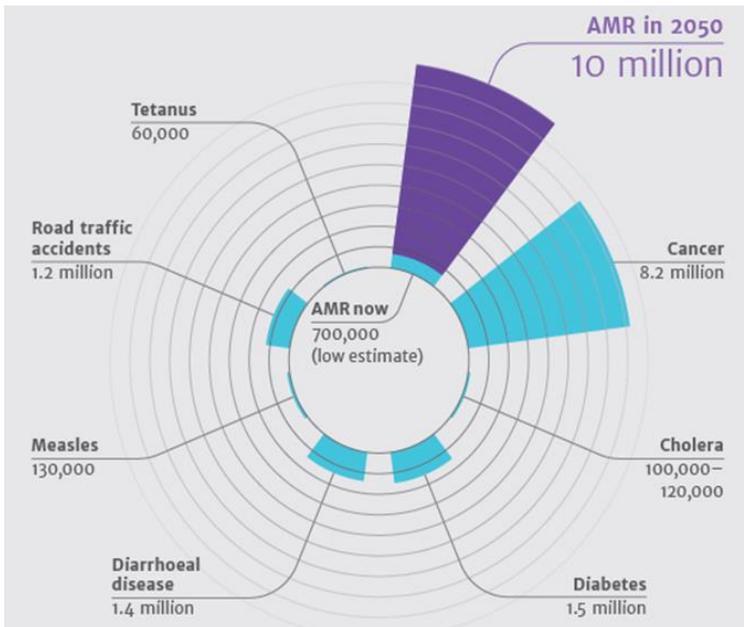


Выявление микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы

Гаязова Аделина
менеджер по продукции
BD Diagnostics Systems

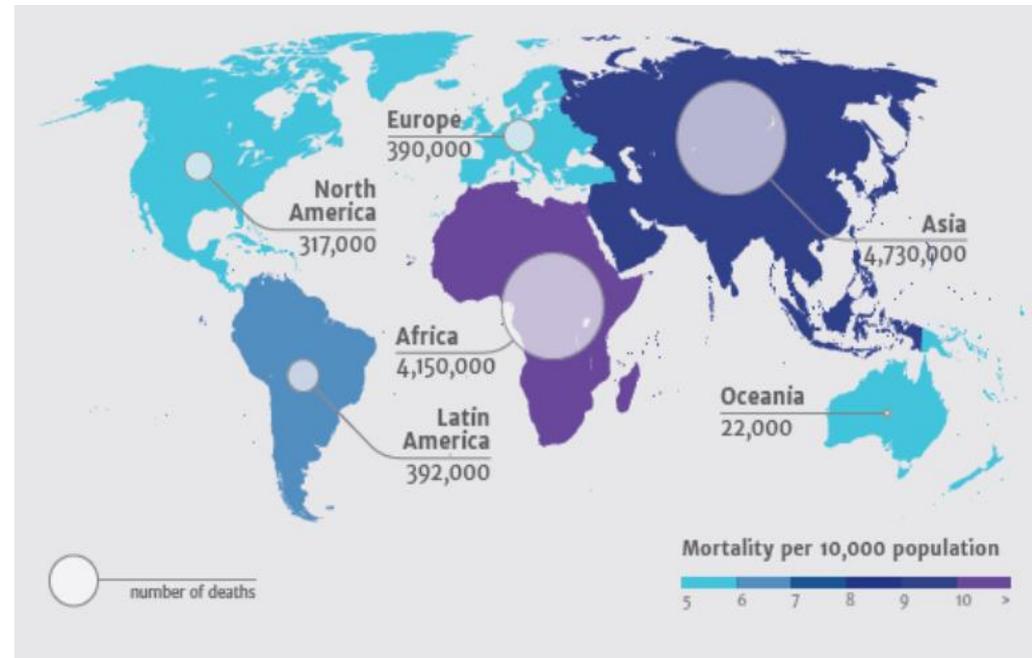
Резистентность к антимикробным препаратам (AMR)

Ежегодная смертность связанная с AMR сравнима с другими значимыми причинами смертей



"На глобальном уровне предполагается, что смертность от AMR возрастет с 700,000 to 10,000,000 ежегодно к 2050 если не будут приняты меры"

"Смертность от AMR будет возрастать непропорционально увеличиваясь в развивающихся странах из-за структуры здравоохранения и ограниченности ресурсов"



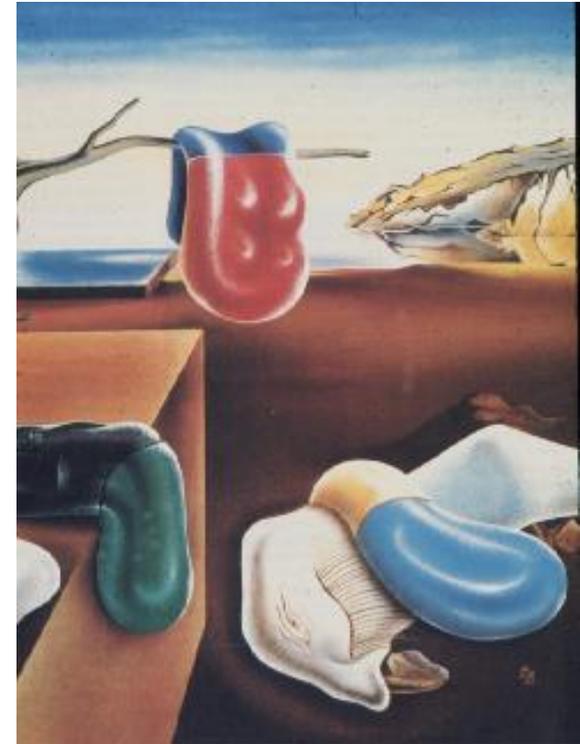
Резистентность к антимикробным препаратам (AMR)

В 2013 г CDC опубликовал список из 18 резистентных микроорганизмов в США, включая 3 “критических” группы–

- Карбапенем-резистентные Enterobacteriaceae
- Полирезистентные Acinetobacter baumannii
- Полирезистентные Pseudomonas aeruginosa

В феврале 2017 ВОЗ озвучил список из 12 резистентных “приоритетных патогенов”, включая –

