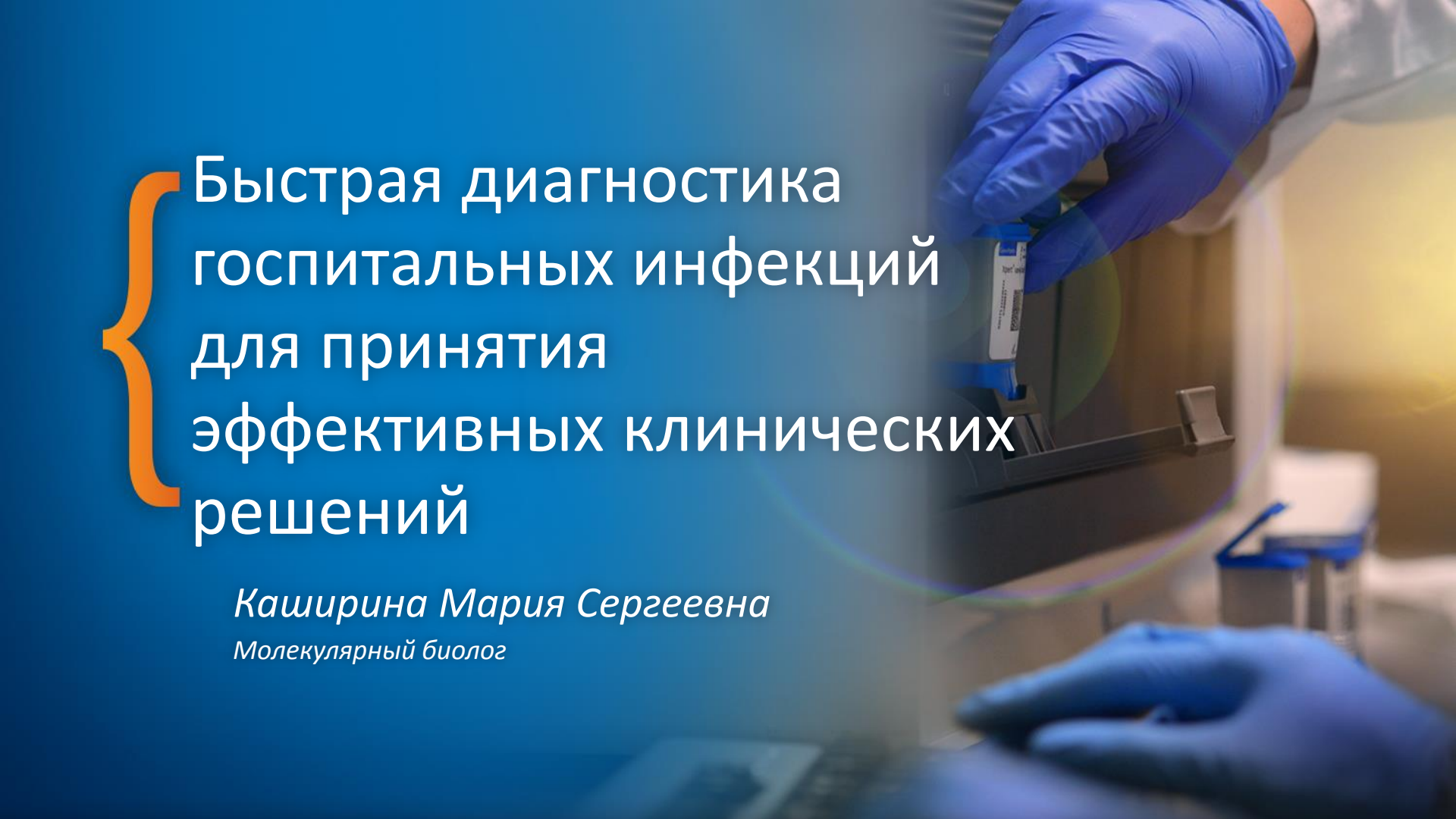




Быстрая диагностика госпитальных инфекций для принятия эффективных клинических решений

Каширина Мария Сергеевна
Молекулярный биолог

Госпитальные инфекции: ситуация в ЕС

Госпитальные (внутрибольничные) инфекции (ВБИ, ГИ) – это инфекции, которые пациент приобретает при получении медицинской помощи или во время пребывания в учреждении здравоохранения*

- продлевают страдания больных
- увеличивают расходы на здравоохранение
- приводят к более длительному пребыванию в больнице, увеличению расходов на лечение и смерти

4M 

The yearly number of patients in the EU with **at least one HAI** is estimated at 4 million¹

37,000 

Every year, approximately **37,000 deaths** are caused directly by HAIs¹

1 из 18 пациентов в больницах ЕС приобретает ВБИ²

1                    in 18

¹ECDC. Strategies for disease-specific Programmes 2010-2013. 2010 Jul.

²ECDC. Summary: Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European hospitals 2011-2012. 2013 Jul 2

Госпитальные инфекции – ситуация в России

Официальная статистика

- 25 000 – 30 000 случаев в год (0,7-0,8 на 1000 пациентов)

