

Wojna w Ukrainie – ryzyko nowej fali epidemii AMR

Marek Gniadkowski
Narodowy Instytut Leków
Warszawa

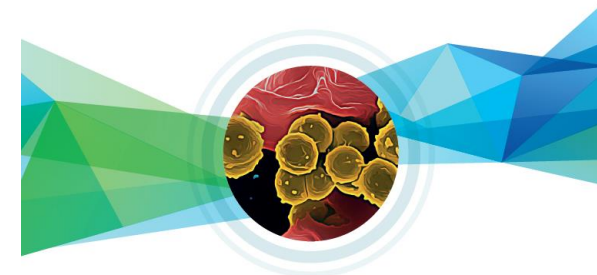
AMR w Ukrainie przed 2022r.

- Problem wybitnie zaniedbany, brak dostępnych danych o AMR przez lata
- Sieć CAESAR WHO European Region:
 - od 2014r. kraje Azji środkowej i Europy spoza EU i EFTA
 - obecnie 21 państw
 - raporty od 2022r. (dane z 2. letnim opóźnieniem), publikowane wraz z EARS-Net
 - fragmentaryczne dane z Ukrainy od 2017r.
 - reprezentatywność nieco wzrosła w 2021r.



Annual number of reporting laboratories,^a number of reported isolates and percentage^b of isolates reported from patients in ICUs, Ukraine, 2017–2021

Bacterial species	2017			2018			2019			2020			2021		
	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)
<i>E. coli</i>	3	11	NA	4	18	NA	6	39	31	7	46	15	19	77	64
<i>K. pneumoniae</i>	4	30	50	4	38	50	6	75	58	10	102	NA	24	229	69
<i>P. aeruginosa</i>	2	9	NA	3	10	NA	5	16	NA	6	28	50 ^c	15	59	62
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	32	32	4	29	48 ^c	7	44	65	9	52	56	20	135	76
<i>S. aureus</i>	4	20	20 ^c	4	22	41 ^c	7	68	40	11	91	10	26	198	37
<i>S. pneumoniae</i>	2	6	NA	1	1	NA	3	8	NA	2	9	NA	7	14	NA
<i>E. faecalis</i>	4	31	23	4	29	21 ^c	7	46	33	10	54	30	18	109	65
<i>E. faecium</i>	2	12	NA	2	8	NA	4	12	NA	7	23	NA	13	59	76



Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2023
2021 data

AMR w Ukrainie przed 2022r.

- Dane EARS-Net – WHO Europe, Ukraina, 2020-2021:

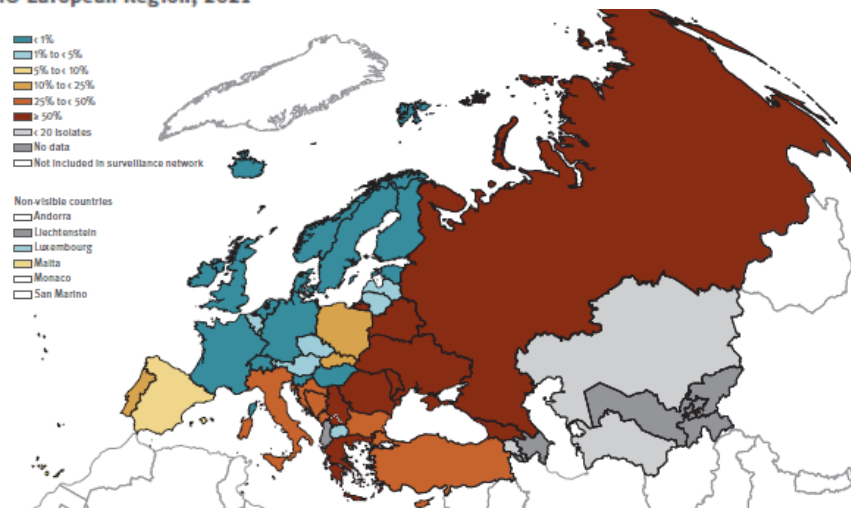
gatunek	antybiotyki	2020	2021
<i>Escherichia coli</i>	cefalosporyny 3. generacji	53,3%	57,1%
	karbapenemy	4,4%	10,4%
	fluorochinolony	41,9%	43,4%
	MDR	17,5%	12,3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	piperacylina-tazobaktam	54,2%	75,5%
	ceftazydym	59,3%	81,4%
	karbapenemy	70,4%	78,0%
	fluorochinolony	57,7%	81,4%
	MDR	54,5%	81,1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	18,6%	30,1%

AMR w Ukrainie przed 2022r.

- Dane EARS-Net – WHO Europe, Ukraina, 2020-2021:

gatunek	antybiotyki	2020	2021
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cefalosporyny 3. generacji	84,4%	89,9%
	karbapenemy	53,0%	64,4%
	fluorochinolony	79,2%	83,7%
	MDR	58,2%	75,3%

Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (Imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



AMR w Ukrainie przed 2022r.

