



TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS

Onko kaikki toivo mennyttä: karbapeneemeille resistentit Gram-negatiiviset bakteerit

Jari Jalava, FT

THL/Mikrobilääkeresistenssiyksikkö, Turku

Sidonnaisuudet

- Luentopalkkio: Pfizer Oy, vuonna 2010



Moniresistenssi

- Hankala määrittää käytännössä
 - MDR: resistentti vähintään 3 antibioottiryhmälle
 - XDR: herkkä ainoastaan 2 eri antibioottiryhmälle
- Vaikeuttaa hoitoja
 - Oikean hoidon aloitus viivästyy
 - Pidentyneet hoitoajat ja lisääntyneet kustannukset
 - Lisääntynyt kuolleisuus
- **Karbapenemaaseja tuottavat bakteerikannat**
 - Merkki moniresistenssistä (usein XDR)
 - Resistenttejä karbapeneemeille



Menestyksekkäät moniresistentit bakteerikloonit

- Bakteeriklooni: samaa alkuperää olevat bakteerikannat
 - Ominaisuuksiltaan ”riittävän” samanlaisia isolaatteja
 - Määritellään nykyään yleensä molekyylibiologisilla menetelmillä
- Useita erilaisia menetelmiä klonaalisuuden määrittämiseen
 - Tiettyihin bakteerisolulle tärkeisiin geeneihin perustuvat menetelmä
 - Multilokussekvensointi (**MLST**)
 - Esim. ST 258
- **Highly important resistant clones (HIRC)**