Реальная статистика

- 2 000 000 – 2 500 000 случаев в год

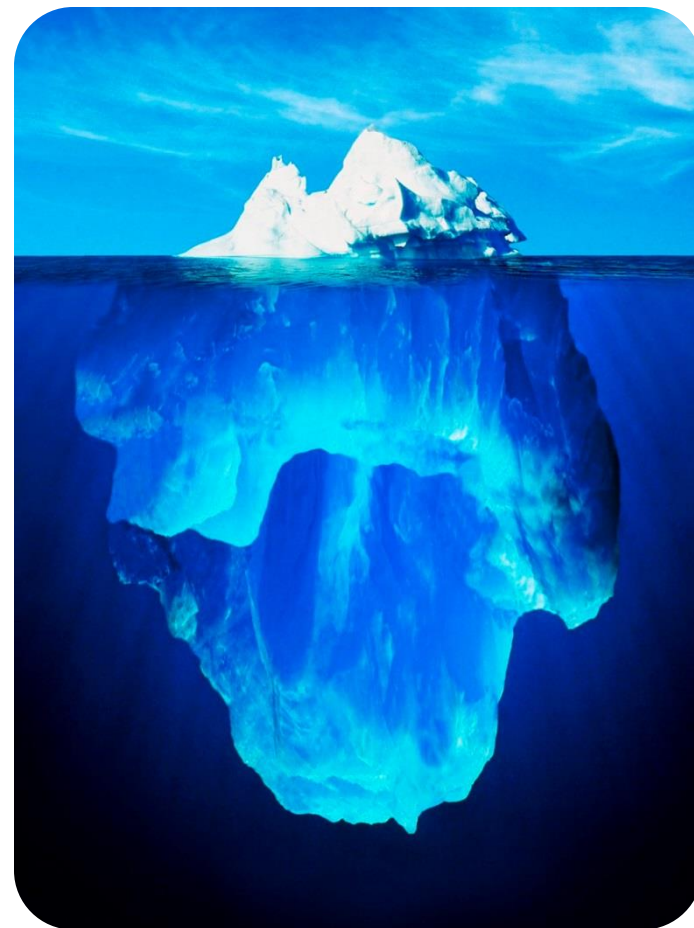
Учет

- Учет госпитальных инфекций ведут не все учреждения в РФ
- учету подлежит не более 1-5% реальной заболеваемости

Последствия

- В 2-3 раза дольше в стационаре
- В 3-4 раза увеличение стоимости лечения
- В 5-7 раз увеличение риска летального исхода

Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Брусина Е.Б. «Актуальные направления научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. - №2. – с. 40-44.



Люди, находящиеся в группе риска

По диагнозу

- Химиотерапия при раке
- сложное хирургическое вмешательство
- Ревматоидный артрит
- Диализ при терминальной стадии почечной болезни
- Пересадка органов и костного мозга

По возрасту

- Новорожденные
- Пожилые люди

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States. 2013

Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Брусина Е.Б. «Актуальные направления научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанной оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. - №2. – с. 40-44.



CANCER CHEMOTHERAPY

People receiving chemotherapy are often at risk for developing an infection when their white blood cell count is low. For these patients, any infection can quickly become serious and effective antibiotics are critical for protecting the patient from severe complications or death.

COMPLEX SURGERY

Patients who receive cardiac bypass, joint replacements, and other complex surgeries are at risk of a surgical site infection (SSI). These infections can make recovery from surgery more difficult because they can cause additional illness, stress, cost, and even death. For some, but not all surgeries, antibiotics are given before surgery to help prevent infections.



RHEUMATOID ARTHRITIS

Inflammatory arthritis affects the immune system, which controls how well the body fights off infections. People with certain types of arthritis have a higher risk of getting infections. Also, many medications given to treat inflammatory arthritis can weaken the immune system. Effective antibiotics help ensure that arthritis patients can continue to receive treatment.

DIALYSIS FOR END-STAGE RENAL DISEASE

Patients who undergo dialysis treatment have an increased risk for getting a bloodstream infection. In fact, bloodstream infections are the second leading cause of death in dialysis patients. Infections also complicate heart disease, the leading cause of death in dialysis patients. Infection risk is higher in these patients because they have weakened immune systems and often require catheters or needles to enter their bloodstream. Effective antibiotics help ensure that dialysis patients can continue to receive life-saving treatment.



ORGAN AND BONE MARROW TRANSPLANTS

Transplant recipients are more vulnerable to infections. Because a patient undergoes complex surgery and receives medicine to weaken the immune system for a year or more, the risk of infection is high. It is estimated that 1% of organs transplanted in the United States each year carry a disease that comes from the donor—either an infection or cancer. Effective antibiotics help ensure that organ transplants remain possible.

Инфекции в гинекологии

Гнойно-воспалительные заболевания продолжают оставаться одной из актуальных проблем современного акушерства.

Внедрение в акушерскую практику более полувека назад антибиотиков способствовало резкому снижению частоты послеродовых инфекционных заболеваний.

Однако в последнее десятилетие во всем мире отмечают рост послеродовых инфекций.

Частота послеродовых инфекционных заболеваний варьирует в связи с отсутствием унифицированных критериев и колеблется в пределах от 2% до 10%.

Несколько чаще инфекционные осложнения развиваются после операции кесарева сечения.

От септических акушерских осложнений во всем мире ежегодно гибнет около 150 тысяч женщин.

Септические осложнения в послеродовом периоде, как причина материнской смертности, продолжают держать печальное лидерство, занимая 1-2 место, деля его с акушерскими кровотечениями