- Badanie wieloośrodkowe: 17 szpitali (Kijów, Odessa, Winnica), 2019-21:

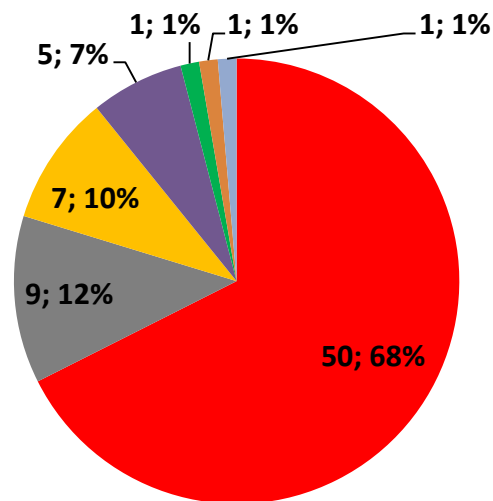
gatunek	antybiotyki	2019-2021
<i>Escherichia coli</i>	cefalosporyny 3. generacji	46,2%
	karbapenemy	14,9%
	fluorochinolony	43,2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cefalosporyny 3. generacji	77,5%
	karbapenemy	53,6%
	fluorochinolony	77,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazydym	47,5%
	karbapenemy	67,9%
	fluorochinolony	61,6%
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	41,2%
<i>Enterococcus faecium</i>	wankomycyna	11,8%

Wojna w Ukrainie a AMR

- **Pełnoskalowa wojna od 24.02.2022r. – cios w system ochrony zdrowia:**
 - wyjściowo niedomagający, z konsekwencjami pandemii COVID-19
 - „rutynowo” chorzy oraz **wielka liczba rannych cywili i żołnierzy**
 - wyjątkowo skomplikowane rany mechaniczne i oparzeniowe
 - **ratowanie życia: profilaktyka zakażeń i diagnostyka mikrobiologiczna na dalszym planie, zwłaszcza w obszarze działań wojennych**
 - zniszczenia szpitali, zaburzone łańcuchy dostaw zabezpieczenia medycznego
 - **masowe, często chaotyczne przemieszczenia pacjentów, eszelony**
 - **słabość procedur kontroli zakażeń w szpitalach przyjmujących**
 - **intensywne, empiryczne stosowanie antybiotyków szerokospektralnych**
- **Ewakuacje pacjentów z Ukrainy do innych krajów w Europie**

Wojna w Ukrainie a AMR

- KORLD, 03.2022-02.2023r. – CPE pochodzenia ukraińskiego w Polsce:
 - 74 szczepy unikatowe od 64 pacjentów
 - 35 szpitali i 3 przychodnie w 26 miastach w całej Polsce
 - 53 izolaty (71,6%) z zakażeń
 - 23 izolaty (31,1%) z ran
 - 54 mężczyzn (84,4%); co najmniej 18 żołnierzy
 - średnia wieku 31,5 l.; 17 dzieci (26,6%) 2 tyg. – 17 l.
 - 25 udokumentowanych hospitalizacji w Ukrainie
 - **jedynie dla części szczepów informacja o czasie wyhodowania (do/po 72h)**



Rozkład gatunkowy

- *K. pneumoniae*
- *P. stuartii*
- *E. coli*
- *E. hormaechei*
- *C. portucalensis*
- *C. telavivensis*
- *P. mirabilis*

- 10 pacjentów z 2-4 CPE
- 3 pacjentów z CPE oraz:
 - *P. aeruginosa* NDM lub
 - *P. aeruginosa* VIM lub
 - *E. faecium* VanA

Wojna w Ukrainie a AMR

Experience of multi-drug-resistant bacterial screening of Ukrainian refugee paediatric cancer patients arriving in England

M. Maund
J. Gray*

Journal of Hospital Infection 133 (2023) 107–108

RAPID COMMUNICATION

Multidrug-resistant organisms in patients from Ukraine in the Netherlands, March to August 2022

Romy D Zwittink^{1,*}, Cornelia CH Wielders^{2,*}, Daan W Notermans¹, Nellanne J Verkaik², Annelot F Schoffelen¹, Sandra Witteveen¹, Varisha A Ganesh¹, Angela de Haan¹, Jeroen Bos¹, Jacinta Bakker¹, Caroline Schneeberger-van der Linden¹, Ed J Kulper^{1,**}, Sabine C de Greeff^{1,**}, Antoni PA Hendrickx^{1,**}, on behalf of the Dutch CPE and MRSA Surveillance Study Groups³

www.eurosurveillance.org published on 15 Dec 2022

RAPID COMMUNICATION

Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022

Mirco Sandfort^{1,*}, Jörg B Hans^{2,*}, Martin A Fischer^{3,*}, Felix Reichert¹, Martina Cremanns², Jessica Eisfeld², Yvonne Pfelfer³, Annika Heck¹, Tim Eckmanns¹, Guido Werner³, Sören Gatermann², Sebastian Haller^{1,**}, Niels Pfennigwerth^{2,**}

www.eurosurveillance.org published on 15 Dec 2022

Six Extensively Drug-Resistant Bacteria in an Injured Soldier, Ukraine

Patrick T. Mc Gann, Francois Lebreton, Brendan T. Jones, Henry D. Dao, Melissa J. Martin, Messiah J. Nelson, Ting Luo, Andrew C. Wyatt, Jason R. Smedberg, Joanna M. Kettlewell, Brain M. Cohee, Joshua S. Hawley-Molloy, Jason W. Bennett

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 29, No. 8, August 2023

Detection of cefiderocol and aztreonam/avibactam resistance in epidemic *Escherichia coli* ST-361 carrying *bla*_{NDM-5} and *bla*_{KPC-3} from foreign fighters evacuated from Ukraine

Melissa J. Martin,¹ Ting L. Luo,¹ Valentyn Kovalchuk,² Viacheslav Kondratiuk,² Henry D. Dao,^{1,4} Iryna Kovalenko,² Brandon J. Plaza,⁴ Joanna M. Kettlewell,⁴ Cole P. Anderson,⁴ Jason R. Smedberg,⁴ Ana C. Ong,¹ Yoon I. Kwak,¹ Joshua S. Hawley-Molloy,⁵ Jason W. Bennett,¹ Patrick T. McGann,¹ Francois Lebreton¹

November 2024 Volume 68 Issue 11



Antimicrobial Agents and Chemotherapy

First detection in Spain of NDM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* in two patients transferred from Ukraine to a university hospital

