, *Acinetobacter baumannii*; AP, acute pyelonephritis; cIAI, complicated intra-abdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM, New Delhi metallo-β-lactamase; NP, nosocomial pneumonia; OXA, oxacillinase; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*; VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia.

[a]Not active beyond the activity of meropenem alone.

[b]Frequently inactive against strains that produce NDM-type metallo-β-lactamases.

Rezistentní enterobakterie- terapie

Table 5
Most frequent antibiotic regimens for targeted treatment for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [a]

Total $N = 114$	cUTI	Pneumonia	IAI	SSTI	CNSI	Bacteraemia
Monotherapy ($N = 57$, 50%)						
POL	20 (35.1)	18 (31.6)	10 (17.5)	12 (21.2)	7 (12.3)	17 (29.8)
TIG	5 (8.8)	9 (15.8)	20 (35.1)	20 (35.1)	3 (5.3)	8 (14)
AMG	40 (70.2)	6 (10.5)	8 (14)	7 (12.3)	3 (5.3)	14 (24.6)
FOS	19 (33.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0)	3 (5.3)	3 (5.3)
CAZ/AVI	20 (35.1)	16 (28.1)	17 (29.8)	16 (28.1)	5 (8.8)	17 (29.8)
Double combination therapy ($N = 105$, 92.1%)						
POL + TIG	13 (10)	43 (41)	61 (58.1)	40 (38.1)	9 (8.6)	34 (32.4)
POL + CARB	53 (50.5)	63 (60)	52 (49.5)	35 (33.3)	52 (49.5)	67 (63.9)
TIG + CARB	6 (5.7)	24 (22.9)	40 (38.1)	26 (24.8)	9 (8.6)	21 (20)
TIG + AMG	9 (8.6)	12 (11.4)	32 (30.5)	26 (24.8)	3 (2.9)	18 (17.1)
AMG + FOS	34 (32.4)	8 (7.6)	8 (7.6)	8 (7.6)	7 (6.7)	18 (17.1)
Triple combination therapy ($N = 72$, 63.2%)						
POL + TIG + CARB	12 (16.7)	39 (54.2)	36 (50)	22 (30.6)	21 (29.2)	40 (55.6)
POL + TIG + AMG	9 (12.5)	17 (23.6)	17 (23.6)	6 (8.3)	6 (8.3)	21 (29.2)
POL + TIG + FOS	4 (5.6)	14 (19.4)	8 (11.1)	6 (8.3)	8 (11.1)	13 (18.1)
POL + AMG + FOS	17 (23.6)	7 (9.7)	4 (5.6)	2 (2.8)	4 (5.6)	15 (20.8)
Double CARB + POL	8 (11.1)	11 (15.3)	7 (9.7)	5 (6.9)	12 (16.7)	13 (18.1)

Abbreviations: cUTI, complicated urinary tract infection; IAI, intra-abdominal infection; SSTI, skin and soft-tissue infection; CNSI, central nervous system infection; POL, polymyxin; TIG, tigecycline; AMG, aminoglycoside; FOS, fosfomycin; CAZ/AVI, ceftazidime/avibactam; CARB, carbapenem.

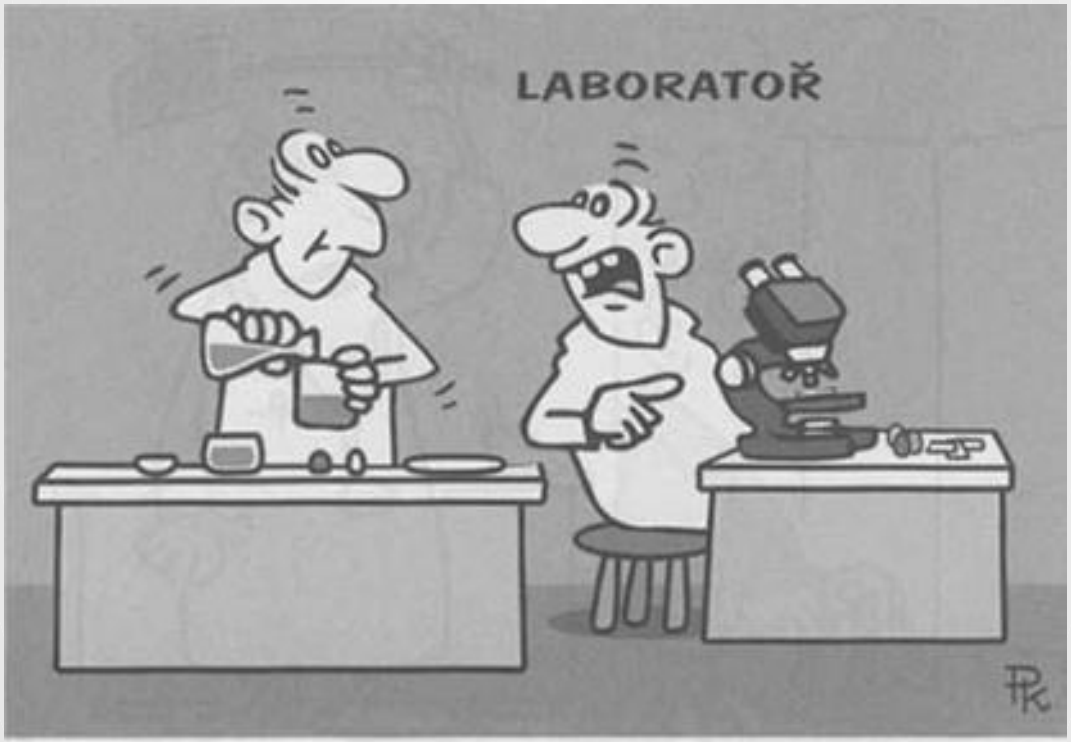
[a] Respondents could choose more than one treatment regimen. Detailed data on all antibiotic regimens are presented in the Supplementary material (Table S4).

Rezistentní enterobakterie- proč si dát pozor

- Nedostatek vhodných antibiotik
- Zvyšují významně náklady na terapii (antibiotika, délka hospitalizace, bariérová opatření…)
- Mohou zcela zničit výsledky dlouhodobého medicínského úsilí na velmi vysoké úrovni
- Mohou přetrvávat jako kolonizace GIT- dekolonizace velmi obtížná (nevstřebatelná antibiotika, FBT)

- Děláme opravdu všechno, co lze???

Děkuji za pozornost



„Když na ty vzorky dáváte krycí sklíčka, tak na to netlačte.
Zase tady má jedna bakterie rozmačkanej ksichtíček!“