

**Zmiany w epidemiologii pałeczek  
*Klebsiella pneumoniae* wytwarzających  
KPC oraz ich wrażliwość na  
ceftazydym/awibaktam**

Anna Baraniak

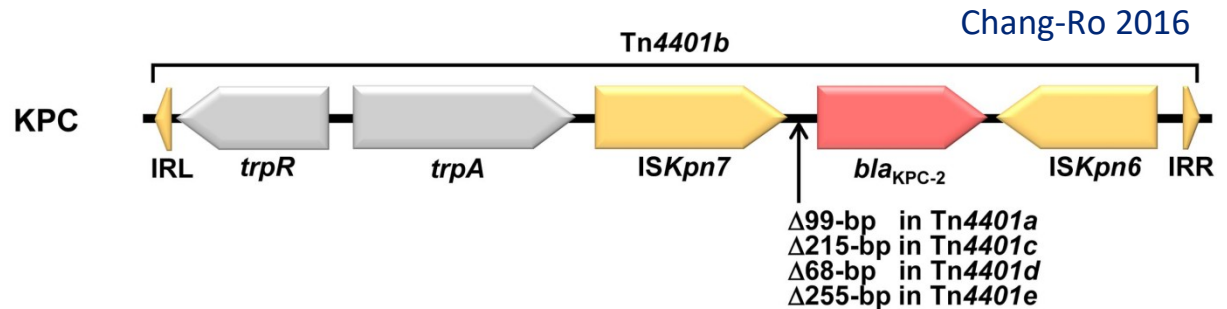
Zakład Mikrobiologii Molekularnej, Narodowy Instytut Leków

# Karbapenemazy KPC

- 1996 r. – USA – I izolacja *K. pneumoniae* KPC („*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase”)
- najczęściej identyfikowane u *K. pneumoniae*
- KPC hydrolizują **wszystkie** istotne  **$\beta$ -laktamy** (penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy)
- poziomy oporności szczepów KPC na  $\beta$ -laktamy silnie się wahają (MIC karbapenemów: 0.5 - >64 $\mu$ g/ml)
- słabo hamowane przez inhibitory  $\beta$ -laktamowe
- hamowane przez kwas boronowy (diagnostyka)
- hamowane przez awibaktam; **CAZ/awibaktam** (pojawia się oporność)
- współtowarzyszenie innych mechanizmów podnoszących poziom oporności

# Karbapenemazy KPC

- > 20 wariantów KPC; głównie **KPC-2** i **KPC-3**
- geny  $bla_{KPC}$  leżą w transpozonach **Tn4401** (różne warianty)

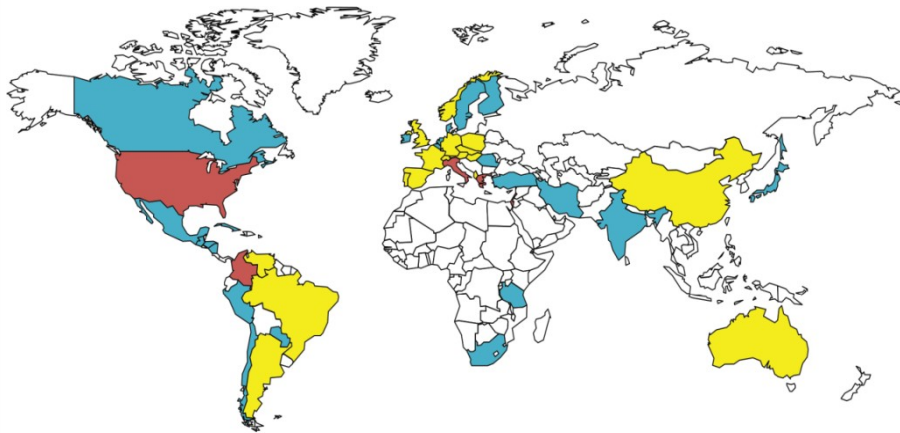


- i wraz z nimi na plazmidach:
  - często specyficzne dla *K. pneumoniae*
  - różne typy replikonów: **IncF** (**IncFII<sub>K1</sub>**, **IncFII<sub>K2</sub>**, IncFIA ), **IncN**, IncL/M, ColE1, **IncR**, **IncX3** ...
  - różny, niekiedy niski potencjał koniugacyjny
- zwykle wraz z innymi genami oporności