Marta Hernández-García^{a,b}, Margarita Cabello^a, Manuel Ponce-Alonso^{a,b}, Pedro M. Herrador-Gómez^{a,c}, Francesca Gioia^d, Javier Cobo^{b,d}, Rafael Cantón^{a,b,*}, Patricia Ruiz-Garbajosa^{a,b}

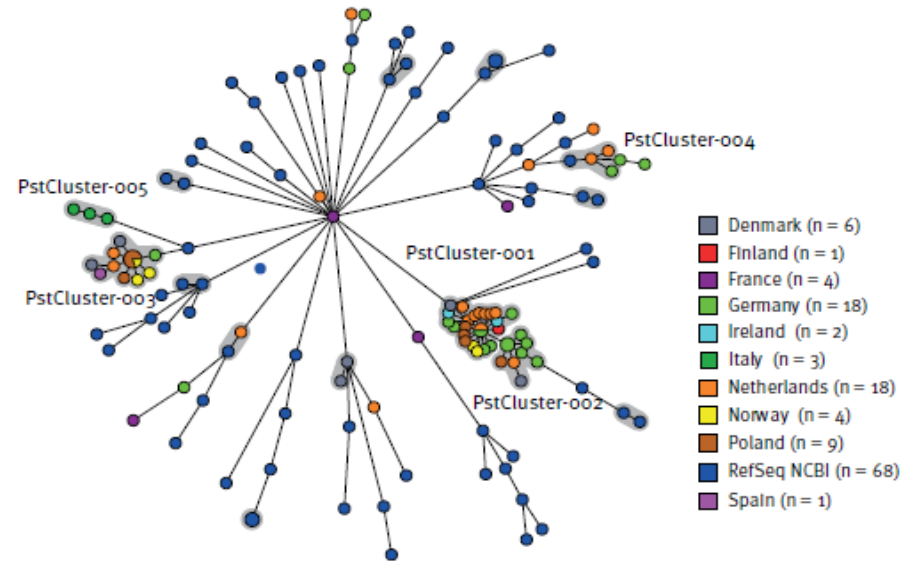
Journal of Global Antimicrobial Resistance 36 (2024) 105–111

Wojna w Ukrainie a AMR

• Początek 2023r., EpiPulse ECDC:

- Holandia (RIVM) informuje o rosnącej liczbie *P. stuartii* NDM, gł. z Ukrainy i pyta inne kraje
- 66 szczepów z 10 krajów
- 5 klastrów z NDM-1 lub NDM-5
 - gł. klastry 001-003 (2 genotypy)
 - 83,7% klastrów 001-003 z Ukrainy
- mało danych epidemiologicznych:
 - 60% mężczyzn
 - w Polsce głównie ciężko ranni żołnierze
- fenotypy XDR:
 - opcje: FDC, ATM-AVI (!!!)

A. MST based on sequences of *P. stuartii* Isolates from Europe and from the NCBI RefSeq collection



RESEARCH

Dissemination of extensively drug-resistant NDM-producing *Providencia stuartii* in Europe linked to patients transferred from Ukraine, March 2022 to March 2023

Sandra Witteveen¹, Jörg B Hans^{2,3}, Radosław Izdebski⁴, Henrik Hasman⁵, Ørjan Samuelsen^{6,7}, Laurent Dortet⁸, Yvonne Pfeifer⁹, Niall Delappe¹⁰, Jesús Oteo-Iglesias¹¹, Dorota Żabicka¹², Martin Cormican¹⁰, Mirco Sandfort³, Felix Reichert³, Anna K Pöntinen^{6,13}, Martin A Fischer⁷, Nellanne Verkaik¹⁴, Maria Pérez-Vazquez¹⁵, Niels Pfennigwerth², Anette M Hammerum⁵, Søren Hallstrøm⁵, Marta Biedrzycka⁴, Kati Räisänen¹⁵, Cornelia CH Wielders¹, Paweł Urbanowicz⁴, Angela de Haan¹, Karin Westmo¹⁶, Fabian Landman¹, Han GJ van der Heide¹, Simon Lansu¹, Romy D Zwittink¹, Daan W Notermans¹, Aneta Guzek⁷, Viacheslav Kondratyuk¹⁸, Aldyn Salmanov¹⁹, Sebastian Haller³, Marius Linkevicius²⁰, Sören Gatermann², Anke Kohlenberg²⁰, Marek Gniadkowski⁴, Guido Werner⁷, Antoni PA Hendrickx¹

Wojna w Ukrainie a AMR

- **65 szczepów CPE, 03.2022-02.2023, 36 ośrodków, 25 miast w Polsce:**

- **WGS i analiza bioinformatyczna genomów:**

- taksonomia molekularna / genomiczna
- MLST (7 genów)
- analiza klonalna SNP w obrębie próbki (wybrane klony *K. pneumoniae* i *E. coli*)
- analiza filogenetyczna w kontekście baz danych (wybrane klony *K. pneumoniae* i *E. coli*)
- geny karbapenemaz i ich otoczenie
- rezystomy
- serotypy (wybrane klony *K. pneumoniae* i *E. coli*)
- wirulomy (wybrane klony *K. pneumoniae* i *E. coli*)
- replikony plazmidów i analiza strukturalna wybranych plazmidów

Biedrzycka i wsp.; wysłane do redakcji

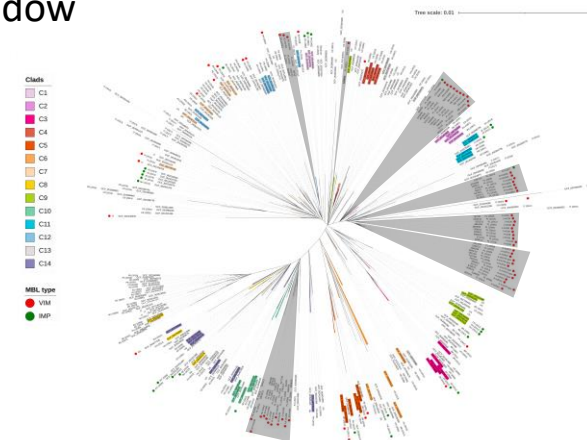
- **analiza lekowrażliwości**



MiSeq – Illumina Inc.