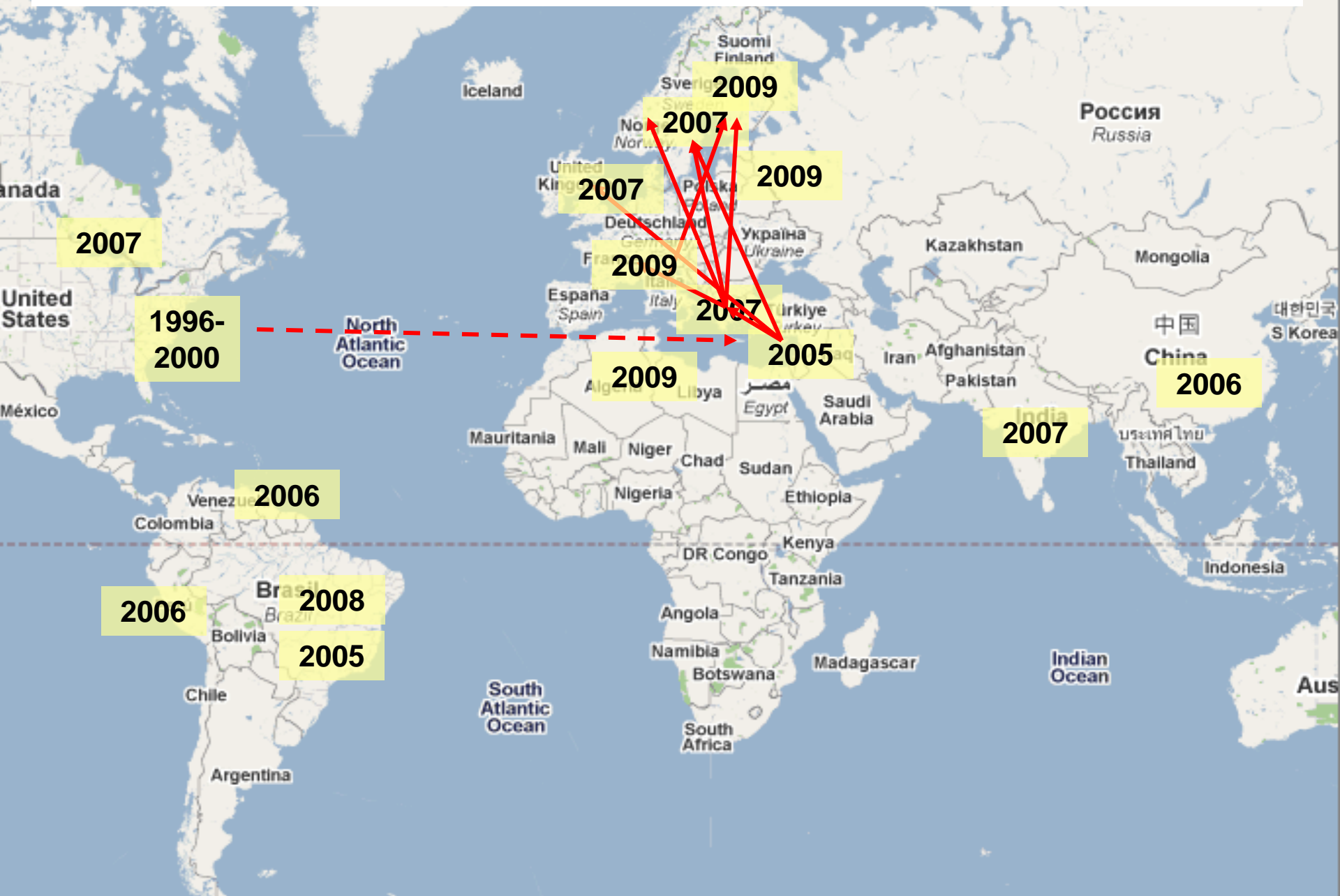


Moniresistenttien bakteerikantojen yleistyminen

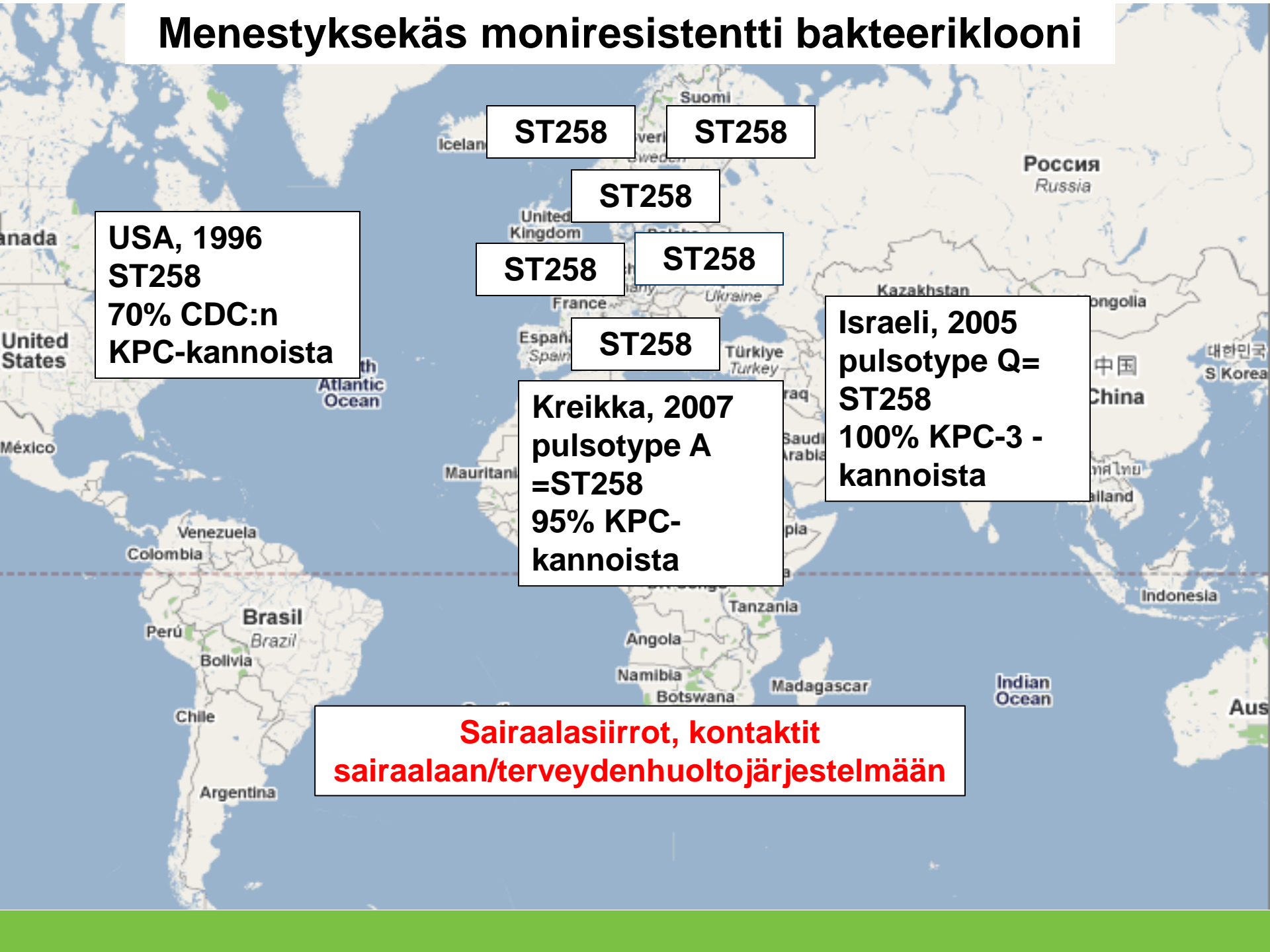
- Kaksi päämekanismia
 1. MDR-kloonien leviäminen (→HIRC)
 2. Resistenssitekijöiden leviäminen
 1. Plasmidien leviäminen bakteerikantojen välillä
 2. Resistenssielementtien leviäminen plasmidien välillä
- Yleensä resistenssin yleistyminen on yhdistelmä em. mekanismeja.
 - Toinen mekanismeista voi kuitenkin olla hallitseva piirre.



