Da un sistema basato sui probiotici un contributo per contrastare AMR e ICA

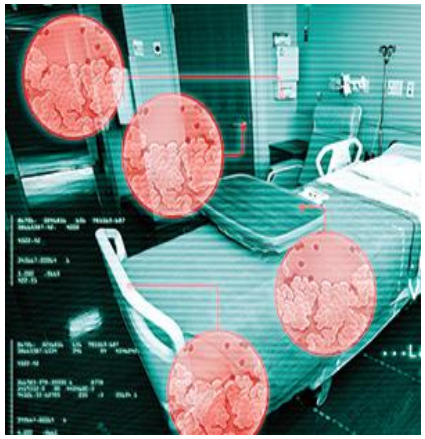
E. Caselli

Dept. Medical Sciences – University of Ferrara

Bologna - 24 giugno 2019

BACKGROUND

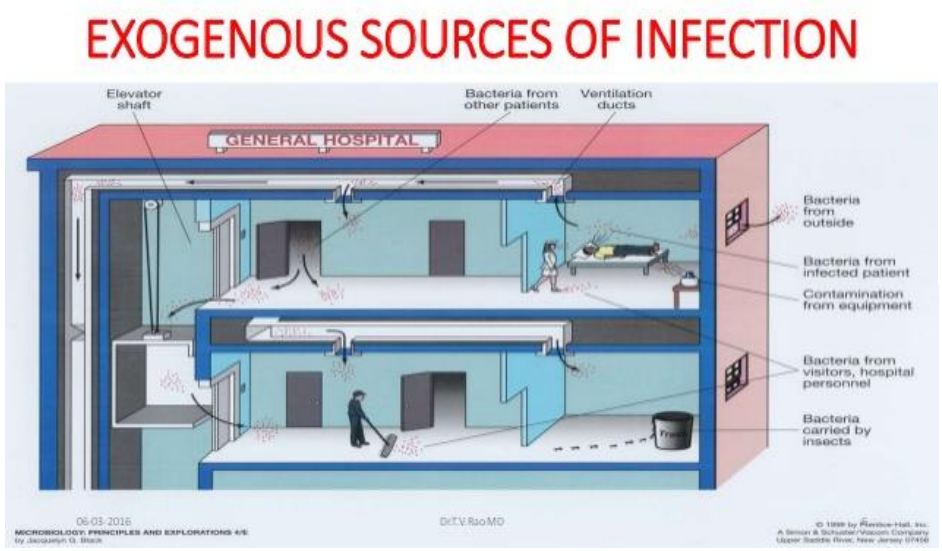
ICA problema globale (5-15% pazienti ospedalizzati): ~ **4 milioni pazienti** in EU ogni anno, >**33000 decessi** come diretta conseguenza , > 1.1 miliardi € costi sanitari.



Maggior cause:

- **<u>Persistente contaminazione microbica</u>** superfici ospedaliere
- **<u>Drug resistance (AMR)</u>**: patogeni ICA-associati MDR o panDR (MRSA, ESBL, KPC, ColR…)

WHO «**dirty dozen**» : priorità critica, alta & media in base a AMR



Controllo della contaminazione: finora **sanificazione convenzionale** (prodotti chimici)

- Non previene **ricontaminazione**
- Alto **impatto ambientale**
- Può favorire comparsa di **resistenti** (es: clorexidina induce ColR in KPC)

Metodi innovativi efficaci:

- Abbattimento **STABILE** della contaminazione
- Privi di **«side effects»** (AMR, impatto ambientale)

PCHS: Probiotic Cleaning Hygiene System

HUMAN MICROBIOME PROJECT

<u>MICROBIOMA</u>: l'uomo è un super-organismo, dove i microbi «buoni» preservano la salute, combattendo e rimpiazzando quelli «cattivi» → <u>ANTAGONISMO COMPETITIVO</u>

PCHS: detergenti eco-sostenibili contenenti **spore** di 3 specie di batteri probiotici del genere ***Bacillus*** (*<u>B. Subtilis</u>*, *<u>B. Pumilus</u>*, *<u>B. megaterium</u>*).