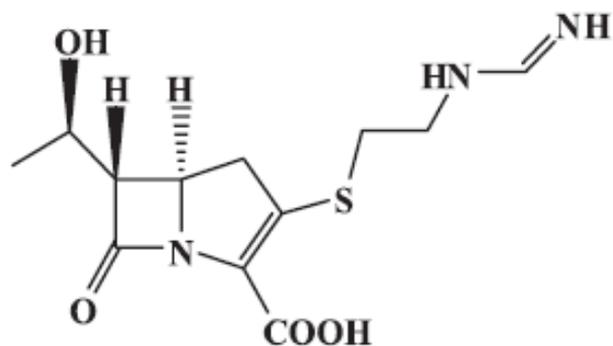
- Acinetobacter baumannii: карбапенем-резистентные
- Pseudomonas aeruginosa: карбапенем-резистентные
- Enterobacteriaceae: карбапенем-резистентные



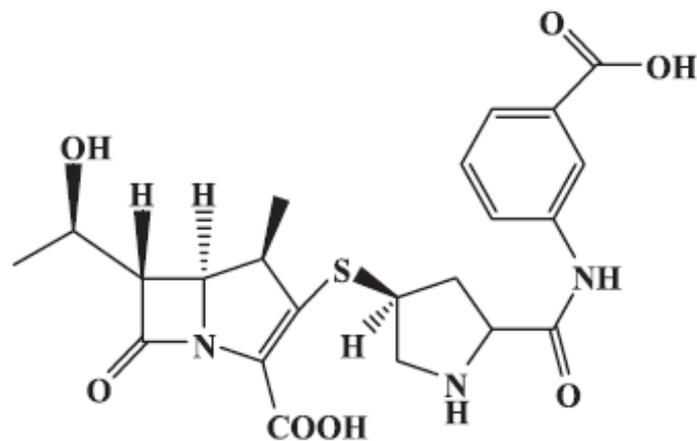
Резистентность к карбапенемам у грамотрицательных бактерий

- Самая тревожная форма устойчивости к антибиотикам это резистентность к карбапенемам у грамотрицательных бактерий
- Эти бактерии резистентны ко всем β -лактамным антибиотикам так же как к большинству других классов антибиотиков. Инфекции, вызванные этими бактериями, потенциально неизлечимые.
- Резистентность к карбапенемам широко распространена и разнотипна; были описаны различные виды карбапенемаз, что усложняет их диагностику.

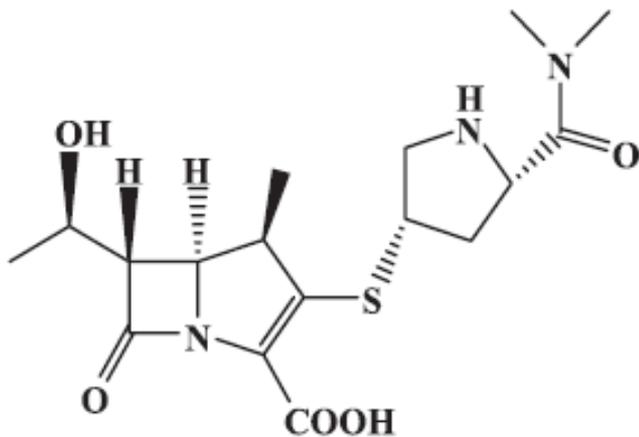
Антибиотики группы карбапенемов



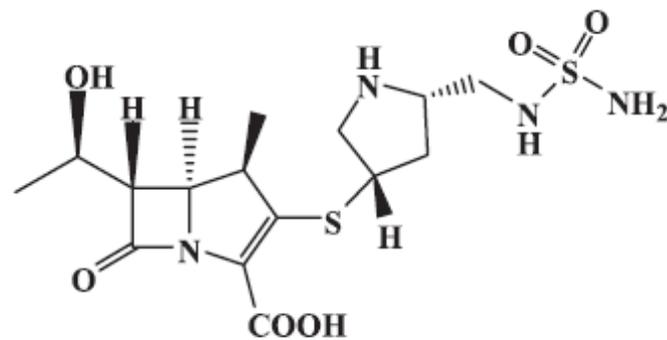
Imipenem (4)



Ertapenem (9)

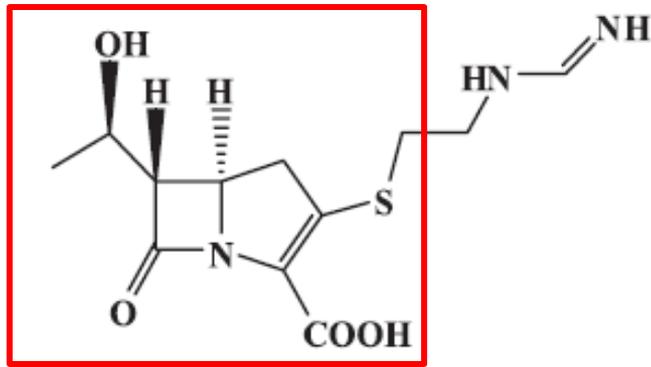


Meropenem (8)

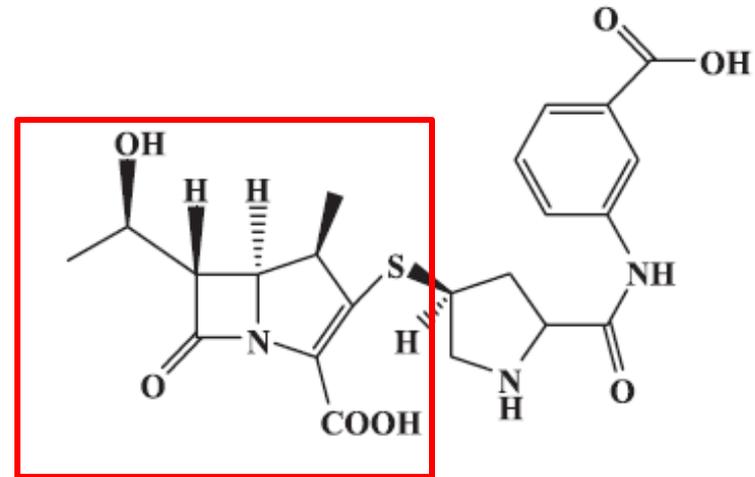


Doripenem (11)