MDR-kloonien leviäminen, *K. pneumoniae* + KPC



Menestyksekkäs moniresistentti bakteeriklooni



**Sairaalasiirrot, kontaktit
sairaalaan/terveydenhuoltojärjestelmään**

Resistenssielementtien tehokas leviäminen

- New Delhi Metallo- β -lactamase, NDM
- NDM löytyy plasmideista, joista osa on hyvin tehokkaita leviämään
 - IncA/C, IncF, IncL/M, IncM
- Esiintyy useissa eri bakteerilajeissa
- Mukana myös muita resistenssitekijöitä
 - 14 eri resistenssitekijää, esim. erilaista 9 β -laktamaasia
 - Usein kyseessä XDR-kanta



NDM:n esiintyminen

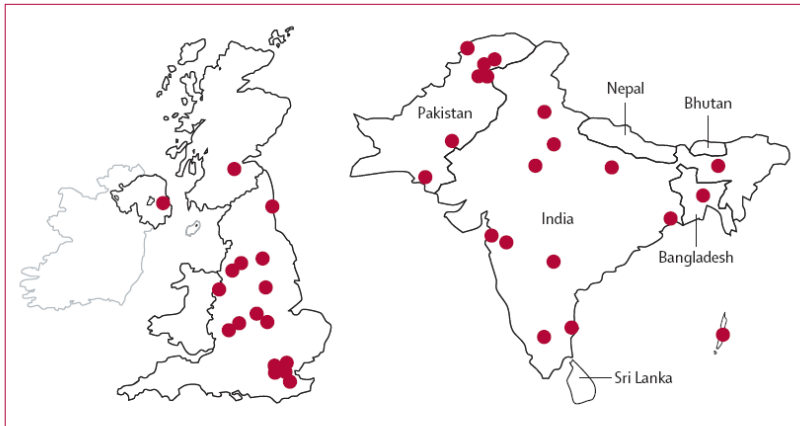
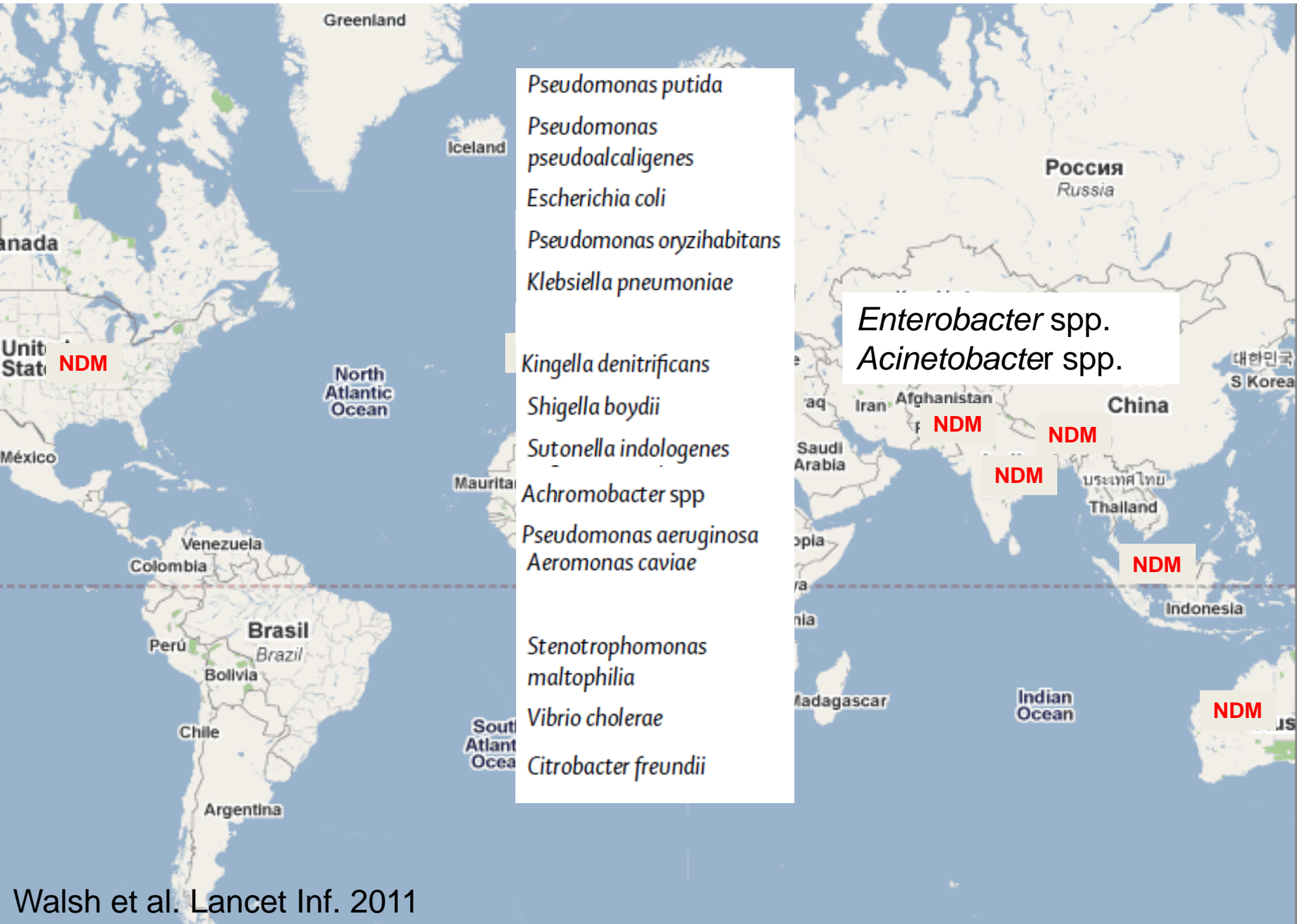


Figure 5: Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, Indian, Pakistan, and the UK

- Löydettiin 2008
- Ensimmäiset kannat eristetty 2006
- Intia, Pakistan, Bangladesh, Iso-Britannia

Kumarasamy K et al. 2010





Onko kaikki toivo mennyttä?