**Серьезные патогены,
вызывающие
инфекции
ассоциированные
с системой
здравоохранения**



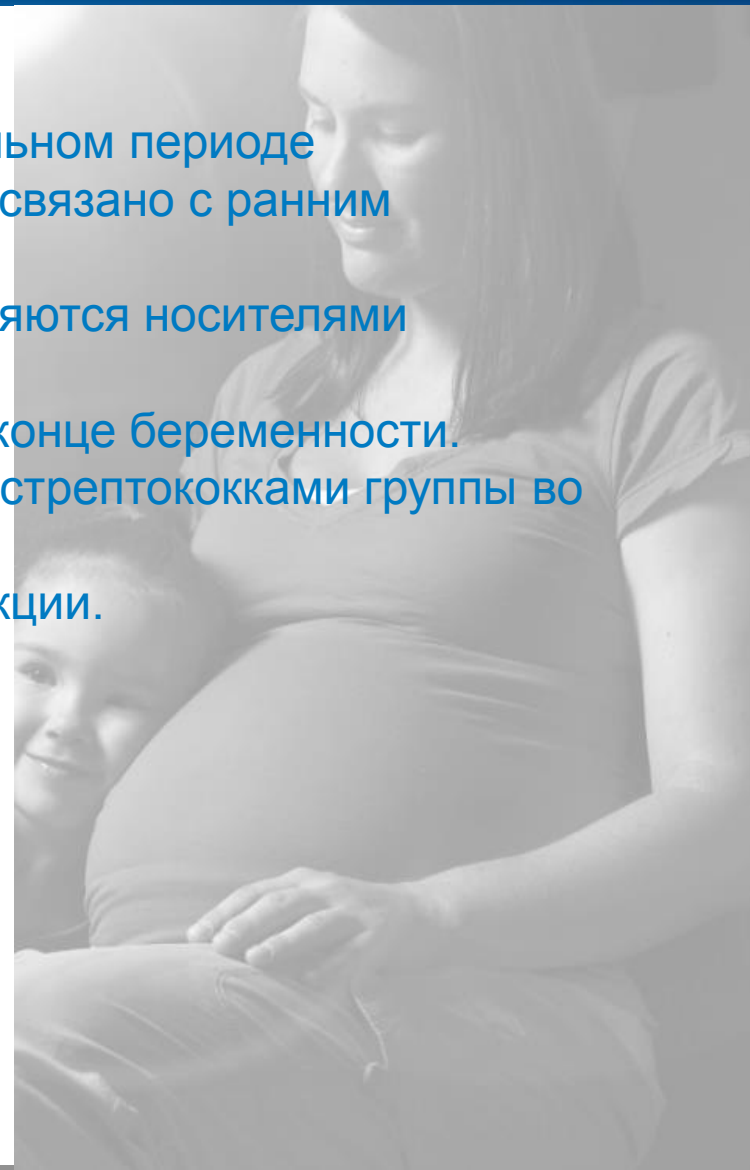
Статистика в РФ по GBS

Статистика по РФ:

- Растет число детской смертности в неонатальном периоде
- Около 35% смертей в первую неделю жизни связано с ранним неонатальным сепсисом
- Около 10-37% всех беременных женщин являются носителями стрептококков группы В.
- Из них 60-75% остаются положительными в конце беременности.
- 50% новорожденных заражаются от матери стрептококками группы во время родов
- около 1-2% из них развивают тяжелые инфекции.

Проявления инфекции:

- Остеомиелит
- Менингит
- Артрит
- воспаление легких
- сепсис



Тест Xpert® GBS



Проблематика

- Приказ МЗ РФ от «01» ноября 2012 г. № 572н Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»
- Исследование культуральным методом 35-37 неделя - практика

36 минут для решения с тестом Xpert® GBS

- Тест Xpert GBS может быть проведен прямо в процессе родов
- Результаты доступны за менее чем <50 мин – сообщают GBS+ или – статус матери
- Назначение правильной антибиотико-терапии для матери и ребенка в процессе родов эффективно снижает вероятность сепсиса в неонатальном периоде

1. Source: Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease, MMWR 2010; 59(No. RR-10)
* For Positive Results.

Текущее решение – оптимально?

30% женщин получают IV антибиотика в процессе родов:

- Большинство (24%) из-за колонизации GBS

Скрининг на 35-37 неделе, проблематика:

- статус колонизации на момент родов неизвестен
- До 46% женщин меняют статус колонизации GBS после 35-37 недели

Группы Риска:

- Среди тех, кому не провели скрининг
- Внезапные быстрые роды
- Роды раньше срока
- Скрининг был проведен культуральными методами на 35-37 неделях

Что нужно для теста, чтобы он мог быть проведен в родах?

Полностью автоматизированный процесс

- Пробоподготовка, амплификация и детекция
- Отсутствие преаналитических этапов
- Акушерка берет мазок и помещает в картридж, а картридж в прибор

Индивидуальный ПЦР для каждого пациента

- Женщина в родах не может ждать, когда наберется группа пацентов для проведения теста
- Ответ о статусе колонизации нужен как можно скорее



Задачи

Диагностика имеющихся госпитальных инфекций

- Быстрота диагностического метода
- Чувствительность чувствительность метода
- Ясный и эффективный клинический алгоритм ведения пациента

Предотвращение нового случая инфекции

- Эффективный скрининг
- Превентивные меры

Контроль резистентности

- Учет резистентных штаммов
- Ведение полной статистики
- Продуманная программа антибиотикотерапии