# Rozprzestrzenianie się KPC

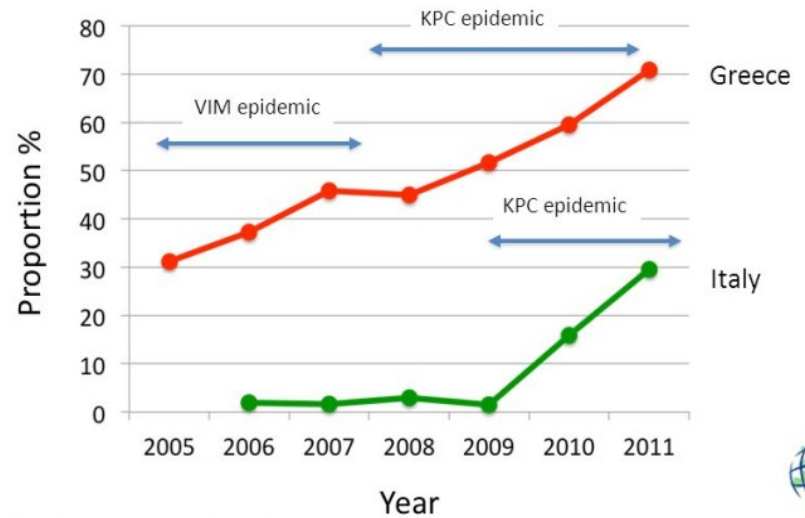
(A) KPC producers

- Unknown
- Sporadic spread
- Outbreaks reported
- Endemicity



Bonomo et al. 2018

## Carbapenem-R *Klebsiella pneumoniae*



Vatopoulos *et al* – Eurosurveillance 2008  
Giakkoupi *et al* – JAC 2011



EARS-NET database



# Epidemiologia

## ➤ rozprzestrzenianie klonalne *K. pneumoniae* KPC:

- Izrael-USA-Grecja – „szczep hiperepidemiczny”

### • **CG258: ST258/512**

- dominuje: USA (70%), Grecja (85%)
- Polska

### • **CG258: spokrewnione klony**

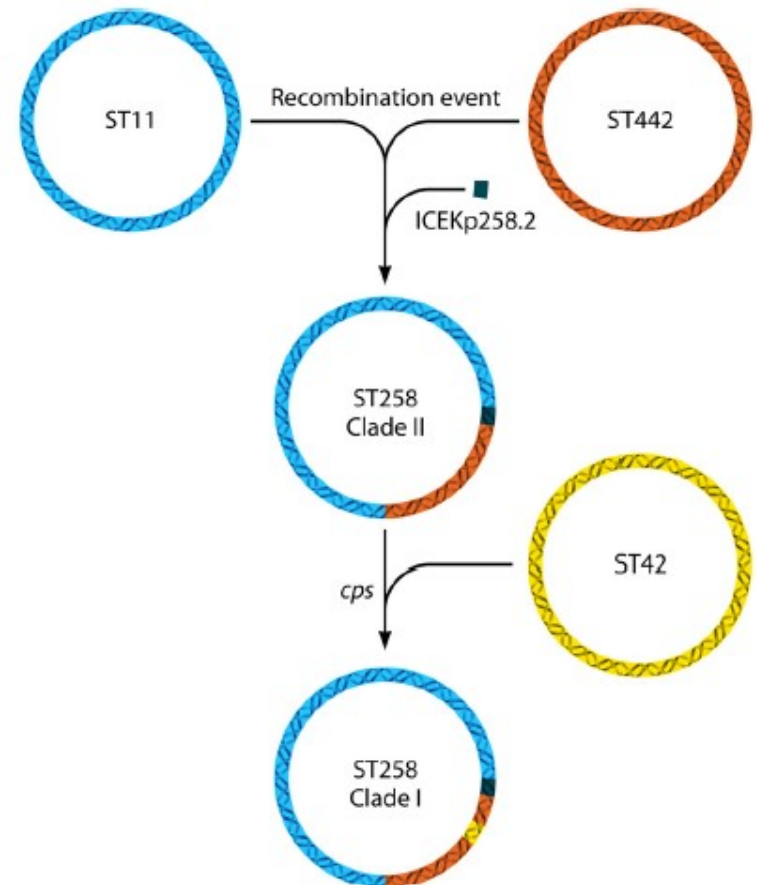
- **ST11**: Chiny
- **ST340**: Brazylia, Grecja
- **ST437**: Brazylia, Meksyk, Chile, Kolumbia