- Karbapenemaaseja tuottavia moniresistenttejä (XDR) gramnegatiivisia bakteerikantoja esiintyy kaikkialla.
 - USA, Etelä-Amerikka, Väli-Amerikka, Aasia, Välimeren alue
 - Endeemisenä:
 - Kreikka, Italia, Intian niemimaa
 - Mahdollisesti USA, Israel, Puola, Kiina
- Miksi tilanne on muuttunut niin nopeasti?



Mitä antibiooteille resistenttien bakteerien yleistymiseen vaatii?

- Antibiooteille resistenttien bakteerikantojen syntyminen vaatii aina antibioottien käytön aiheuttaman valintapaineen.
 - Luo uusia bakteerikanta/resistenssigeeni - yhdistelmiä
- Resistenttien kantojen leviäminen vaatii ”hygienian pettämistä”
 - Mahdollistaa em. yhdistelmien leviämisen
 - Kolonisoituminen, siirtyminen
 - Potilaat, turistit, (elintarvikkeet)



Antibioottien käyttö on muuttunut ja muuttuu tulevaisuudessa

- 1980-luvulla löydettiin ensimmäiset ESBL-geenit
 - Intia: vähäinen antibioottien käyttö
- 2000-luku
 - Intia tuottaa noin 30% maailman antibiooteista
 - Vapaasti saatavilla
 - Jäämiä paljon jätevedessä
 - Elintason liittyvät ongelmat → laaja antibioottien käyttö ja huono infrastruktuuri





Figure 1: Map of NDM-1-positive samples from New Delhi centre and surrounding areas

- NDM:ää löydetään ympäristönäytteitä ja myös juomavedestä
- Rawalpindi, Pakistan: 27% sairaalapotilaista ja 14% sairaalaan tulevista potilaista kolonisoitunut NDM:ää tuottavilla bakteereilla
- Arvio: 100 miljoonaa intialaista on kolonisoitunut NDM:ää tuottavilla bakteereilla.



Lisääntynyt matkustus

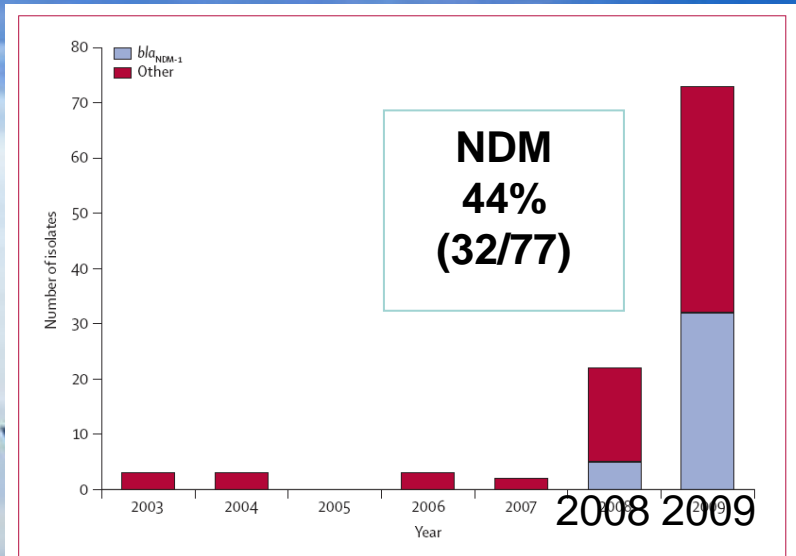


Figure 1: Numbers of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae referred from UK laboratories to the UK Health Protection Agency's national reference laboratory from 2003 to 2009. The predominant gene is *bla_{NDM-1}*, which was first identified in 2008. The other group includes diverse producers of KPC, OXA-48, IMP, and VIM enzymes.