MinION - Oxford Nanopore Technologies



Urbanowicz i wsp. JAC 2021

Wojna w Ukrainie a AMR

- *K. pneumoniae*, n=50:

- 15 ST, w tym:

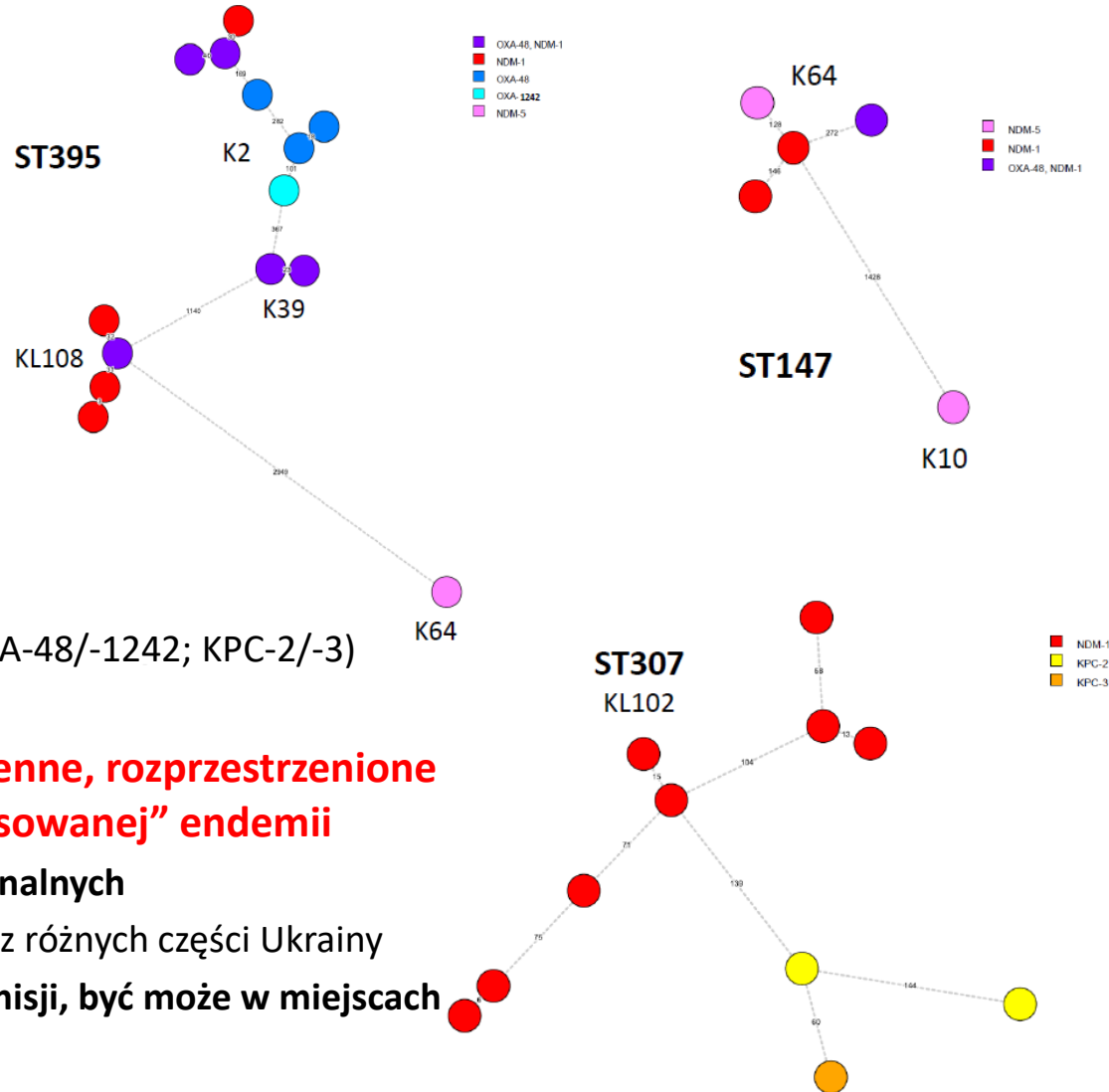
- ST395 (n=14; 28,0%)
- ST307 (n=11; 22,0%)
- ST11 (n=6; 12,0%)
- ST147 (n=5; 7,6%)
- ST23 (n=3; 6,0%)

- każdy ST (klon) zróżnicowany:

- serotypy K
- karbapenemazy (NDM-1/-5; OXA-48/-1242; KPC-2/-3)
- SNP

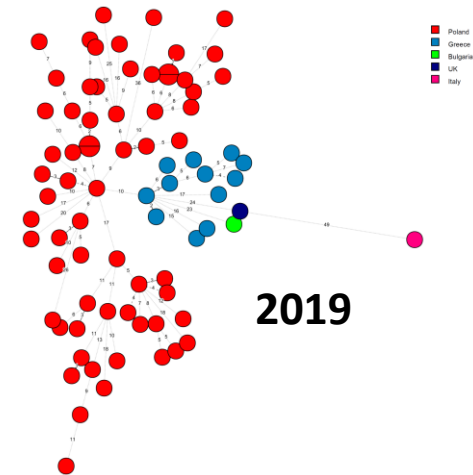
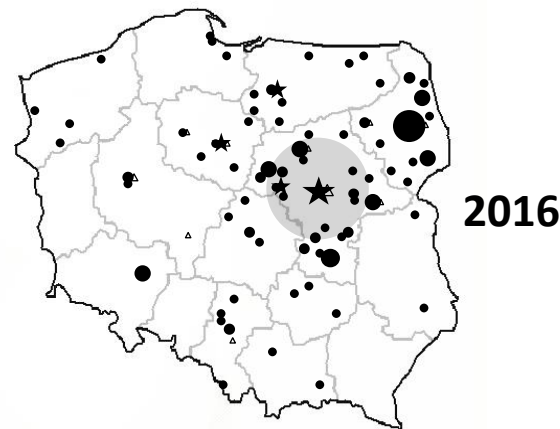
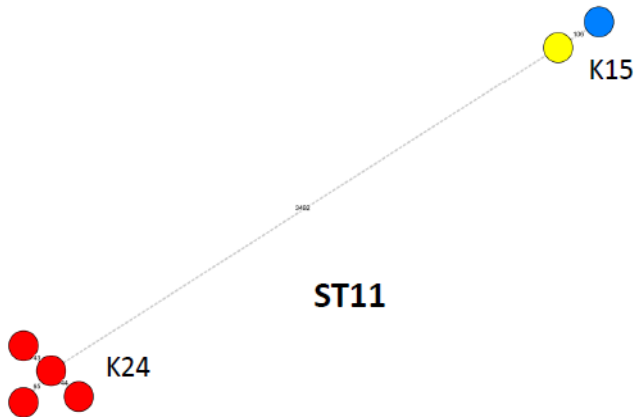
- **brak obrazu epidemii – heterogenne, rozprzestrzenione populacje, typowe dla „zaawansowanej” endemii**

- ślady ewolucji – epidemii regionalnych
- zróżnicowana grupa pacjentów z różnych części Ukrainy
- kilka możliwych zdarzeń transmisji, być może w miejscach przejściowej koncentracji



Wojna w Ukrainie a AMR

- ***K. pneumoniae* ST11:**
 - 6 szczepów, w tym:
 - 4 dość spokrewnione, izolowane po 72h od przyjęcia pacjentów do odległych szpitali
 - **pokrewne endemicznemu genotypowi ST11 NDM-1 w Polsce**
 - obecnemu w Grecji, Bułgarii, Czechach, Słowacji (?)
 - ***K. pneumoniae* ST11 NDM-1 u ukraińskiego pacjenta z Euromajdanu w 2014r. w Czechach**
 - **niezależne nabycie genotypu rozprzestrzenionego też w Ukrainie**
 - **i/lub w polskich szpitalach**

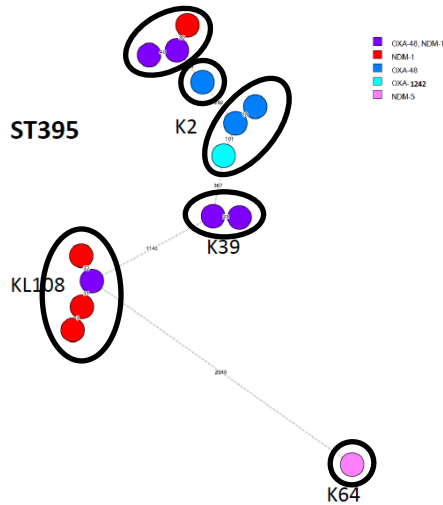


Hrabak i wsp. New Microbe and New Infect 2015

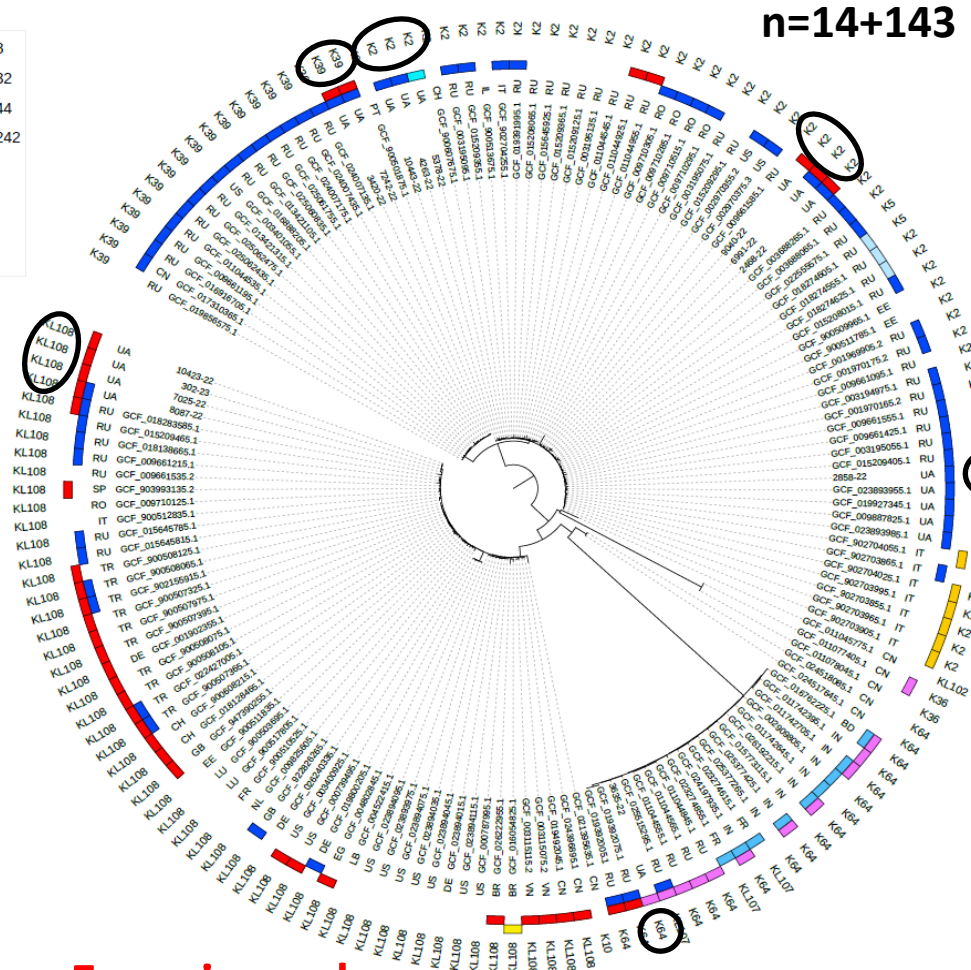
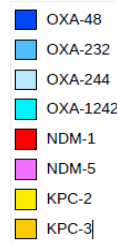
Baraniak i wsp. 2019