Предотвратимые хирургические инфекции

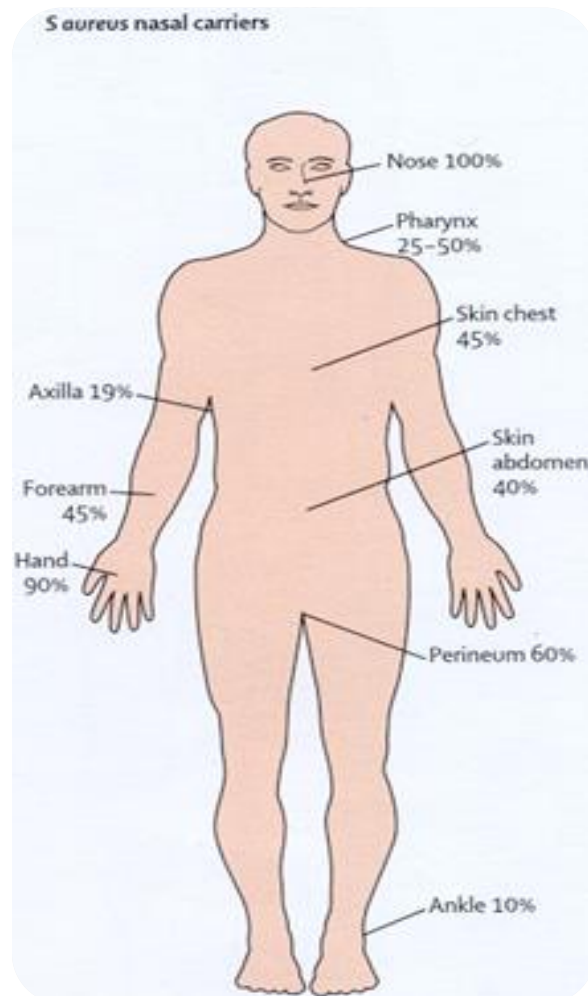
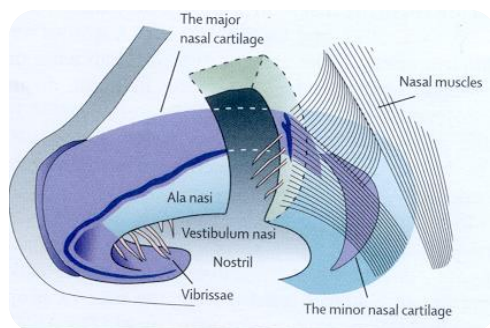
Золотистый стафилококк – Колонизация и передача

Основные сайты колонизации

- Нос (100%)
- Глотка (25-50%)
- Промежность (60%)
- Подмышечная впадина (19%)

Колонизированные пациенты

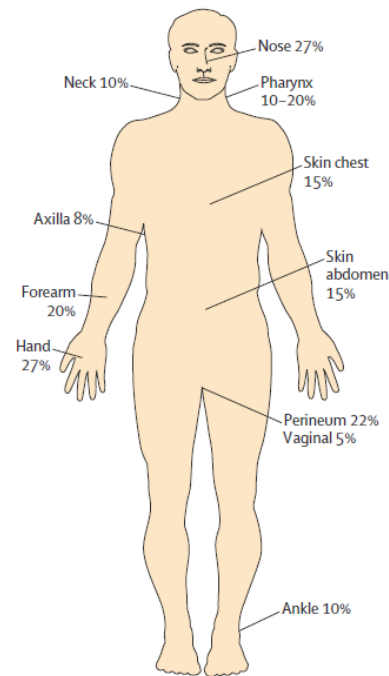
- могут передавать MRSA другим пациентам и персоналу
- имеют более высокий риск аутоинфекции



Носительство золотистого стафилококка

MSSA

- Около 20% -30% населения являются носителями золотистого стафилококка.
- Передняя носовая полость является основным местом для золотистого стафилококка.
- Среди носителей золотистого стафилококка в носовой полости, примерно половина также имеет эти микроорганизмы на коже.



MRSA

- Распространенность носительства MRSA в госпиталях варьирует между отделениями.
- В отделениях интенсивной терапии крупных больниц или университетских больницах, 5% -15% пациентов являются носителями MRSA при поступлении.

Связь хирургических инфекций и носительства *S. aureus*

Носительство золотистого стафилококка является основным фактором риска развития хирургических инфекций

Частота развития хирургических инфекций у носителей в 2-9 раз выше

Предоперационные носители чаще развивают раневые инфекции, чем не-носители, соответственно, 11% и 5,5% ($p < 0,05$).

SSI : surgical site infection

Kluytmans et al, Clin Microbiol Rev 1997 ; Perl et al, Ann Pharmacother 1998 ; Wenzel et al, J Hosp Infect 1995 ; Maillet, Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 13 (2011) 381-385 ; Wertheim et al. Lancet 2004

Великобритания:

Table 1 Cumulative SSI incidence by surgical category, NHS hospitals in England, April 2006–March 2011