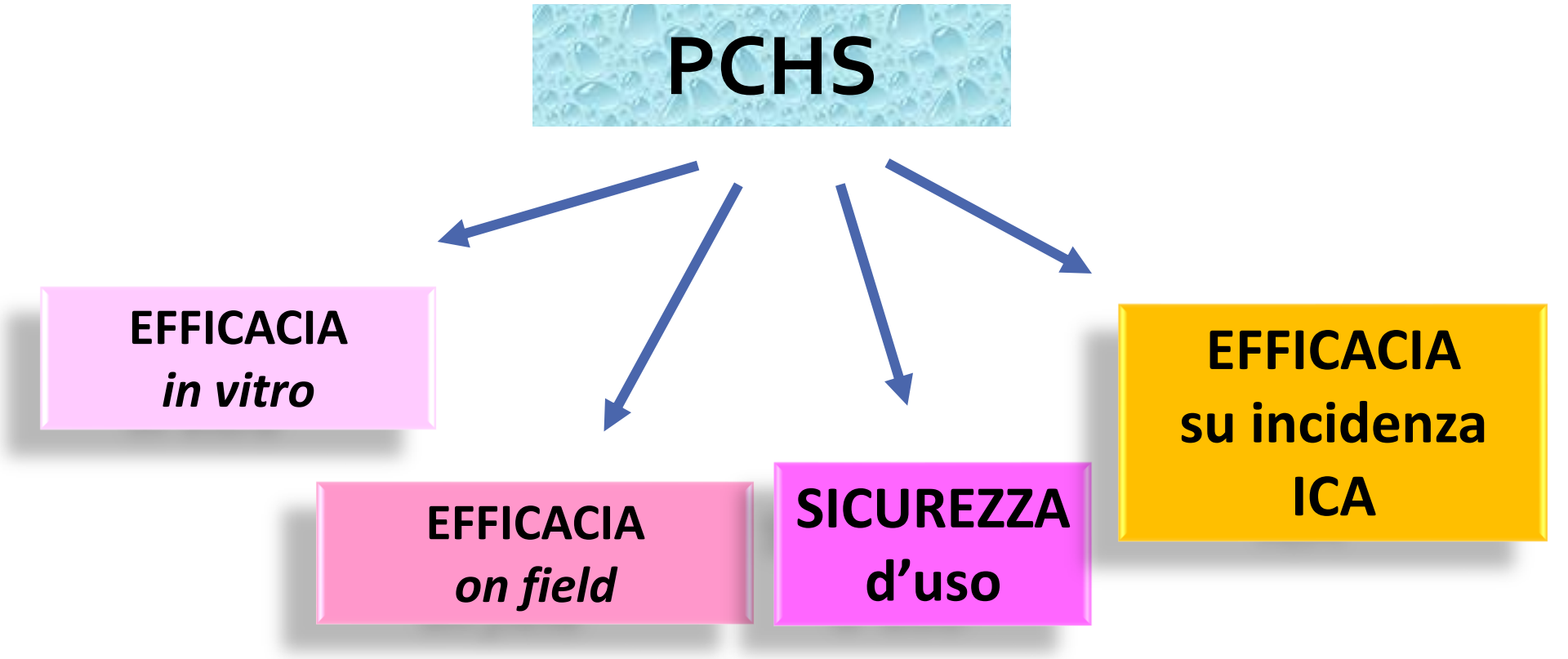
Bacillus spores uses

Traditional food preparation
Natto, Doenjang

Gut therapy
Enterogermina, Bactisubtil, Biocult, Biosporin, Bispan, Fora-balance, etc.