Izdebski i wsp. JAC 2020

Wojna w Ukrainie a AMR



Tree scale: 0.1



• *K. pneumoniae* ST395:

- 4 klady, zgodne z serotypami K
- 6 gałęzi, w każdej szczepie z Rosji

• ST307, ST147, ST23 tak samo

• szczepy z Ukrainy w Niemczech i Holandii

- podobne struktury populacji
- ewidentne pokrewieństwo szczepów

• specyficzna populacja *K. pneumoniae* w Europie wsch.

- liczne genotypy epidemiczne

Biedrzycka i wsp.; wysłane do redakcji; van Almsick i wsp. Infection 2023;
Schultze i wsp. Euro Surveill 2022; Sandfort i wsp. Euro Surveill 2022;
Zwittink i wsp. Euro Surveill 2022

Wojna w Ukrainie a AMR

- Czynniki zjadliwości *K. pneumoniae*, związane z fenotypem hvKp:
 - aerobaktyna (luc); n=23 (46,0%)
 - regulatory syntezy otoczki (RmpA, RmpA2); n=23 (46,0%)
 - luc+RmpA/A2; n=20 (40,0%)
 - wskaźnik zjadliwości (Kleborate virulence score) 3 lub 4; n=23 (46,0%)
- ST307; n=8/11
- ST395 K2; n=6/14
- ST23 K57; n=3/3
- faktyczny status stopnia zjadliwości nieznany
 - w Szwecji zwiększona zjadliwość ukraińskich ST395 luc+RmpA+PEG-344 CST-R
- ***K. pneumoniae* z Ukrainy (Europy wsch.?) często z czynnikami hvKp**

Bacteria and Bacterial Diseases

Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from Ukrainian war victims are hypervirulent

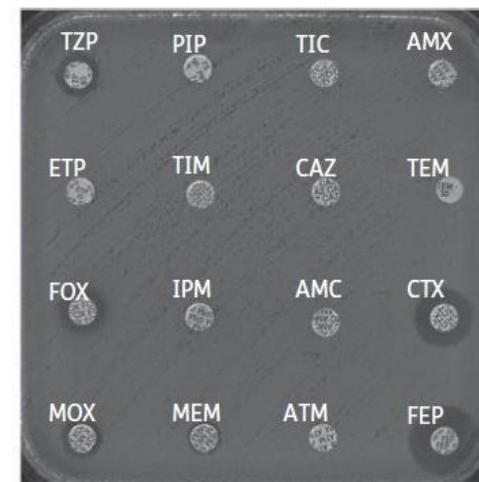
Oskar Ljungquist ^{a,1}, Michal Magda ^{b,1}, Christian G. Giske ^{c,d}, Chaitanya Tellapragada ^d, Oleksandr Nazarchuk ^{e,f}, Dmytro Dmytriiev ^{e,g}, Oskar Thofte ^h, Valdemar Öhnström ^h, Erika Matuschek ⁱ, Anna M. Blom ^b, Kristian Riesbeck ^{h,j,*,2}

Journal of Infection 89 (2024) 106312

Biedrzycka i wsp.; wysłane do redakcji
Russo i Marr CMR 2019
Lam i wsp. Nature Com 2021
Biedrzycka i wsp. JAC 2022

Wojna w Ukrainie a AMR

- **Nabyte geny AMR wszystkich CPE:**
 - 2-22; ≥ 10 : n=46 (70,7%)
- *K. pn.* ST395, ST307, ST147, ST23; średnio 14,6-16,7
 - ST307 NDM-1 i ST395 K39 NDM-1+OXA-48; 19-22
- β -laktamazy: karbapenemazy, ESBL iin.
- AME (n=63; 97,0%) i metylazy 16SrRNA (n=33; 50,8%)
- *aac(6')-Ib-cr*, *qnrB*, *qnrD*, *qnrS*, *oqxA/B* (n=53; 81,5%)
- **fenotyp MDR/XDR: n=63 (97,0%)**
 - NDM: n=40 (61,5%) – brak aktywności nowych połączeń z inhibitorami (poza ATM-AVI)
 - FDC-R: n=10 (MIC=4-8mg/L; *K. pneumoniae* ST395, ST23; *E. coli* ST46; *E. hormaechei* ST231)
 - CST-R: n=10 (MIC₄->16mg/L; *K. pneumoniae* ST395, ST307, ST147, ST23, ST45, ST5859)
- ***K. pneumoniae* z Ukrainy z mocno „zaawansowaną” wieloopornością**



Poirel i wsp. JAC 2012

Wojna w Ukrainie a AMR

- **Plazmidy z genami karbapenemaz:**

- 13 plazmidów przeanalizowanych

- NDM-1:

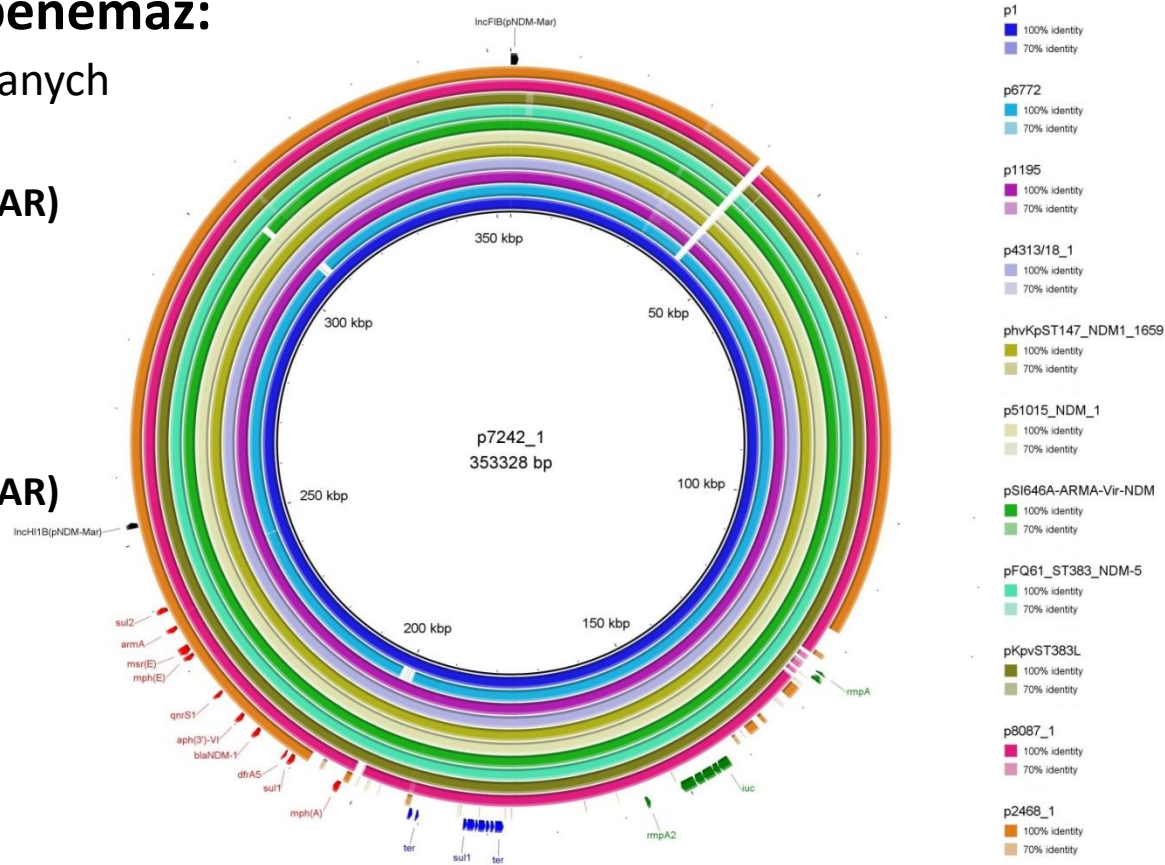
- **IncFIB+IncHI1B (pNDM-MAR)**
- IncFII (pKPX-1)
- IncR

- OXA-48:

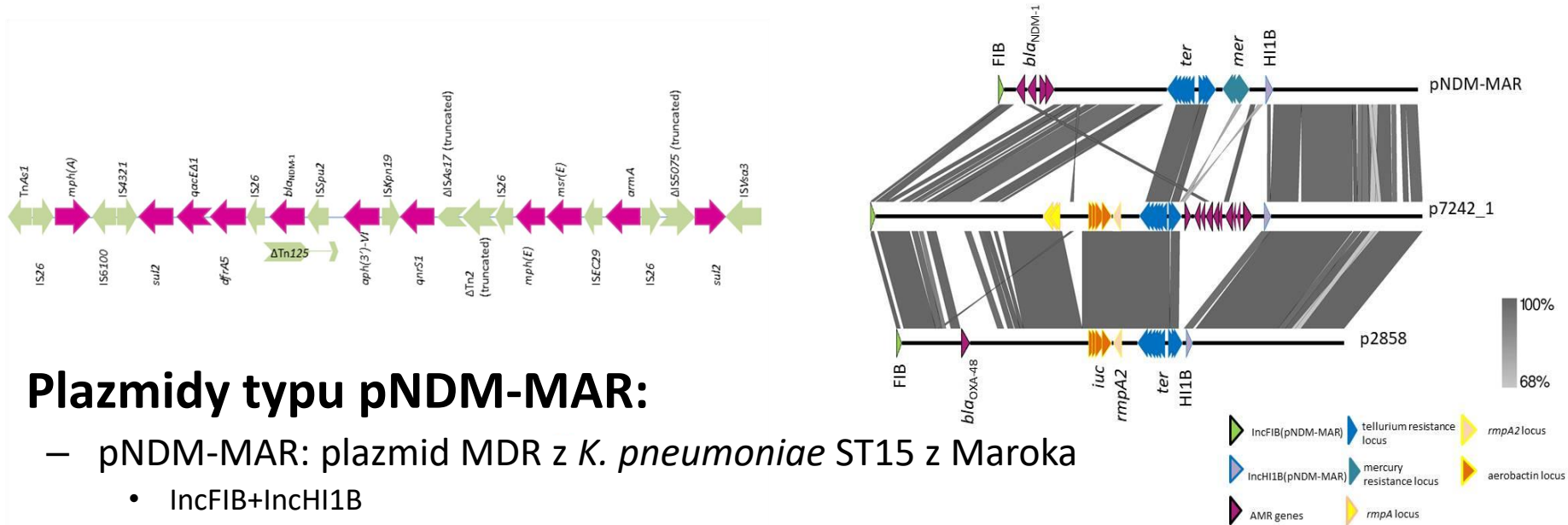
- **IncL**
- **IncFIB+IncHI1B (pNDM-MAR)**
- IncR