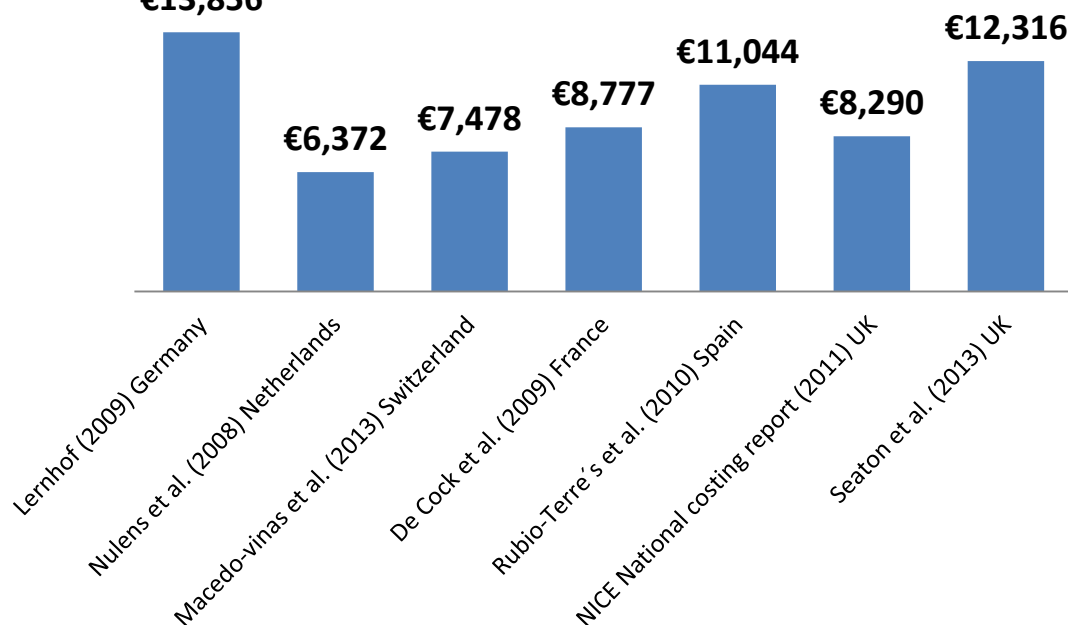
% хирургических инфекций

Общее количество операций

	Surgical site infections (numbers, rate and time to onset of infection)								
	No. operations	No. hospitals	Median length of hospital stay (days)	No. Inpatient	Total no. inpatient & readmission	Rate (%) - inpatient & readmission	95% CLs	Time to infection (days)	
								Median	IQR
Abdominal hysterectomy	5,388	31	4	37	80	1.5	1.2-1.8	8	5-12
Bile duct, liver and pancreatic surgery	1,559	6	10	117	126	8.1	6.8-9.6	8	5-12
Breast*	1,484	8	1	3	17	1.2	0.7-1.8	10	6-13
Cardiac (non-CABG)*	1,286	5	8	12	13	1.0	0.5-1.7	6	4-8
Cholecystectomy	619	5	3	9	11	1.8	0.9-3.2	8	5-20
Coronary artery bypass graft (CABG)	26,468	22	7	891	1,172	4.4	4.2-4.7	11	7-16
Cranial*	557	2	6	2	5	0.9	0.3-2.1	12	11-19
Gastric	1,093	10	10	48	48	4.4	3.3-5.8	9	5.5-11
Hip prosthesis	150,149	201	5	694	1,169	0.8	0.7-0.8	13	7-20
Knee prosthesis	162,728	196	5	396	895	0.6	0.5-0.6	14	6-26
Limb amputation	2,538	23	14	120	126	5.0	4.2-5.9	9	5-15
Large bowel	13,534	44	8	1,205	1,370	10.1	9.6-10.6	8	5-12
Reduction of long bone fracture†	7,580	32	4	62	104	1.4	1.1-1.7	14	10-24.5
Repair of neck of femur†	39,830	120	13	525	647	1.6	1.5-1.8	14	8-20
Small bowel	2,902	19	8	186	196	6.8	5.9-7.7	8	5.5-12
Spinal†	13,166	22	3	70	126	1.0	0.8-1.1	12	8-18
Vascular	7,798	36	7	171	221	2.8	2.5-3.2	12	9-17
Total	438,679	237		4,548	6,326				

Экономическое влияние инфекций MRSA в Европе

■ Дополнительные расходы (€) MRSA



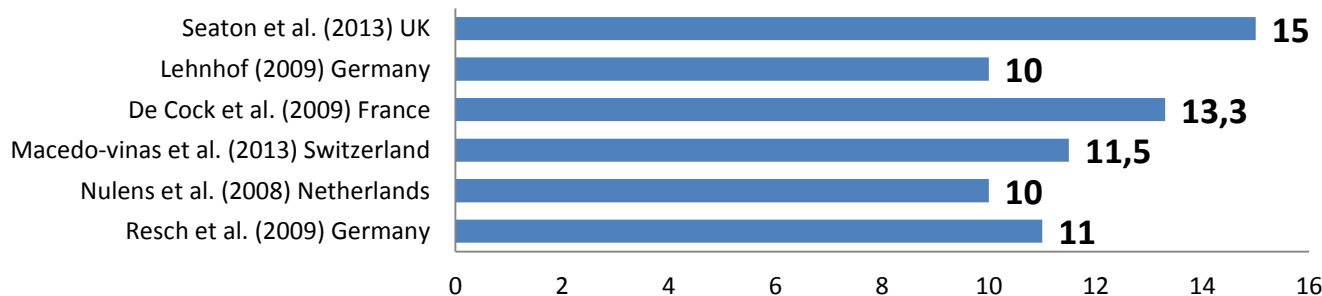
- Дополнительные расходы в результате инфекции MRSA на пациента:

€6,372- €13,856

- Увеличение госпитализации:

10- 15 дней

■ Среднее увеличение госпитализации (дни) MRSA



Экономический эффект. Затраты и выгоды быстрого молекулярного анализа

Costs

- Screened high risk patients

2008: 88/mo = 1,050/yr

2009: 139/mo = 1,663/yr

2010: 176/mo = 2,107/yr

2011: 182/mo = 2,181/yr

- PCR Assay ~ \$63 per test

Cost 2008: \$ 66,150

Cost 2009: \$104,769

Cost 2010: \$ 95,635

Cost 2011: \$ 86,209

Total Screening Cost
\$352,763

- NO ADDITIONAL FTE' S

- MRSA testing performed 24/7

Savings / Clinical Impact

82,373 patient days/91% occupancy

Rate of Infection/1000 Patient Days

- 0.90/1,000 = 74.3 infections (2007)

- 0.59/1,000 = 48.0 infections (2008)

- 0.29/1,000 = 23.8 infections (2009)

- 0.25/1,000 = 19.0 infections (2010)

- 0.17/1,000 = 13.0 infections (2011)

(2007 vs 2011)

Difference = 61.3 infections @ \$35,000
(\$2,145,500)

Decrease in 2008 hospital costs = \$920,500

Decrease in 2009 hospital costs = \$847,000

Decrease in 2010 hospital costs = \$168,000

Decrease in 2011 hospital costs = \$210,000

Total savings due to prevention = \$2,145,500

2007 – 2011

Снижение MRSA инфекций: - 82%

Экономия: - \$2.14M (86%)

Быстрый скрининг при госпитализации + деконтаминация мупироцин / хлоргексидин – Эффективно!

