

## ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

---

ΕΚΔΟΣΗ ΑΡ.	1.0
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ	11 Σεπτεμβρίου 2018

---

---

Προοπτική μελέτη βακτηριαμιών από Gram αρνητικά βακτήρια που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες τύπου NDM

---

### ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ

Νικόλαος Κουδουμνάκης  
Βιοπαθολόγος, Επικουρικός Ιατρός  
Αιματολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία»

Μιχαήλ Σαμάρκος  
Επίκουρος Καθηγητής, Α' Παθολογική Κλινική  
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΝΑ «Λαϊκό»

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ελλάδα εμφανίζει το υψηλότερο ποσοστό αντοχής στις καρβαπενέμες μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών. Σύμφωνα με τα δεδομένα του EARS-Net (στοιχεία 2016) το 66,6% των στελεχών *Klebsiella pneumoniae* στη χώρα μας παρουσιάζουν αντοχή στις καρβαπενέμες, ενώ με βάση τις εκτιμήσεις των ειδικών η εξάπλωση της αντοχής των εντεροβακτηριακών στις καρβαπενέμες κατατάσσεται από επιδημιολογικής απόψεως ως <<ενδημική>>.

Ο σημαντικότερος μηχανισμός αντοχής στις καρβαπενέμες είναι η παραγωγή β-λακταμασών. Οι β-λακταμάσες διακρίνονται σε 4 τάξεις κατά Ambler: A, B, C και D. Η τάξη B φέρει στο ενεργό της κέντρο ψευδάργυρο και γι' αυτό ονομάζονται μέταλλο-β-λακταμάσες (MBL).

Υπάρχουν 5 διαφορετικές οικογένειες MBL με κλινική σημασία: imipenem (IMP), Verona integron-encoded metallo-β-lactamase (VIM), Sao Paulo metallo-β-lactamase (SPM), German imipenemase (GIM) και Seoul imipenemase (SIM).

Η ιδιαίτερη σημασία των β-λακταμασών τύπου MBL έγκειται στο ευρύ φάσμα αντοχής που προσδίδουν, στην ταυτοποίηση ολόένα και περισσότερων τύπων MBL, στη σχετικά εύκολη μεταφορά τους μεταξύ μικροοργανισμών και στην παρουσία τους σε πηγές του περιβάλλοντος. Η βιβλιογραφία σχετικά με τις MBL είναι αρκετά πλούσια. Ωστόσο, υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με την κλινική πορεία και πρόγνωση καθώς και την θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων από μικροοργανισμούς που παράγουν NDM.

## ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να αναλύσει την επιδημιολογία, τα κλινικά χαρακτηριστικά και την θεραπευτική ανταπόκριση στην αντιμικροβιακή θεραπεία των βακτηριαιμιών από gram(-) μικροοργανισμούς που παράγουν MBL (GNeg-MBL) και ειδικότερα του τύπου NDM. Η μελέτη επίσης θα χαρακτηρίσει μοριακά τα στελέχη που φέρουν γονίδια bla<sub>NDM</sub>.

Οι επιμέρους στόχοι της μελέτης είναι:

- 1) Προσδιορισμός της επίπτωσης των βακτηριαιμιών από GNeg-MBL/NDM (βακτηριαιμίες από GNeg-MBL/1000 νοσηλευθέντες ασθενείς-ημέρες).
- 2) Προσδιορισμός του επιπολασμού των βακτηριαιμιών από GNeg-MBL (βακτηριαιμίες από GNeg-MBL/σύνολο βακτηριαιμιών από gram(-) μικροοργανισμούς).
- 3) Προσδιορισμός της συχνότητας κλινικής και μικροβιολογικής ίασης των επεισοδίων βακτηριαιμίας από GNeg-MBL/NDM.
- 4) Θνητότητα (case- fatality rate) στη διάρκεια της νοσηλείας και στις 30 ημέρες, των ασθενών με βακτηριαιμία από GNeg-MBL/NDM.
- 5) Καταγραφή της ευαισθησίας των GNeg-MBL/NDM σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά.
- 6) Μοριακή τυποποίηση των στελεχών που φέρουν γονίδια bla<sub>NDM</sub> με multilocus sequence typing (MLST).

## ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Η παρούσα μελέτη διέπεται από τις αρχές ηθικής της Διακήρυξης του Ελσίνκι και είναι σύμφωνη με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ορθής Επιδημιολογικής Πρακτικής (Good Epidemiological Practice-GEP). Οι ασθενείς θα παραχωρούν έγγραφη ενημερωμένη συγκατάθεση πριν την ένταξη τους στην μελέτη. Οι πληροφορίες που θα συλλεγούν από τους ερευνητές θα χρησιμοποιηθούν μόνο για τους σκοπούς της μελέτης και πάντοτε προστατεύοντας την ανωνυμία των συμμετεχόντων. Το πρωτόκολλο της μελέτης θα υποβληθεί προς έγκριση στο Επιστημονικό συμβούλιο του Ιδρύματος που διεξάγεται η μελέτη πριν από την έναρξη αυτής.

## CLINICAL STUDY PROTOCOL

---

VERSION NO. 1.0

DATE 20 February 2019

---

---

# Prospective study of bacteremia from NDM $\beta$ -lactamase producing Gram negative bacteria

---

### INVESTIGATORS

Nikolaos Koudounnakis

Biopathologist, Auxiliary Physician

Hematology Laboratory, Children's Hospital "Agia Sofia"

Michail Samarkos

Associate Professor, 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine

Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

### STUDY SITE

"Laikon" General Hospital of Athens



## INTRODUCTION

Greece ranks first among European countries, regarding the resistance rate to carbapenems. According to EARS data for 2016, 66,6% of *Klebsiella pneumoniae* isolates in Greece are resistant to carbapenems, so that carbapenem resistance is epidemiologically characterized as "endemic".

The major resistance mechanism to carbapenems is the production of beta lactamases. Beta lactamases are classified to 4 Ambler classes: A, B, C and D. Class B lactamases have a zinc molecule on their active centers, and are thus named metallo-beta-lactamases (MBL).

There are 5 different, clinically important, MBL families: imipenem (IMP), Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM), Sao Paulo metallo-beta-lactamase (SPM), German imipenemase (GIM), and Seoul imipenemase (SIM).

The significance of the MBL beta lactamases lies in the wide spectrum of resistance that they confer, in their growing number, in their potential for spread among different bacterial species and in their presence in environmental sources.

Although the literature on MBL is extensive, high quality data regarding clinical source, therapeutic response and prognosis of infections by NDM producing microorganisms are rather few.

## AIM AND OBJECTIVE OF THE STUDY

The present study aims to examine the epidemiology, clinical characteristics and therapeutic response to antimicrobial treatment of bacteremia from gram(-) microorganisms producing MBL (G<sup>neg</sup>-MBL) and more specifically the NDM beta lactamase. In addition we will determine the molecular characteristics of strains with the bla<sub>NDM</sub> gene.

The objectives of the study are:

- 1) Estimation of the incidence of bacteremia from G<sup>neg</sup>-MBL/NDM (bacteremia from G<sup>neg</sup>-MBL/1000 hospitalized patients-days).
- 2) Estimation of the prevalence of bacteremia from G<sup>neg</sup>-MBL/NDM (bacteremia from G<sup>neg</sup>-MBL/total bacteremia cases from gram(-) microorganisms).
- 3) Determination of the frequency of clinical and microbiological cure of bacteremia from G<sup>neg</sup>-MBL/NDM.
- 4) Case fatality rate of patients with bacteremia from G<sup>neg</sup>-MBL/NDM, during hospitalization and at 30 days.
- 5) Surveillance of susceptibility of the G<sup>neg</sup>-MBL/NDM to specific antibiotics.
- 6) Molecular typing of strains carrying bla<sub>NDM</sub> genes using the multilocus sequence typing (MLST) technique.

## ETHICAL ISSUES

The present study is governed by the ethical principles of Helsinki Declaration and complies with the guidelines of Good Epidemiological Practice (GEP). Patients will provide a written informed consent before their enrollment in the study. Information collected from investigators will be used exclusively for the purposes of the present study and the anonymity of participants will always be protected. The protocol of the study will be submitted for approval at the Scientific Board of the Institution where the study is conducted before study initiation.