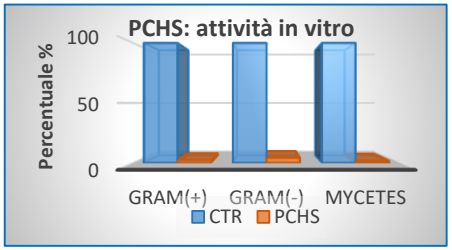
Agriculture
Biofungicides

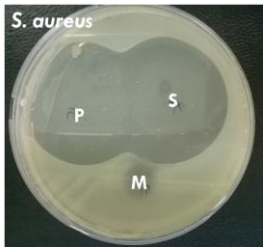
Farm animals
Food additives


PCHS
EFFICACIA
in vitro
EFFICACIA
on field
SICUREZZA
d'uso
EFFICACIA
su incidenza
ICA

PCHS

1. DECREMENTO STABILE dei patogeni sulle superfici (*in vitro* & on field)

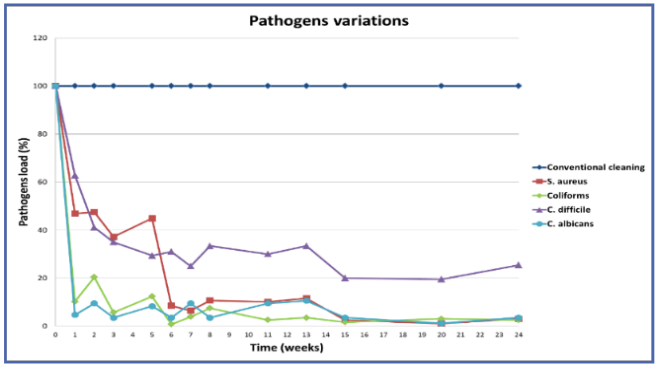





Adv Exp Med Biol - Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health
https://doi.org/10.1007/5584_2019_399
© Springer Nature Switzerland AG 2019

An Innovative Strategy for the Effective Reduction of MDR Pathogens from the Nosocomial Environment

Caselli Elisabetta, Maria D'Accolti, Soffritti Irene, Lanzoni Luca, Matteo Bisi, Volta Antonella, Berloco Filippo, and Mazzacane Sante



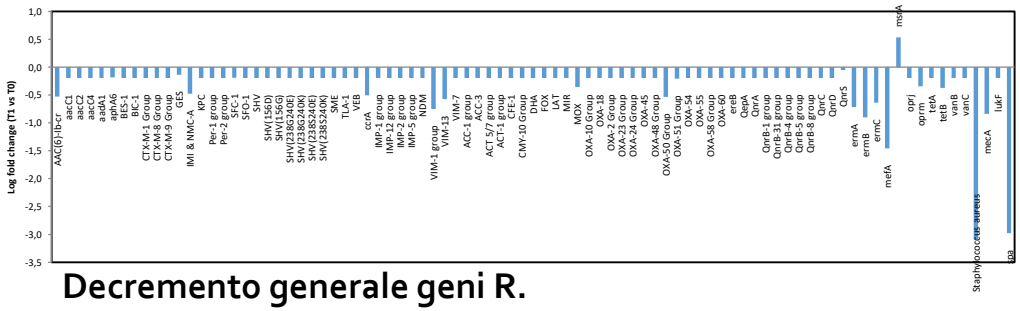

OPEN ACCESS Freely available online
PLOS ONE

Hard Surface Biocontrol in Hospitals Using Microbial-Based Cleaning Products

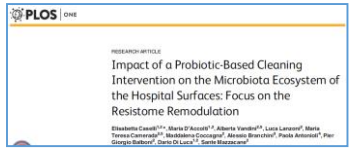
Alberta Vandini[1], Robin Temmerman[2,3], Alessia Frabetti[1], Elisabetta Caselli[4], Paola Antonioli[5], Pier Giorgio Balboni[4], Daniela Platano[6], Alessio Branchini[7], Sante Mazzacane[1]*