Снижение послеоперационных инфекций золотистым стафилококком - 60% (3,4% осн. гр. против 7,7% контроль)

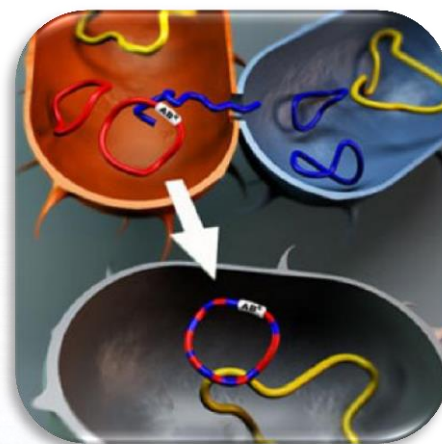
Снижение дней госпитализации: минус 1,8 дней (12,2 дн. Осн. гр. против 14,0 дн. контроль)

Эффект дезактивации мупироцином / хлоргексидином более важен при глубоком хирургическом вмешательстве (относительный риск 0,21, 95% ДИ, от 0,07 до 0,62).

Снижение затрат: стоимость профилактики < стоимости лечения (X 7)

Почему важна делекция SCC_{mec} типов

- Staphylococcal **C**assette **C**hromosome **mec** (SCC_{mec}) = мобильный генетический элемент
⇒ носительство *mecA* или *mecC* гена ⇒ устойчивость к метициллину и другим β-лактамным антибиотикам
- На сегодня, описано 11 главных SCC_{mec} типов¹
- Некоторые SCC_{mec} типы могут нести гены резистентности к не β-лактамным **антибиотикам**
- Штаммы MRSA могут быть внутрибольничными (HA-MRSA) или внебольничными (CA-MRSA). CA-MRSA обычно несут SCC_{mec} типов IV или V, и часто ассоциированы с генами, кодирующими лейкоцидин Пантон-Валентайн²
- В ряде стран Европы возникли клоны MRSA связанные с взаимодействием со скотом. Животноводство-ассоциированные MRSA (LA-MRSA), принадлежащие к клональному комплексу 398, могут привести к инвазивным инфекциям, включая эндокардит, остеомиелит, и вентилятор-ассоциированной пневмонии⁴



⇒ Важно детектировать все типы SCC_{mec}, чтобы не пропустить ни один штамм MRSA

¹ <http://www.sccmec.org>

² R. H. Deurenberg et al., CMI 2007

³ S. Roisin et al., EJMD 2011

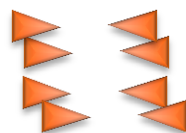
⁴ J. David et al., CDC EID, 2013

Хpert® = 2 набора праймеров: SCCmec и *mecA* + *mecC*

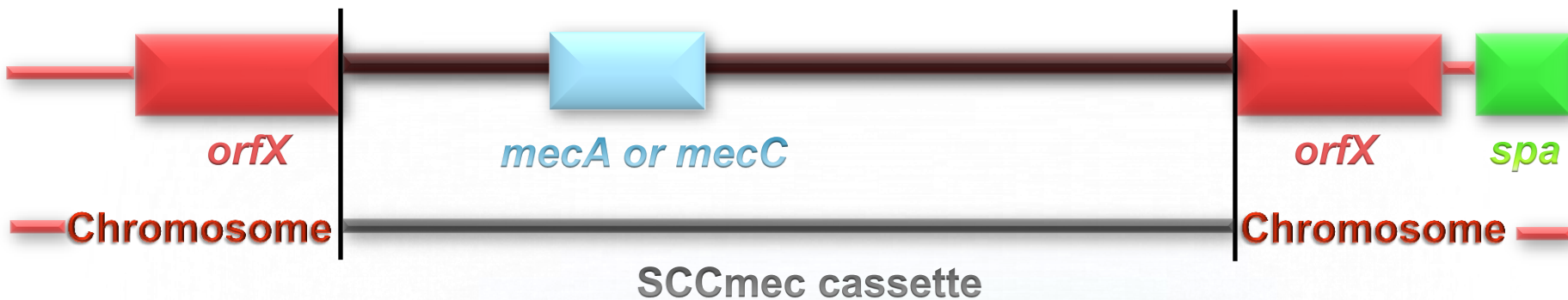
<<Наборы праймеров>>

orfX-SCCmec

mecA/C



orfX-SCCmec junction



HA, CA, LA - MRSA детектируются и избегается потеря *mecA*

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Уровень опасности:
ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ

- 172 000 инфекций *Clostridium difficile* в Европе
- 3 000 миллионов € в год
- 5 000-15 000 € на один случай



***Clostridium difficile* вызывает угрожающую жизни диарею**



***Clostridium difficile* (*C. difficile*) вызывает опасную для жизни диарею**

- Эти инфекции в основном встречаются у людей, у которых были недавнее медицинское обслуживание и прием антибиотиков
- Часто, инфекции *C. difficile* встречаются у госпитализированных людей или недавно прошедших госпитализацию