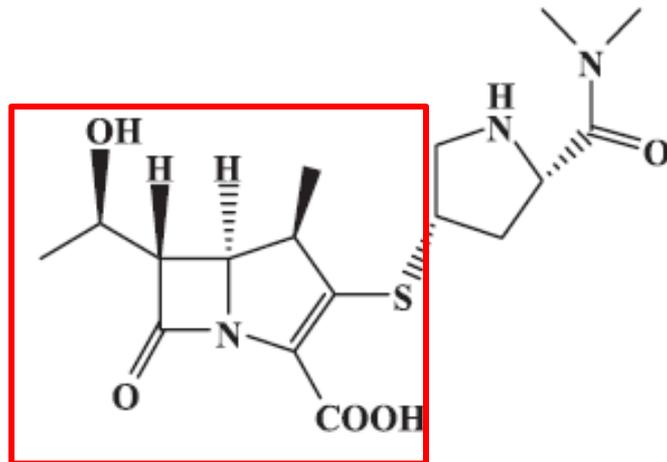
Антибиотики группы карбапенемов



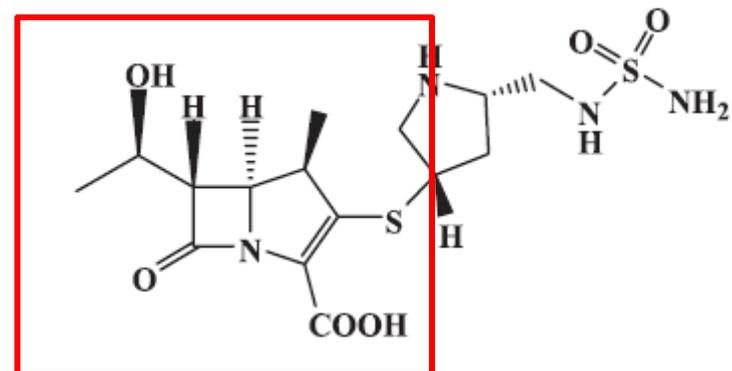
Imipenem (4)



Ertapenem (9)



Meropenem (8)

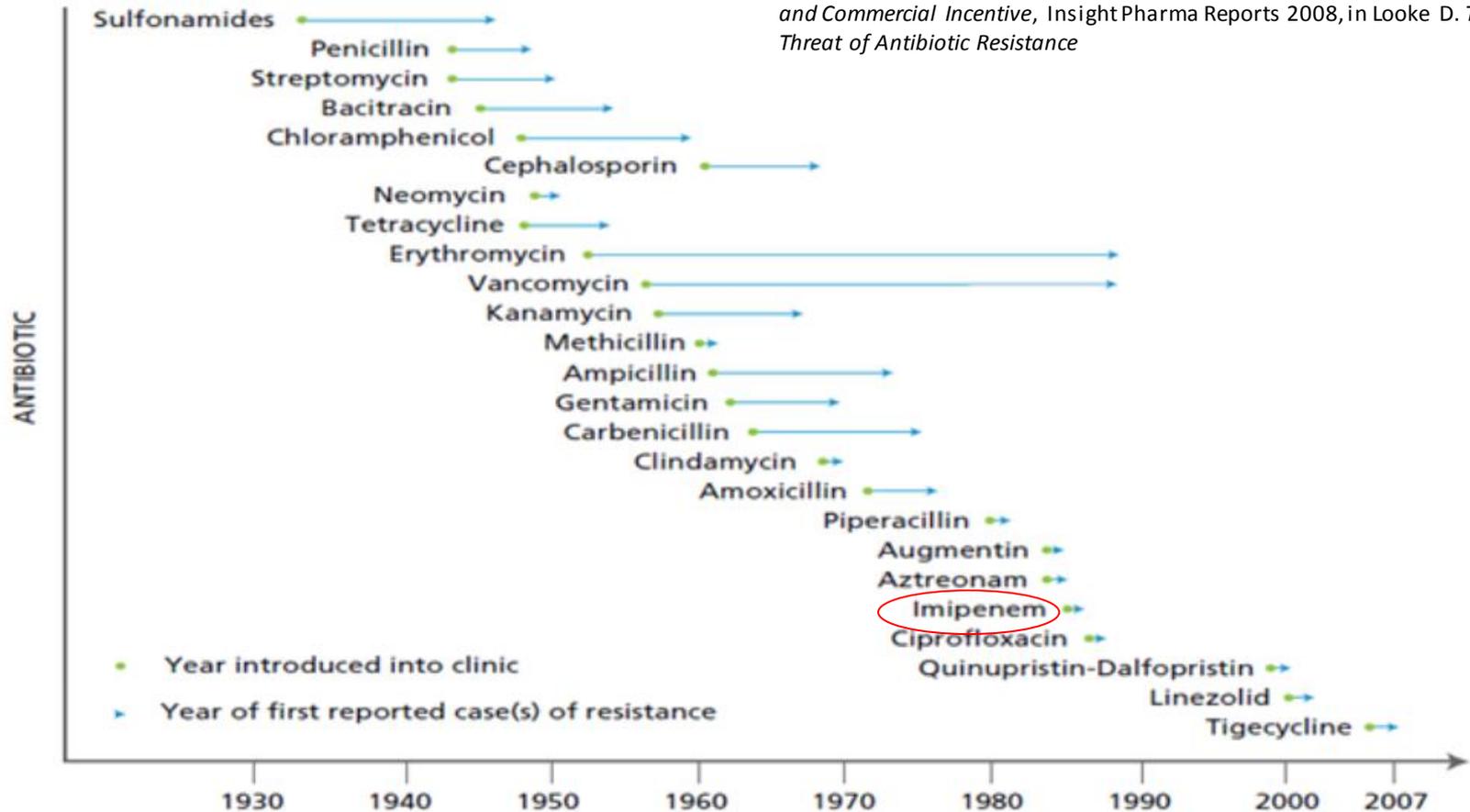


Doripenem (11)