- KPC-3

- **IncFIIK+IncFIBK (pKpQIL)**



Wojna w Ukrainie a AMR



Plazmidy typu pNDM-MAR:

- pNDM-MAR: plazmid MDR z *K. pneumoniae* ST15 z Maroka
 - IncFIB+IncHI1B
 - replikon HI1B z plazmidu wirulencji KpVP-1, ale bez genów zjadliwości
- „nowa” linia plazmidów typu pNDM-MAR: hybrydy MDR+VIR
 - IncFIB+IncHI1B; ~250-350 kb
 - większy obszar KpVP-1 z *iuc*, *rmpA* i *rmpA2*
 - warianty z *bla*_{NDM-1} lub *bla*_{OXA-48}
 - Rosja, Niemcy (Ukraina), Polska, Czechy
- obecne w 30 (46,2%) szczepach *K. pneumoniae* i *E. hormaechei*

hybrydy pNDM-MAR odpowiedzialne za wysoką częstość występowania czynników zjadliwości *K. pneumoniae* w szczepach z Ukrainy

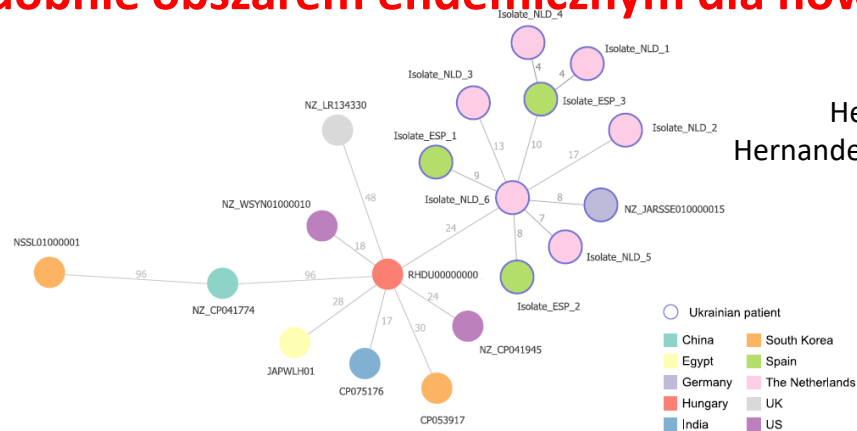
Villa i wsp. JAC 2012
 Lam i wsp. Genome Med. 2018
 Biedrzycka i wsp. JAC 2022
 Starkova i wsp. Antibiotics 2021
 Russo i wsp. mBio 2024
 Chudejova i wsp. Front Microbiol 2021

Wojna w Ukrainie a AMR

- ***P. aeruginosa* ST773:**

- nowy, „wschodzący” (*emerging*) klon wysokiego ryzyka, izolowany na całym świecie
- wyjątkowo często wytwarza NDM-1 (Indie, Nepal, Korea, Egipt, RPA, USA, Kanada, UK, Węgry)
- poważny rezerwuar w Indiach, może w Afryce północnej (Egipt)
- od 02.2022r. izolowany w Europie od pacjentów ewakuowanych z Ukrainy (głównie rannych)
 - co najmniej 5 pacjentów w dwóch szpitalach w Hiszpanii
 - 6 pacjentów w pięciu szpitalach w Holandii (1 pacjent po pobycie w szpitalu w Polsce)
- szczepy z NDM-1 różnego pochodzenia tworzą osobną linię filogenetyczną
- szczepy z NDM-1 z Ukrainy stanowią szczególnie ścisły klaster
- izolaty *P. aeruginosa* ST773 mogą być odporne na ATM-AVI, wrażliwość na FDC i CST

- **Ukraina jest prawdopodobnie obszarem endemicznym dla nowego, groźnego drobnoustroju**



Hernandez-Garcia i wsp. JGAR 2023
Hernandez-Garcia i wsp. IJID Regions. 2024

1 izolat *P. aeruginosa* NDM z Ukrainy w Polsce, 11.2022

Wojna w Ukrainie a AMR

- **Potężny problem epidemiologiczny:**
 - **załamanie i tak dramatycznej sytuacji AMR w Ukrainie**
 - ewidentne zagrożenie dla innych krajów, zwłaszcza w Europie
 - specyficzne populacje drobnoustrojów MDR – CPE, CPPa
 - zaawansowana wielooporność, w tym oporność na najnowsze leki (ATM-AVI, FDC)
 - potencjał podwyższonej zjadliwości
 - możliwy podwyższony potencjał epidemiczny
 - **niezbędne (mimo wszystko, na ile możliwe) wdrożenie nadzoru w Ukrainie**
 - **niezbędna wzmożona czujność w innych krajach (!!!)**

Promyk nadziei?

Program UE: HORIZON-WIDERA-2023-ACCESS-02-01

28-30.10.2024, Vic



SURE-AMR

Strengthening Ukraine's
AMR Research Excellence
Under One Health

Kick-off meeting



Funded by
the European Union



ukb universitäts
klinikumbonn



Beta
Biodiversitat, Ecologia,
Tecnologia Ambiental i Alimentària

UVIC
UNIVERSITAT DE VIC
UNIVERSITAT CENTRAL DE CATALUNYA