UK ja NDM-tapaukset:

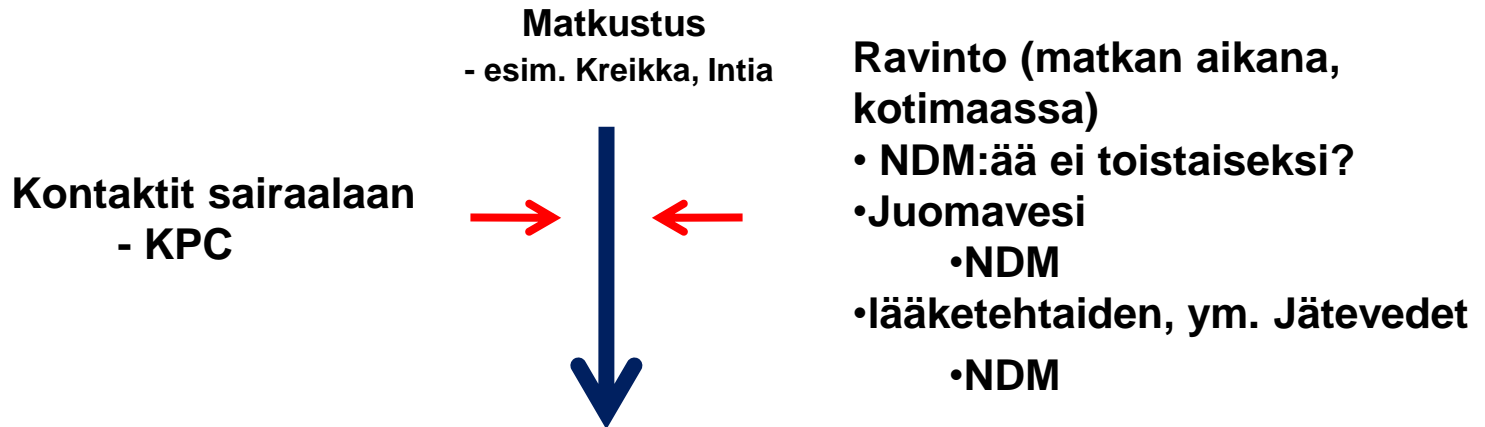
- 29 potilasta
- 17 kontakti Intiaan tai Pakistaniin (1 vuosi)
- 14 saanut sairaalahoitoa
- Vrt. muut

Sairaalajärjestelmän
ulkopuolella

Suomi ja NDM-tapaukset:

- 3 potilasta
- 2 kontakti Intiaan

Ihmisen mikrobisto



Ihmisen mikrobisto kolonisoituu KPC/NDM:ää tuottavalla bakteerikannalla

Antibioottien käyttö
rikastaa resistenttejä
kantoja.