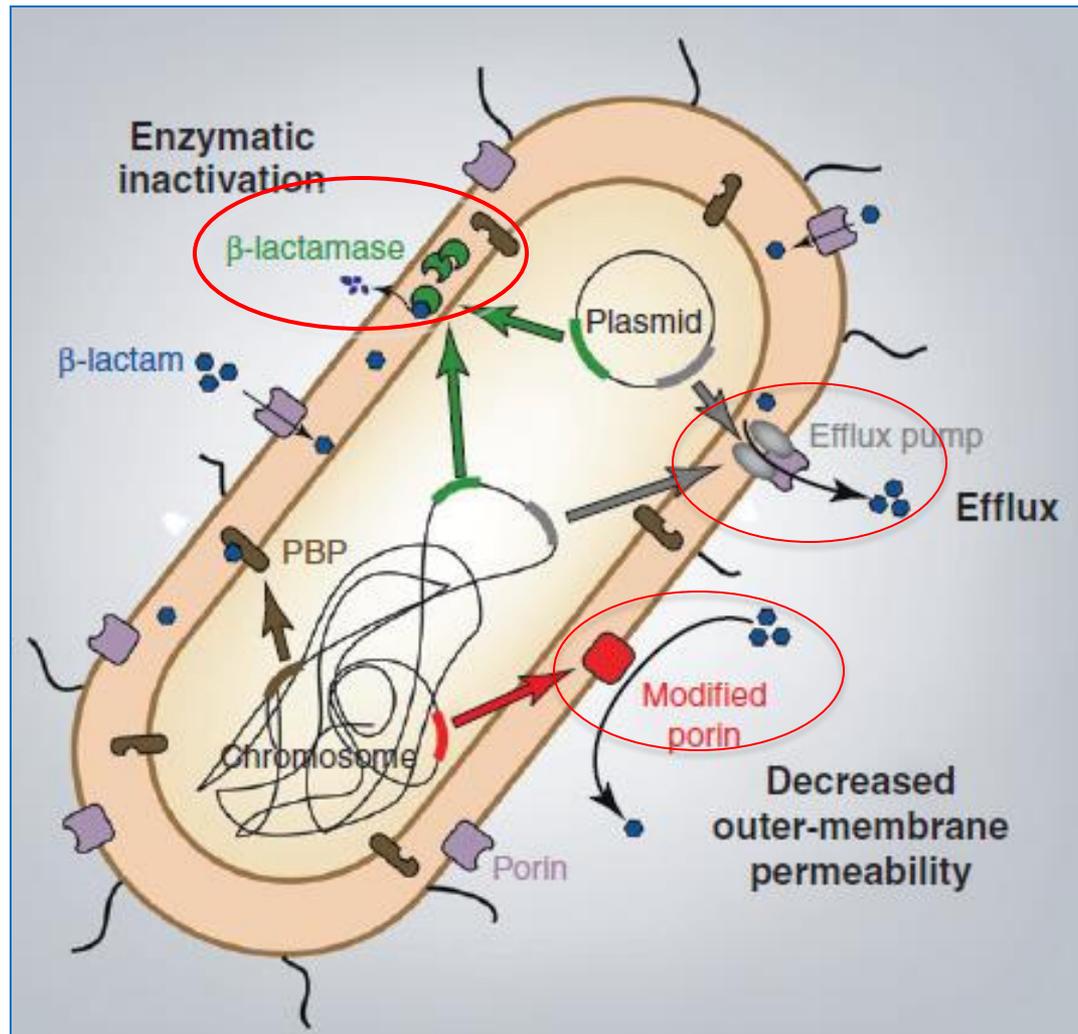
Emergence of antibiotic resistance

Antibiotic resistance threatens ability to control infection

* Pray LA. *Antibiotic R&D: Resolving the Paradox between Unmet Medical Need and Commercial Incentive*, InsightPharma Reports 2008, in Looke D. *The Real Threat of Antibiotic Resistance*

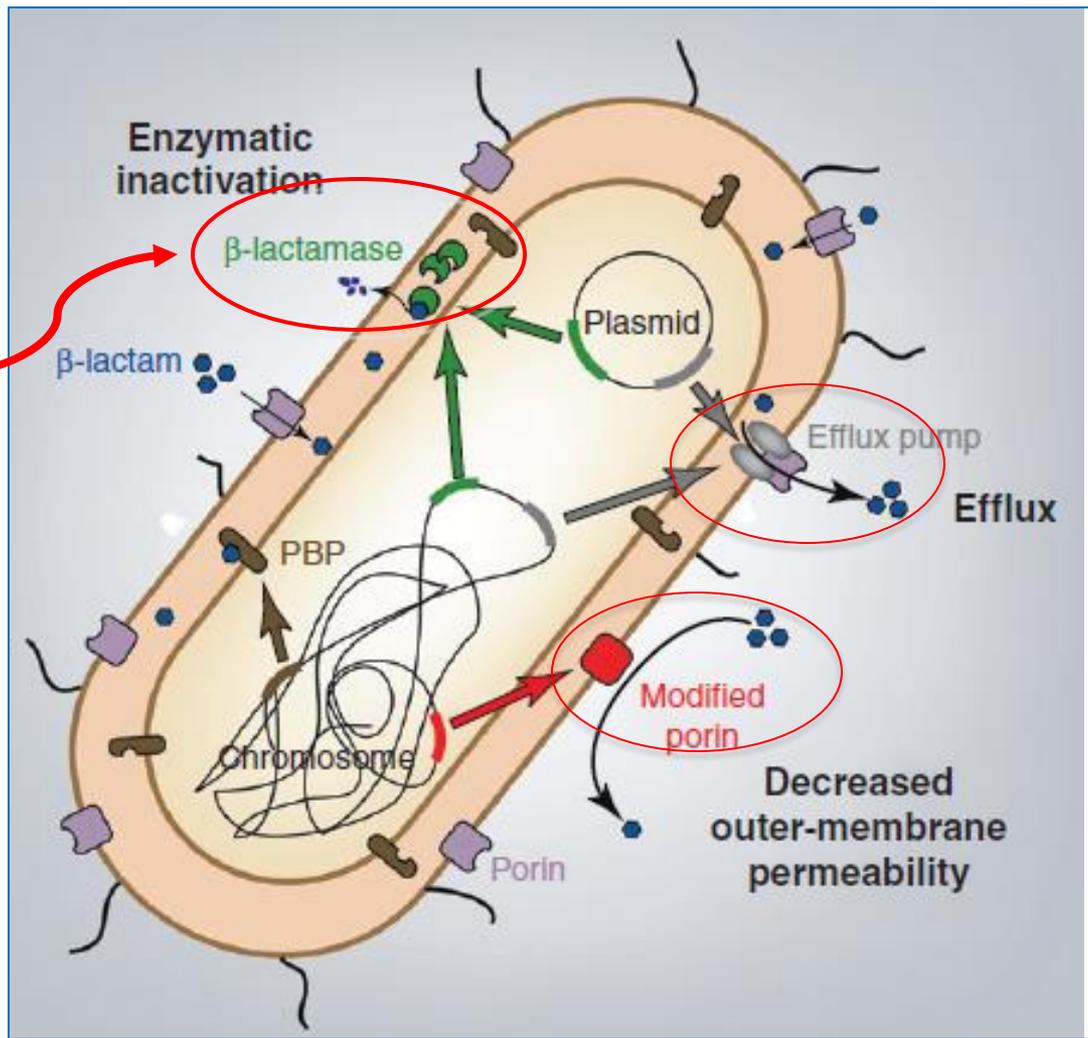


Резистентность к антибиотикам у грамотрицательных бактерий



Резистентность к антибиотикам у грамотрицательных бактерий

Наиболее значимы поскольку связаны с существенным ухудшением клинического исхода



Молекулярная классификация по Ambler

A

Класс A - KPC, GES, SME, IMI, NMC-A

B

Класс B - Металло- β -лактамазы (MBLs)
– IMP, VIM, NDM, GIM, SPM, SIM

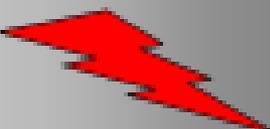
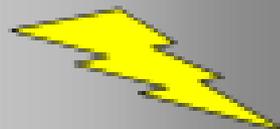
C