### • 2 klady:

- klad I (KPC-2)
- klad II (KPC-3)

## ➤ rozprzestrzenianie horyzontalne:

- inne klony *K. pneumoniae*
- różne gatunki bakterii



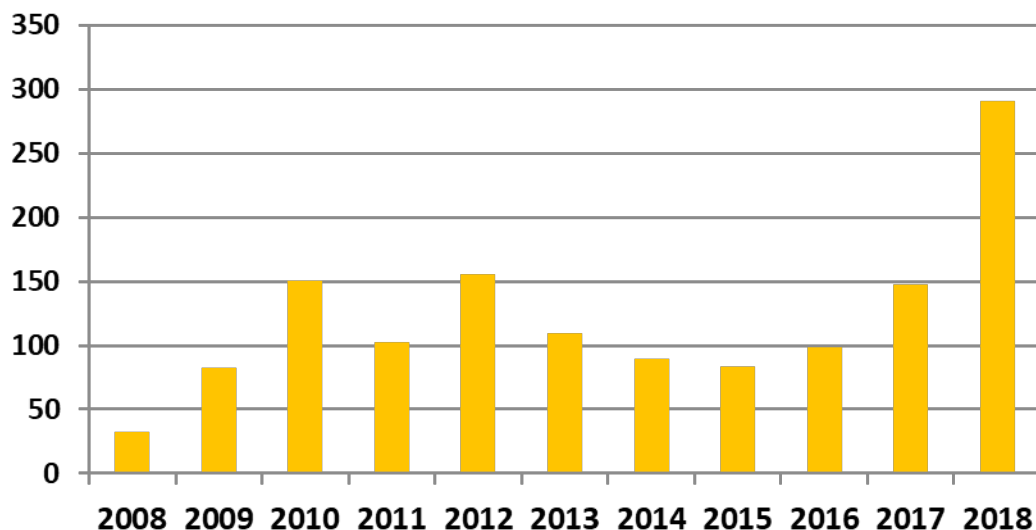
# KPC w Polsce

## KPC w Polsce:

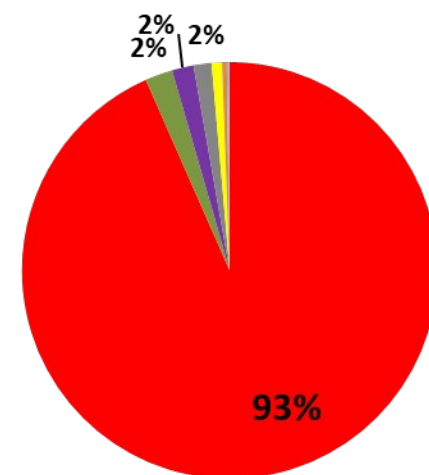
- I przypadek: maj 2008r., Warszawa, pacjent bez historii podróży
- problem nr 1 do końca 2012: epidemie regionalne w 5 województwach
- rozproszone przypadki w innych; kilka importów (USA, Włochy, Grecja, Ukraina)
- spadek – stabilizacja 2013-2016
- **ponowny wzrost od 2017**

### KPC - nowe przypadki

rok	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Σ
KPC	32	82	151	103	156	110	89	83	99	148	291	1344