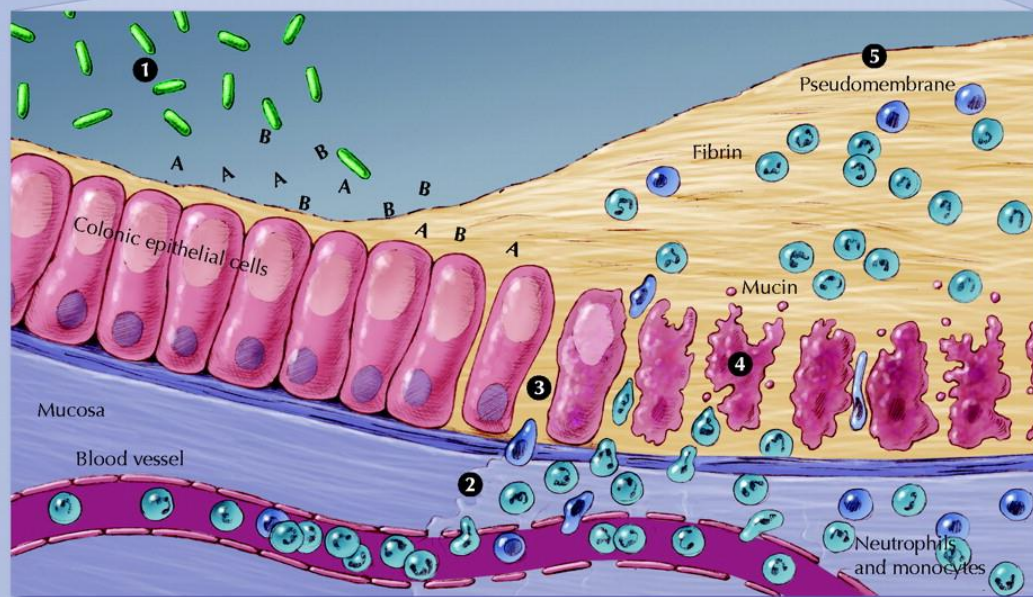
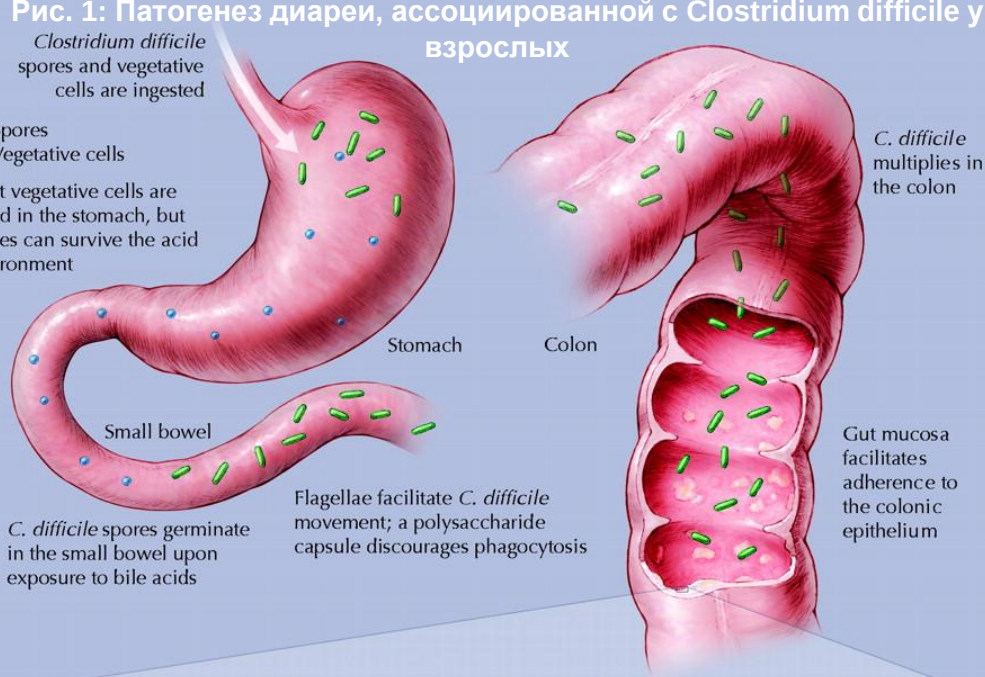
Резистентность

- В 2000 году появился более опасный штамм бактерий. Этот штамм устойчив к антибиотикам семейства фторхинолонов, которые обычно используются для лечения других инфекций
- Этот штамм распространился по всей Северной Америке и Европе, заражая и убивая большое количество людей в зонах распространения
- Штаммы, несущие бинарный токсин ассоциированы с неэффективностью лечения

C. Difficile - Общая информация

- Difficile – сложный, так как сложно выделить и очень медленный рост при культивировании
- грамположительная, анаэробная бактерия, которая широко распространена в окружающей среде, особенно в почве
- Есть вегетативная форма и споры
- C. Difficile опасна токсинами, которые она продуцирует
- Наиболее известны токсин А (энтеротоксин) и токсин В (цитотоксин), а также бинарный ТОКСИН

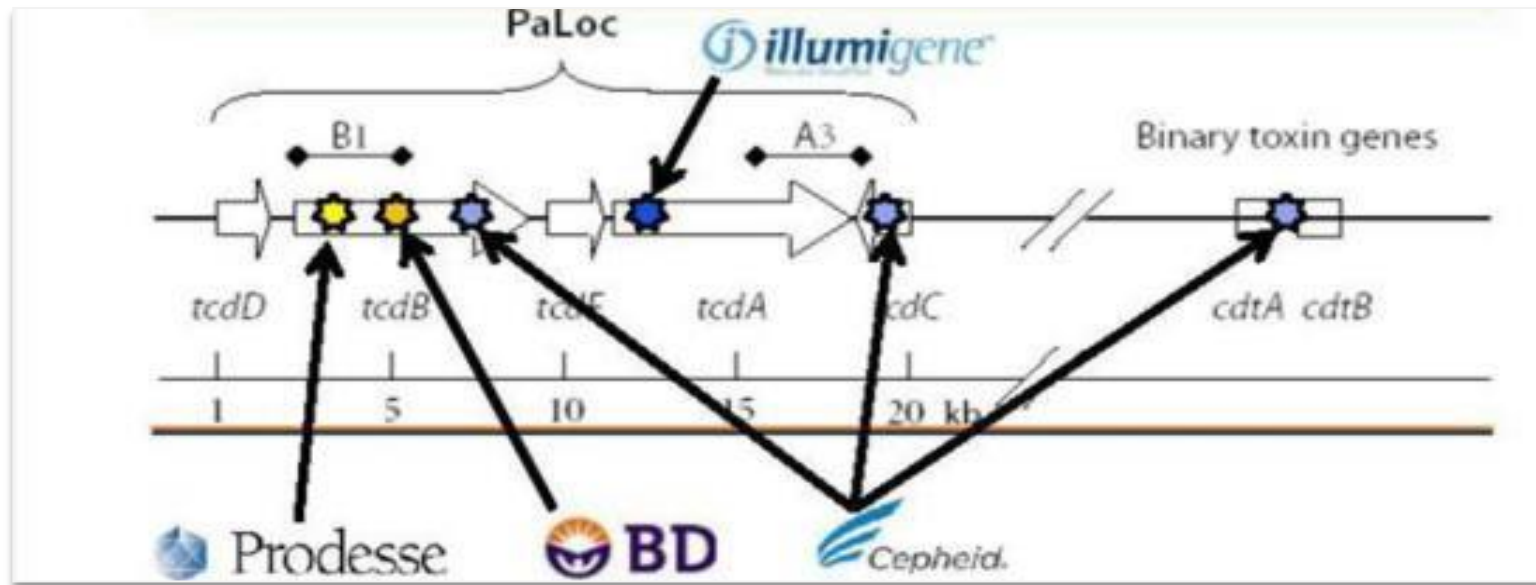
Susan M. Poutanen, and Andrew E. Simor CMAJ 2004;171:51-58; Tech Coloproctol (2014) 18:223–232