Класс C – AmpC – also FOX, CMY, DHA, ACT, ACC

D

Класс D – OXA карбапенемазы

Carbapenemases in Enterobacteriaceae

Ambler Class Enzyme	Penicillins	Cephalosporins 1st and 2nd gen.	Cephalosporins 3rd and 4th gen.	β -lactams/ inhibitors combinations	Carbapenems
A Penicillinases: KPC, IMI, GES...					
B Metallo enzymes: (VIM, IMP, NDM)					
D Oxacillinases: OXA-48/181					

Географическое распространение КРС

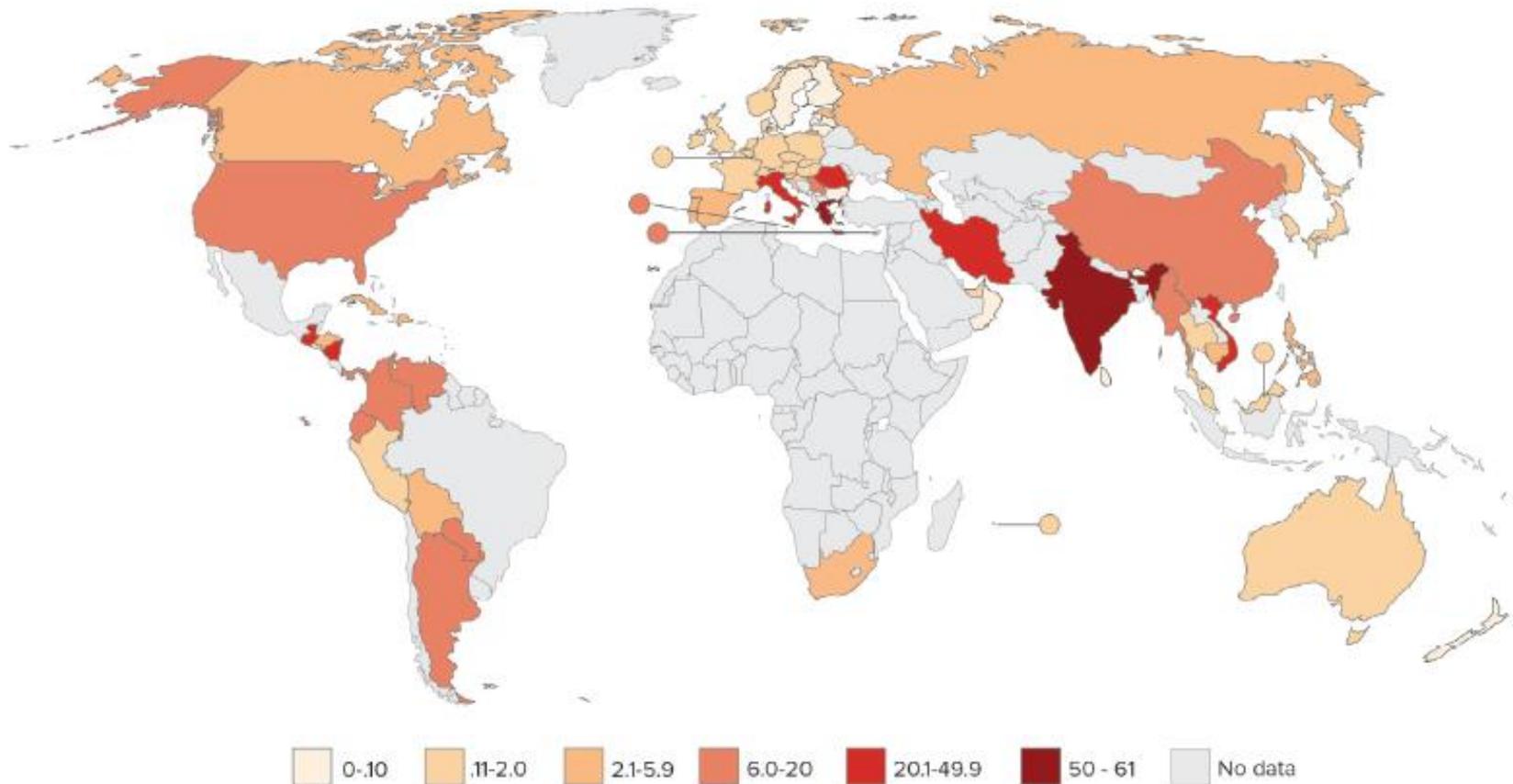
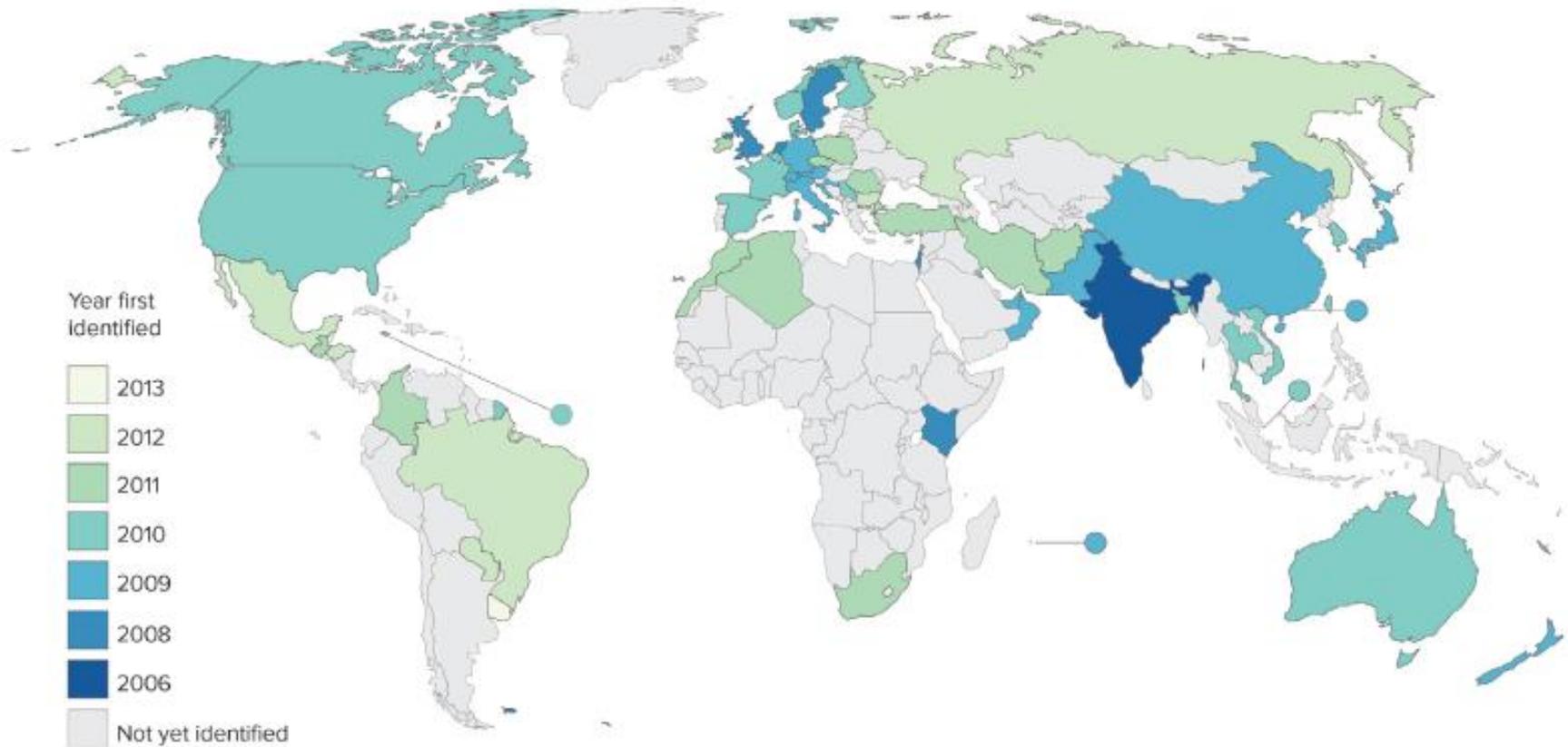