- *K. pneumoniae*
- *E. coli*
- *E. cloacae*
- *C. freundii*
- *K. oxytoca*
- *S. marcescens*
- *C. braaki*
- *K. aerogenes*



# KPC w Polsce, 2008-2012

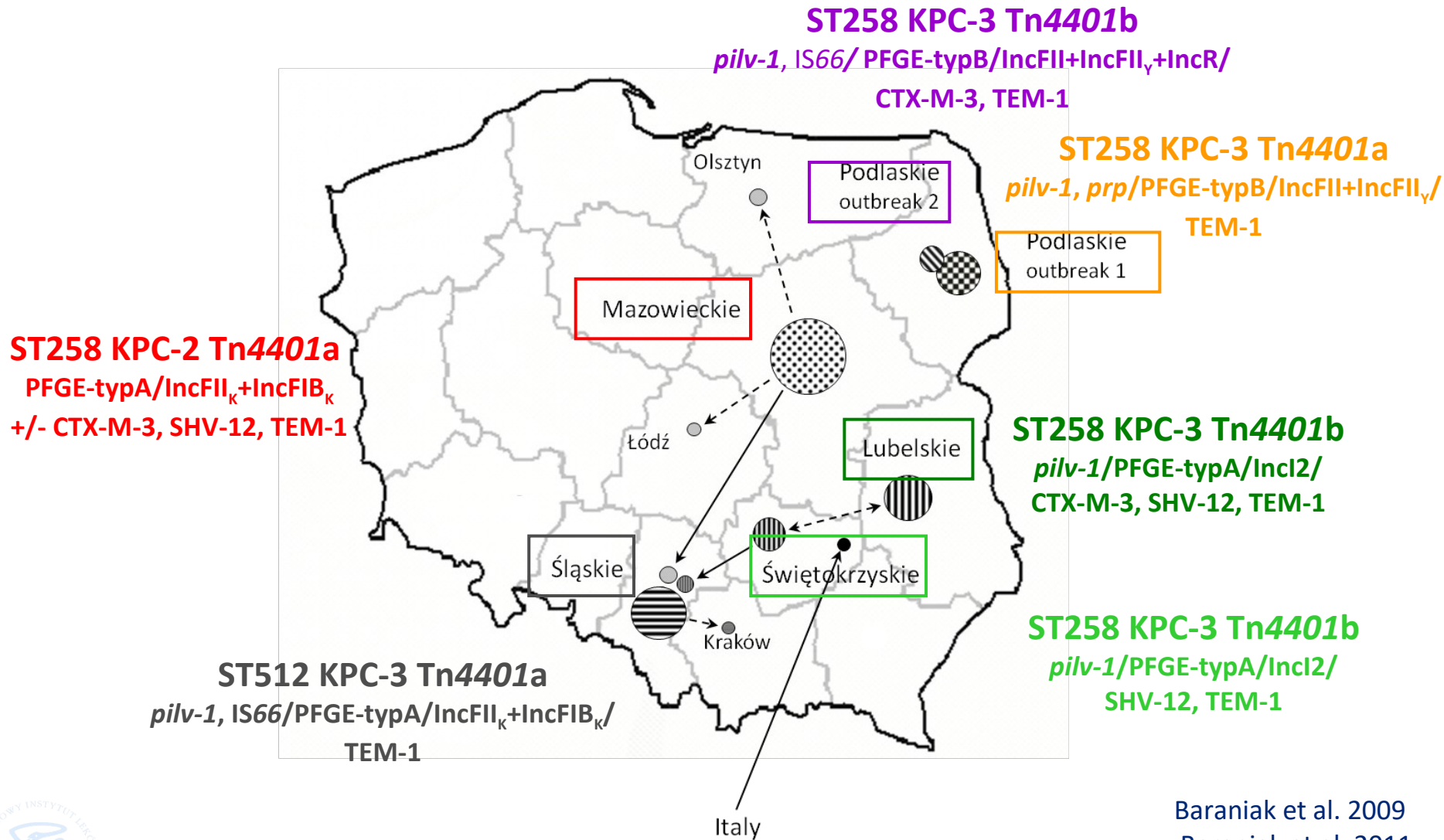
## ➤ Analiza molekularna:

- I przypadek, 2008 (n=4)
- wczesny etap rozprzestrzeniania, 2008-09 (n=119)
- epidemie regionalne, wszystkie niewarszawskie i wybrane warszawskie przypadki, 2010-12 (n=182)

## ➤ Schemat identyfikacji izolatów *K. pneumoniae* należących do CG258:

- identyfikacja izolatów *K. pneumoniae* należących do CG258 (PCR: *pilv-1*, IS66, *prp*, *cps-1/-2*)
- analiza polimorfizmu genów  $bla_{KPC}$  ( $bla_{KPC-2}$ ;  $bla_{KPC-3-like}$ ) przy użyciu *RsaI*
- analiza polimorfizmu transpozonu Tn4401, w którym zlokalizowane są geny  $bla_{KPC}$
- identyfikacja składu innych, wybranych  $\beta$ -laktamaz nabytych

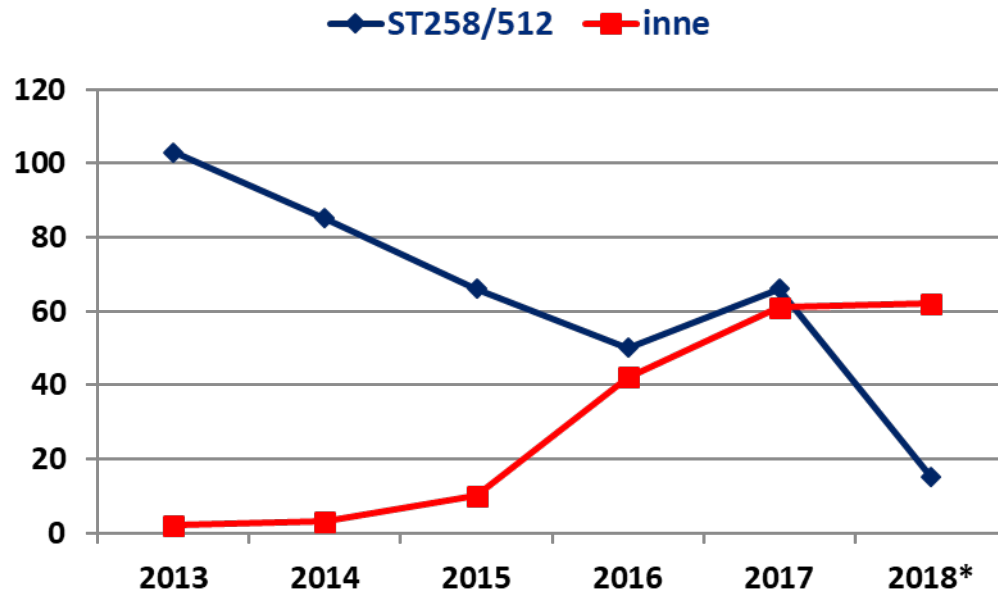
# KPC w Polsce, 2008-2012



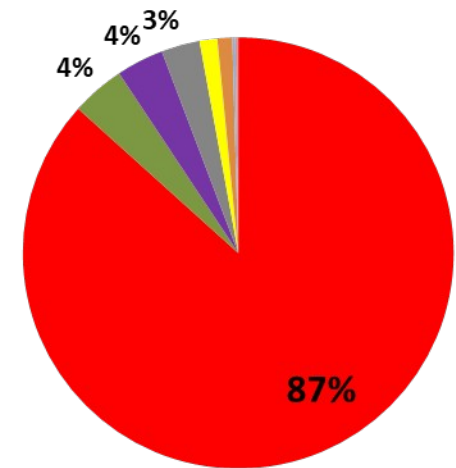
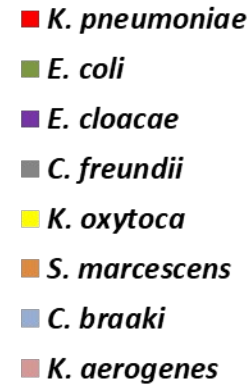
Baraniak et al. 2009  
Baraniak et al. 2011  
Baraniak et al. 2017