Plasmidit

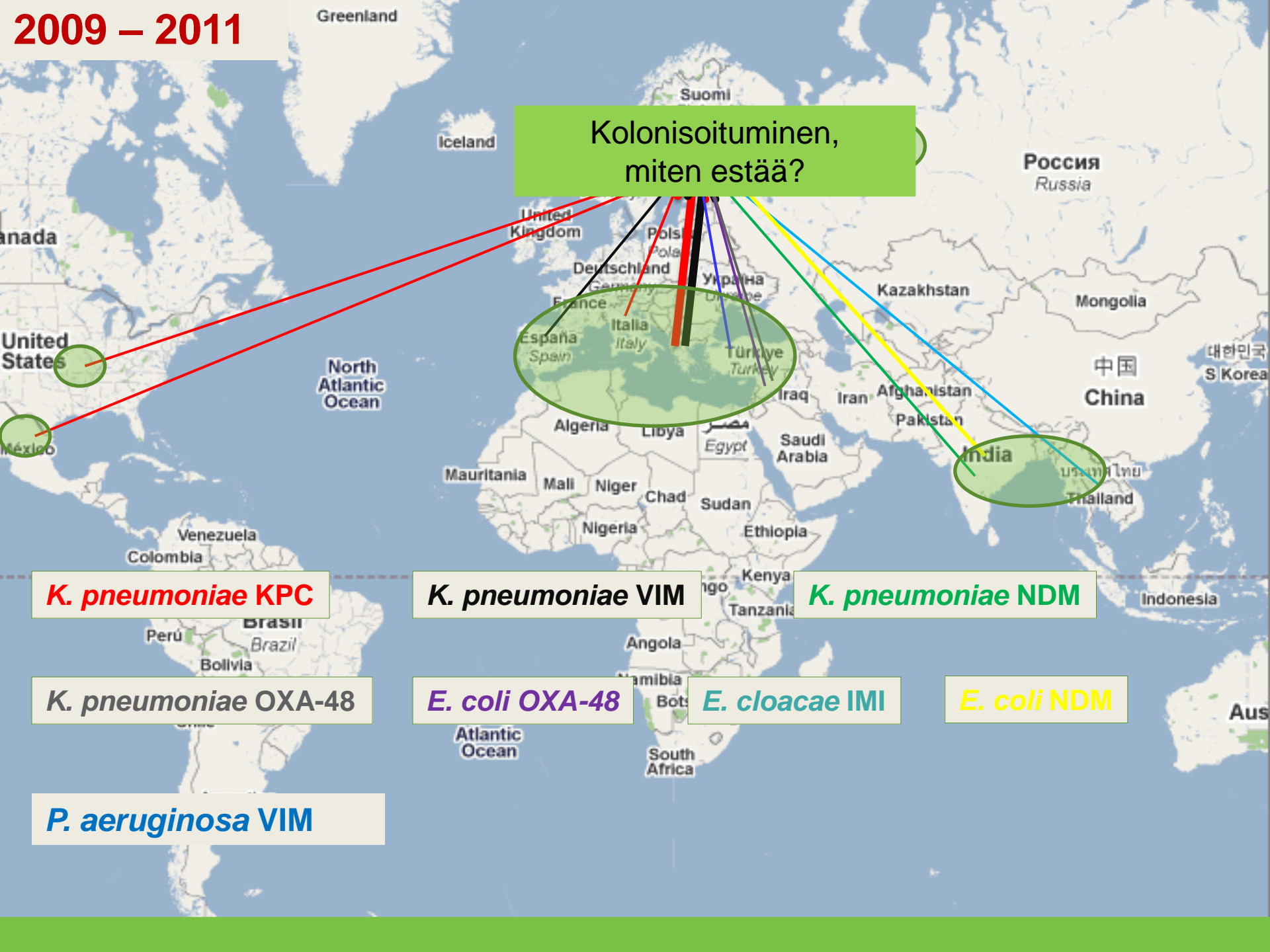
Patogeeniset kannat
Hankkivat NDM:n ja muut
resistenssitekijät

Infektio jota on vaikea hoitaa



2009 – 2011

Kolonisoituminen,
miten estää?



K. pneumoniae KPC

K. pneumoniae VIM

K. pneumoniae NDM

K. pneumoniae OXA-48

E. coli OXA-48

E. cloacae IMI

E. coli NDM

P. aeruginosa VIM

Torjunta

- Sairaalasiirrot ja kontaktit sairaaloihin ulkomailla
 - Seulonnat, toteaminen
- Paikallisen leviämisen estäminen
 - Infektioiden torjunta
 - Antibioottien oikea käyttö
 - Kosketuseristys



Yhteenveto

- **Valintapaine:** antibioottien lisääntynyt käyttö
 - Laaja tuotanto, vapaa saatavuus
 - Sairaalat (ESBL-ongelma)
 - (Eläintuotanto)
- **Leviäminen:** lisääntynyt matkailu
 - Turismi, kolonisoituminen
 - Sairaalasirrot, kontaktit sairaalajärjestelmään
 - (Elintarvikkeet)
- **Uudet antibiootit**
 - Eivät ratkaisen laajoja antibioottien käyttöön liittyviä ongelmia
 - Kehittyvien maiden ongelmat
 - (Eläintuotanto)



Kiitokset

- Antti Hakanen
- Juha Kirveskari
- Ørjan Samuelson