FIGURE 1-3: Percentage of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, by country (most recent year, 2011–2014)

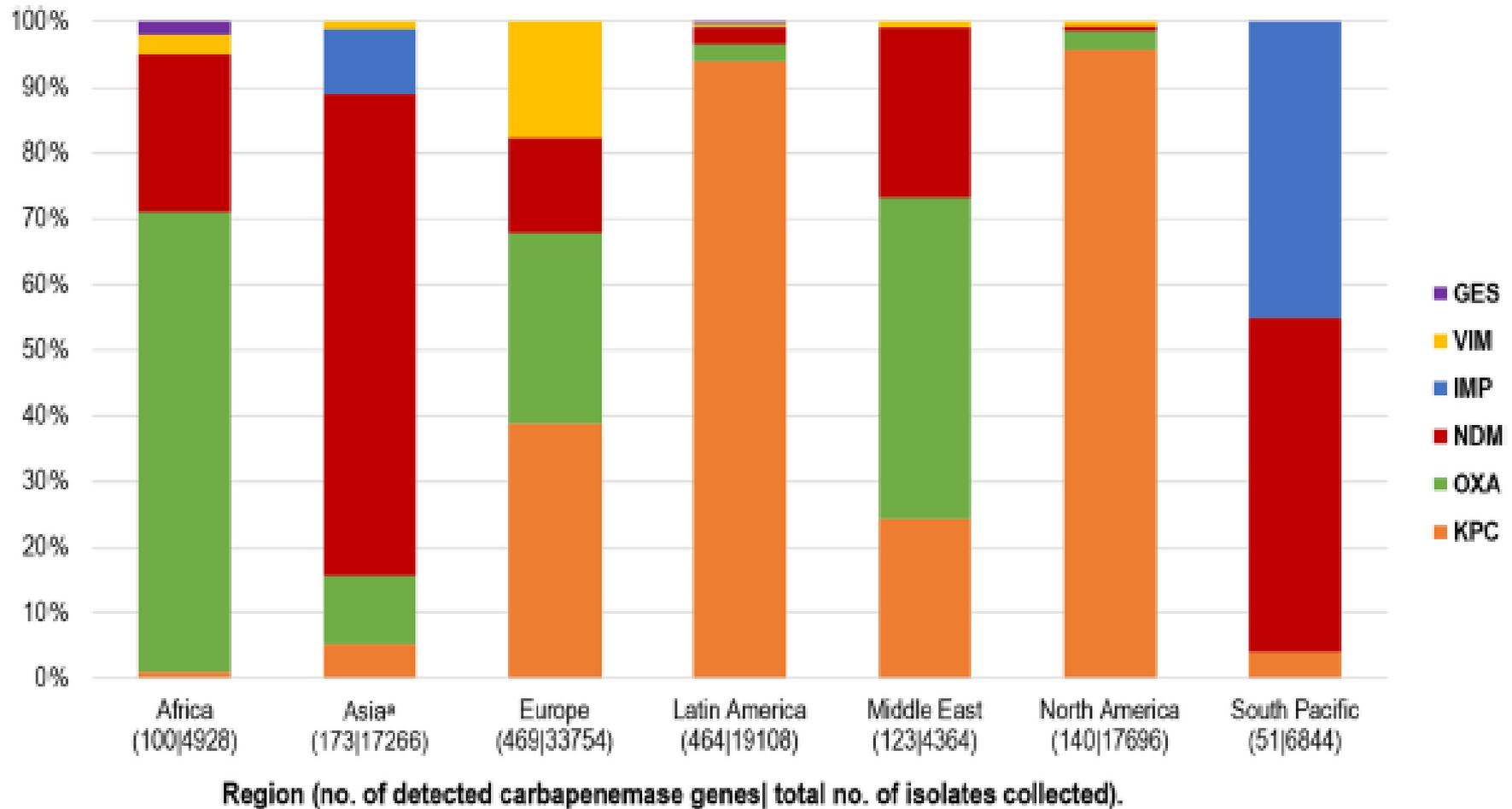
Source: CDDEP 2015, WHO 2014 and PAHO, forthcoming