# KPC w Polsce, 2013-2018



2017-2018



- epidemie mieszane: nowe klony *K. pneumoniae* (np. *K. pneumoniae* ST11 w Krakowie)
- wzrost różnorodności gatunkowej

# Awibaktam

- nowy, nie- $\beta$ -laktamowy inhibitor  $\beta$ -laktamaz: ESBL, KPC, AmpC, OXA-48
- przywraca aktywność CAZ
- **CAZ/awibaktam (CAZ/AV)** jest zatwierdzony przez FDA i EMA do leczenia: cIAI, cUTI, HAP/VAP i infekcji wywołanych przez Gram-ujemne beztlenowe bakterie u dorosłych pacjentów z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi (tylko EMA)
- **CAZ/AV  $\leq 8$  mg/L** - wrażliwość
- KPC-3 wykazuje wyższą aktywność hydrolityczną względem CAZ niż KPC-2

# Ceftazydym/awibaktam

- wyniki programu INFORM 2012-2015 (International Network For Optimal Resistance Monitoring) - wrażliwość na CAZ/AV: 99,4% (wszystkie *Enterobacterales* niewrażliwe na meropenem); 98,5% (wszystkie *Enterobacterales* nie-MBL)
- wrażliwość na CAZ/AV szczepów wytwarzających karbapenemazy:
  - ✓ KPC: 99,6% - Grecja
  - ✓ OXA-48: 100% - Grecja
  - ✓ KPC: 98,7% - USA
- mechanizmy oporności w szczepach wytwarzających KPC:
  - ✓ wypompowywanie (pompy typu efflux)
  - ✓ zmiany w przepuszczalności osłon komórkowych
  - ✓ mutacje w genach  $bla_{KPC}$
  - ✓ dodatkowe karbapenemazy (np. MBL)

# Ceftazydym/awibaktam

- przebadano 448 izolatów KPC z lat 2013-2018 (woj.: podlaskie, łódzkie, małopolskie, lubelskie, mazowieckie, warmińsko-mazurskie, podkarpackie i śląskie):
  - ✓ 94,6% - wrażliwych
  - ✓ **5,4% - opornych**
    - wartości MIC CAZ/AV: 12 - 256
- wśród 24 szczepów opornych, 22 pochodziły z województwa łódzkiego (47%), 1 z małopolskiego i 1 z wielkopolskiego (szczep KPC VIM)

# Pytanie 1

## Karbapenemazy KPC:

1. podobnie jak ESBL są dobrze hamowane przez inhibitory  $\beta$ -laktamowe
2. w Polsce to przede wszystkim KPC-2
3. są identyfikowane w szczepach *K. pneumoniae* CG258
4. występują w różnych klonach *K. pneumoniae*

# Pytanie 2

## Zaznacz zdania prawdziwe:

1. za rozprzestrzenianie się KPC w Polsce w większości przypadków odpowiedzialny jest klon *K. pneumoniae* ST258/512
2. za rozprzestrzenianie się KPC w Polsce w latach 2008-2012 w większości przypadków odpowiedzialny był klon *K. pneumoniae* ST258/512
3. za rozprzestrzenianie się KPC na Mazowszu w większości przypadków odpowiedzialny jest klon *K. pneumoniae* ST258/512
4. za rozprzestrzenianie się KPC w Polsce odpowiedzialne są różne klony *K. pneumoniae*

# Pytanie 3

## CAZ/AV:

1. hamuje aktywność CAZ, tzn. jest w tym połączeniu jego inhibitorem
2. działa na wszystkie szczepy *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy KPC
3. hamuje działanie  $\beta$ -laktamaz ESBL i AmpC
4. w Polsce występują szczepy *Enterobacterales* KPC odporne na CAZ/AV