C. difficile vegetative cells produce toxins A and B and hydrolytic enzymes (1). Local production of toxins A and B leads to production of tumour necrosis factor- α and proinflammatory interleukins, increased vascular permeability, neutrophil and monocyte recruitment (2),

opening of epithelial cell junctions (3) and epithelial cell apoptosis (4). Local production of hydrolytic enzymes leads to connective tissue degradation, leading to colitis, pseudomembrane formation (5) and watery diarrhea.

Хpert® *C.difficile*, единственный тест по требованию, определяющий бинарный токсин



UPMC
UNIVERSITÉ PARIS
SORBONNE UNIVERSITÉS

Распространенность и патогенность штаммов *Clostridium difficile* положительных на бинарный токсинЮ которые не продуцируют токсины А и В

Hôpitaux
Universitaires
Est-Parisien
SAINT-ANTOINE

- Настоящее исследование предполагает, что штаммы *C. difficile*, производящие только бинарный токсин, могут быть патогенными, несмотря на отсутствие ТСДА и ТcdВ.
- Результаты тестов *C. difficile*, которые положительны методом ПЦР только по бинарному токсину должны быть приняты во внимание.

Бинарный токсин = более опасный и фатальный

	Токсины А и В	Бинарный токсин	Смерть через 30 дней после инф.	Кумулятивный риск смерти через 60 дней	Кумулятивный риск смерти через 90 дней
<i>C. difficile</i> риботип не-027	+	+	27,8%	30,5%	36,1%
<i>C. difficile</i> риботип 027	+	+	28%	37,1%	38,9%
<i>C. difficile</i> А и В	+	-	17%	24,5%	26,8%
CD-неселективные	/	/	13,6%	18,4%	20,9%

- Смертность наиболее высока после заражения штаммами, обладающими генами бинарного токсина в дополнение к токсинам А и В, независимо от риботипа
- Штаммы, кодирующие гены токсинов А и В, но не бинарного токсина, показали более низкую смертность

Профилактика инфекций

Решение Cepheid

- Полный ассортимент тестов GeneXpert на госпитальные инфекции для быстрого скрининга и диагностики помогает улучшить назначения антибиотиков и проводить тестирование как в амбулаторных и стационарных условиях

**Персонализированный ПЦР – результат для каждого пациента
через час после назначения**



1



2



3

Удобство платформы



GX-4



GX-16



- Модульная система
- Независимая работа каждого модуля
- Вся информация о тесте на картридже
- Нет кросс-контаминации



Модуль
GeneXpert®

Xpert® *C. difficile*,

Более чувствительный тест, чтобы избежать пропущенные случаи



Fast

45-minute identification



Accurate

Superior test accuracy



Easy

Two minutes hands-on time

CE-IVD Xpert – Меню тестов

Available Now

Xpert® MRSA
 Xpert® SA Nasal Complete
 Xpert® MRSA/SA SSTI
 Xpert® MRSA/SA BC
 Xpert® *C. difficile*
 Xpert® *vanA/vanB*
 Xpert® Norovirus (NEW!)
 Xpert® Carba-R (NEW!)
 Xpert® Flu
 Xpert® Flu/RSV XC (NEW!)
 Xpert® EV
 Xpert® MTB/RIF
 Xpert® CT & Xpert® CT/NG
 Xpert® GBS
 Xpert® HPV (NEW!)
 Xpert® TV (NEW!)
 Xpert® FII&FV
 Xpert® BCR-ABL

20
Tests

2015

MRSA Gen 3
 HIV-1 Qualitative
 HCV Viral Load
 BCR-ABL Ultra
 Bladder CA –
 Monitor/Symptom

24
Tests

2016-17

*SA Nasal Complete-
 Next Gen*
 Group A/C Strep
 Meningitis/Encephalitis
 Pertussis
 GI Panel
 HSV 1/2 Typing
 Vaginitis
GBS Ultra
 HBV Viral Load
 Breast CA Stratifier
 Breast CA Signature

33
Tests

2018-19

Pancreatic CA
 Monitor
 EBV / NPC Screen
 EBV / NPC Monitor

36
Tests

 = International Tests

Notes: Targeted Test Menu Subject to Revision
 Tests in Italics Represent Product Improvements and are Excluded from Total Test Counts





Thank You.

Visit us at www.cepheid.com