Географическое распространение NDM-1

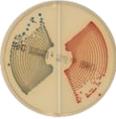


Относительное распределение типов карбапенемаз выявленное по глобальным регионам

Karlowsky et al, JCM 2017



Способы детекции CRE

Тесты	Производители	Преимущества	Время тестирования
Диско-диффузионный метод 	Различные	++++ Цена +++ 80-85% чувствительность ++ Рабочий процесс + Времязатраты	+48 часов
Модифицированный тест Ходжа 	Различные	++++ Цена + 60-70% чувствительность ++ Рабочий процесс + Времязатраты	+48 часов
Хромогенные среды 	 и другие 	+++ Цена +++ 70-97% чувствительность ++ Рабочий процесс ++ Времязатраты	18-24 часов
Панели для идентификации и чувствительности 	 и другие 	++ Цена ++++ 95-97% чувствительность +++ Рабочий процесс ++ Времязатраты	18-32 часов (с момента взятия биоматериала)
Молекулярные тесты 	 Check-Points <small>rapid molecular detection</small>   Cepheid <small>A better way.</small>	+ Цена ++++ 95-99% чувствительность ++++ Рабочий процесс ++++ Времязатраты	1-4 часов

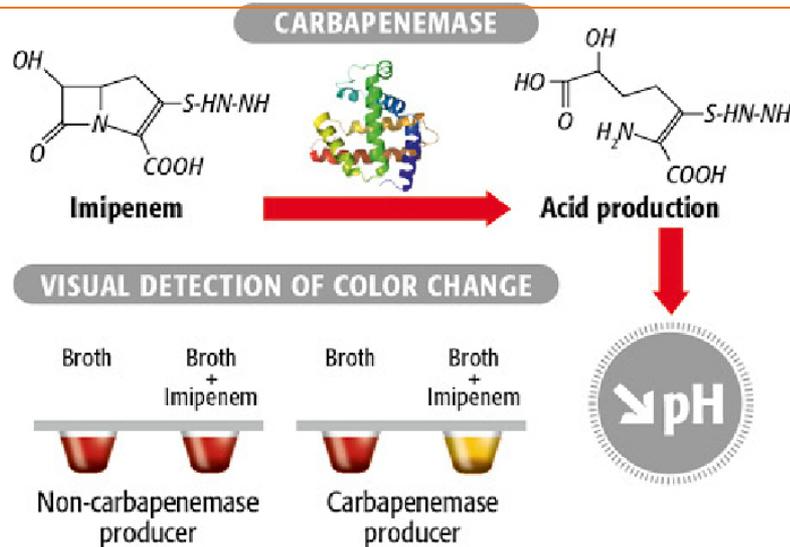
Тесты подтверждающие карбапенемазы

Резистентность к карбапенемам, обнаруженная фенотипически должна быть подтверждена:

- модифицированным тестом Ходжа
- тестом Carba NP
- детекцией и типированием CPO – тесты проводятся одновременно с определением чувствительности без задержки результата
- Молекулярными тестами



Модифицированный тест Ходжа



Carba NP тест



Детекция и типирование CPO

Диагностические подходы к детекции бактерий, продуцирующих карбапенемазы

- Скрининг бессимптомных носителей
 - Культивирование на селективных, хромогенных средах
 - Преимущества - чувствительный, недорогой
 - Недостатки – необходимо подтверждение, длительное время до получения результатов (18-48 ч), нет классификации ферментов (i.e., A, B, D)
 - Молекулярные тесты
 - Преимущества – чувствительные, специфичные, быстрые, классификация ферментов
 - Недостатки - дорого

Диагностические подходы к детекции бактерий, продуцирующих карбапенемазы (продолжение)

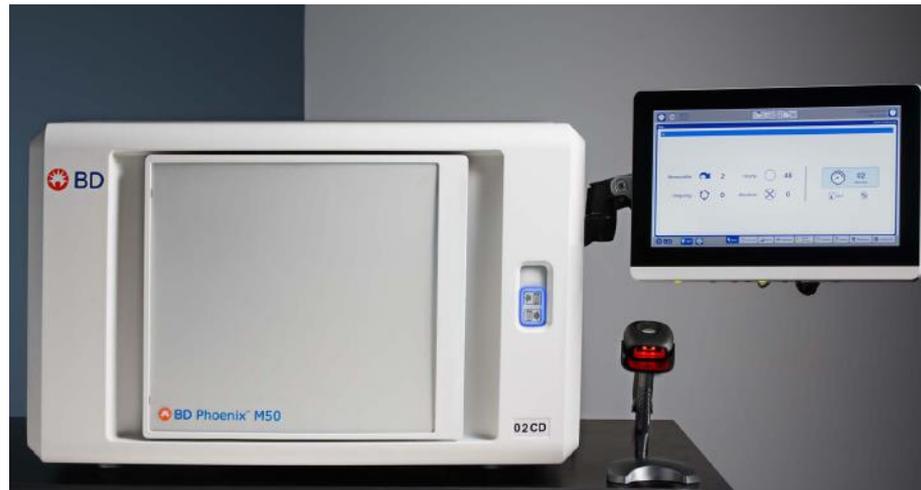
- Культуральное подтверждение
 - Автоматическое тестирование чувствительности
 - Преимущества – используется в рутинной диагностике
 - Недостатки - относительно медленное время получения результатов (8-24 ч), нечувствительное, требует подтверждающих тестов, может / не может обеспечить точную классификацию ферментов
 - Молекулярные тесты
 - Преимущества - быстрые, точная классификация ферментов
 - Недостатки - дорого

Фенотипические тесты методом серийных разведений



BD Phoenix

- Phoenix M50
- 136 лунок на панели
- Результаты за 8-12 ч



Карбапенемаз - положительные Enterobacteriaceae: Глобальное распределение МПК

Karlowsky et al, JCM 2017

- Некоторые штаммы бактерий, продуцирующих карбапенемазы могут иметь низкие МПК, особенно штаммы с генами IMP или OXA
- У пациентов с этими «чувствительными» штаммами наблюдается более высокая частота ошибок лечения карбапенемами
- Их не выявили до тех пор, пока все бактерии не были протестированы специфичным тестом на карбапенемазы

Генотип изолята (количество)	Процент изолятов с МПК Имипенема		
	0.12 – 1 (Susc)	2 (Intermediate)	≥4 (Resistance)
KPC (794) (Class A)	2.3	8.3	89.4
NDM (290) (Class B)	0	0.7	99.3
VIM (92) (Class B)	3.3	14.1	82.6
IMP (40) (Class B)	20.0	47.5	32.5
OXA-48-like (300) (Class D)	37.0	35.3	27.7

Эффективность детекции Carbapenemase-Producing Organisms (CPO)

Контрольные штаммы

CPO	Протести- ровано	Выявлено	Классифицировано CPO			Некласси- фицировано
			Класс А	Класс В	Класс D	
Класс А	110	107 (97.3%)	91	3	0	13
Класс В	91	87 (95.6%)	0	63	2	22
Класс D	35	35 (100%)	1	1	31	2

Клинические штаммы

CPO	Протести- ровано	Выявлено	Классифицировано CPO			Некласси- фицировано
			Класс А	Класс В	Класс D	
Класс А	129	127 (98.4%)	109	4	0	14
Класс В	171	165 (96.5%)	0	129	2	34
Класс D	154	154 (100%)	2	1	138	13

- Классификация карбапенемаз важна, т.к. организмы, производящие класс А, но не класс В или D, можно лечить новым антибиотиком цефтазидим-авибактам.

Многоцентровая оценка обнаружения СРО BD Phoenix™ в автоматизированной микробиологической системе BD Phoenix™ для обнаружения и классификации организмов, производящих карбапенемазу, в клинических изолятах.

S. Chandrasekaran, H. K. Huse, G. A. Denys, X. Li, J. F. Hindler, S. A. Miller, and R. M. Humphries

- Исследовано 1035 образцов
- Чувствительность метода BD Phoenix СРО – 98,3%
- Специфичность метода BD Phoenix СРО – 95,7%
- Итого точность обнаружения – 96,9%
- Точность обнаружения карбапенемаз **класса А – 84,5%, класса В – 75,4%, класса D – 89,6%**
- **Метод BD Phoenix СРО может использоваться в качестве рутинного метода детекции и классификации продуцентов карбапенемаз, в том числе и для таких «трудных» в работе штаммов как *Enterobacteriaceae*, *P. Aeruginosa* и *A. baumannii*.**

Оценка высокой степени устойчивости автоматизированного тестирования BD Phoenix CPO Detect и Rapidec Carba NP для обнаружения и классификации карбапенемаз

Gina Thomson, David Turner, William Brasso, Susan Kircher, c Thierry Guillet, Kenneth Thomson

Декабрь 2017

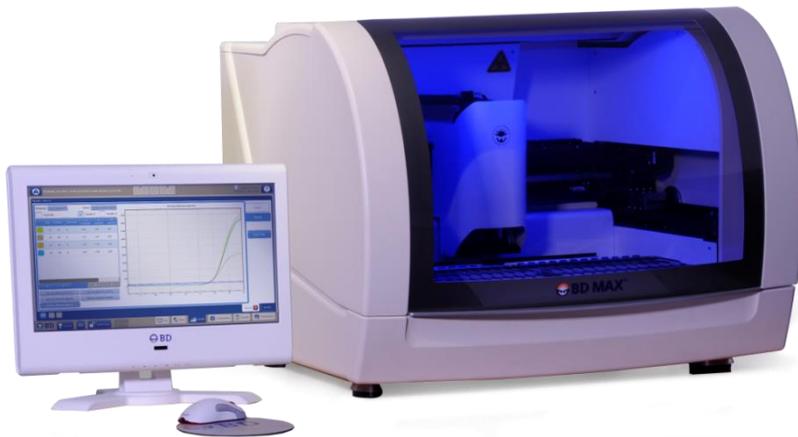
- Всего исследовано 294 образца, включая *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*
- Чувствительность обнаружения CPO анализатором BD Phoenix – **97,1%**
- Чувствительность обнаружения карбапенемаз **класса А -85%, класса В – 72,4%, класса D – 88,6%**
- Авторы статьи отмечают, что в отличие от ручной методики Carba NP автоматизированный метод BD Phoenix обладает рядом неоспоримых преимуществ:
 1. Автоматизированный метод требует меньшего количества ручных операций.
 2. Для основания проведения ручного теста Carba NP стоит учитывать время и затраты на постановку классического теста для определения чувствительности к антимикробным препаратам, чего не требуется в случае использования панелей Phoenix, так как это исследование проводится автоматически и одновременно с определением и типированием карбапенемаз.
 3. В ходе исследования ни одним из методов (BD Phoenix и Carba NP) не было допущено ошибок в классификации классов А и В, ошибка в определении которых может послужить неправильному назначению антимикробной терапии.
 4. В панели BD Phoenix наличие нового антибиотика **цефтазидима/авибактама**, одновременно тестируется с карбапенемазами.

Молекулярные исследования карбапенемазы



Check-Direct CPE тесты BD MAX:

- KPC – 17 вариантов
- NDM – 10 вариантов
- VIM – 37 вариантов
- OXA – 9 вариантов



Заключение

- Мультирезистентные бактерии представляют собой существенную клиническую и экономическую опасность для системы здравоохранения с распространением неизлечимых бактерий как вне больниц, так и в больницах
- Эффективный контроль требует обнаружения как пациентов с инфекцией, так и бессимптомных носителей, а также комплексную программу борьбы с инфекциями для предотвращения распространения этих бактерий
- Диагностическая программа требует осознанного использования скринингового культивирования, экспресс-тестов на чувствительность, точной классификации организмов, продуцирующих карбапенемазы, и молекулярной диагностики
- Очень важно, чтобы диагностические программы и инфекционный контроль были внедрены до того, как мультирезистентные бактерии распространились в больницах

Заключение

- Мультирезистентные бактерии представляют собой существенную клиническую и экономическую опасность для системы здравоохранения с распространением неизлечимых бактерий как вне больниц, так и в больницах
- Эффективный контроль требует обнаружения как пациентов с инфекцией, так и бессимптомных носителей, а также комплексную программу борьбы с инфекциями для предотвращения распространения этих бактерий
- Диагностическая программа требует осознанного использования скринингового культивирования, экспресс-тестов на чувствительность, точной классификации организмов, продуцирующих карбапенемазы, и молекулярной диагностики
- Очень важно, чтобы диагностические программы и инфекционный контроль были внедрены до того, как мультирезистентные бактерии распространились в больницах