1 CIAS Laboratory, Centre for the Study of physical, chemical and microbiological Contamination of Highly Sterile Environments, Department of Architecture, University of Ferrara, Ferrara, Italy, 2 Laboratory of Microbial Ecology and Technology, Ghent University, Ghent, Belgium, 3 Chrisal R & D Department, Lommel, Belgium, 4 Department of Medical Sciences, Microbiology Section, University of Ferrara, Ferrara, Italy, 5 Department of Infection Prevention Control and Risk Management, Ferrara University Hospital, Ferrara, Italy, 6 Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy, 7 Department of Life Sciences and Biotechnology, University of Ferrara, Ferrara, Italy

2. NO selezione AMR



Decremento generale geni R.


PLOS ONE

Impact of a Probiotic-Based Cleaning Intervention on the Microbiota Ecosystem of the Hospital Surfaces: Focus on the Resistome Remodulation

3. SICUREZZA d'uso

3a. Stabilità genetica: no modificazioni genetiche (2011-oggi: analisi molecolari)

3b. Assenza rischio infettivo: no infezioni in pz ospedalizzati (2011-oggi: > 100000 pz); no presenza *Bacillus* nei campioni biologici da pz ospedalizzato (2011-oggi: > 55000 cp)


Journal of Hospital Infection 94 (2016) 193–208

Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/jhin

ELSEVIER

Letters to the Editor

Safety of probiotics used for hospital environmental sanitation

E. Caselli, P. Antonioli, S. Mazzacane

4. EFFICACIA su incidenza ICA

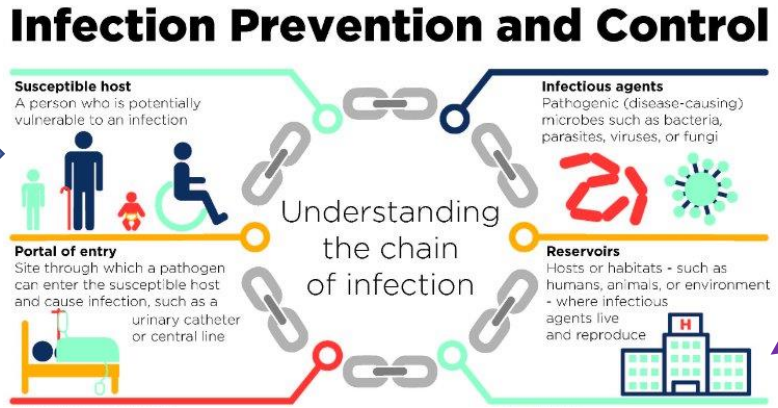
Rimodulazione microbiota ambientale ospedaliero → ICA?

Studio multicentrico SAN-ICA

Studio pre-post interventional

18 mesi

6 Ospedali & 5 Università in Italia



RESERVOIR?

SAN-ICA: *6 ospedali pubblici Italiani e 5 Università*

Ospedale Roma
Filippo Berloco
Francesca Trozzi

Ospedale Ferrara
Paola Antonioli
Silvano Nola

Ospedale Tolmezzo
Nelso Trua

Ospedale Foggia
Giovanni Villone
Ermelinda Del Buono

Ospedali Pavia-Vigevano
Antonella Mastretti
Francesca Campanella

Ospedale Feltre
Lorenzo Tognon
Paolo Grotto

Ferrara: Sante Mazzacane
Elisabetta Caselli

Udine: Silvio Brusaferro
Luca Arnoldo

Pavia: Gabriele Pelissero

Messina: Vincenza La Fauci

Università Bocconi-CERGAS
Rosanna Tarricone
Carla Rognoni

Analisi simultanea e continua:

1. **<u>Bioburden superficie</u> (analisi microbiologiche e molecolari)**
2. **<u>Incidenza ICA</u> (in *continuum*)**

><u>32,000</u> campioni ambientali

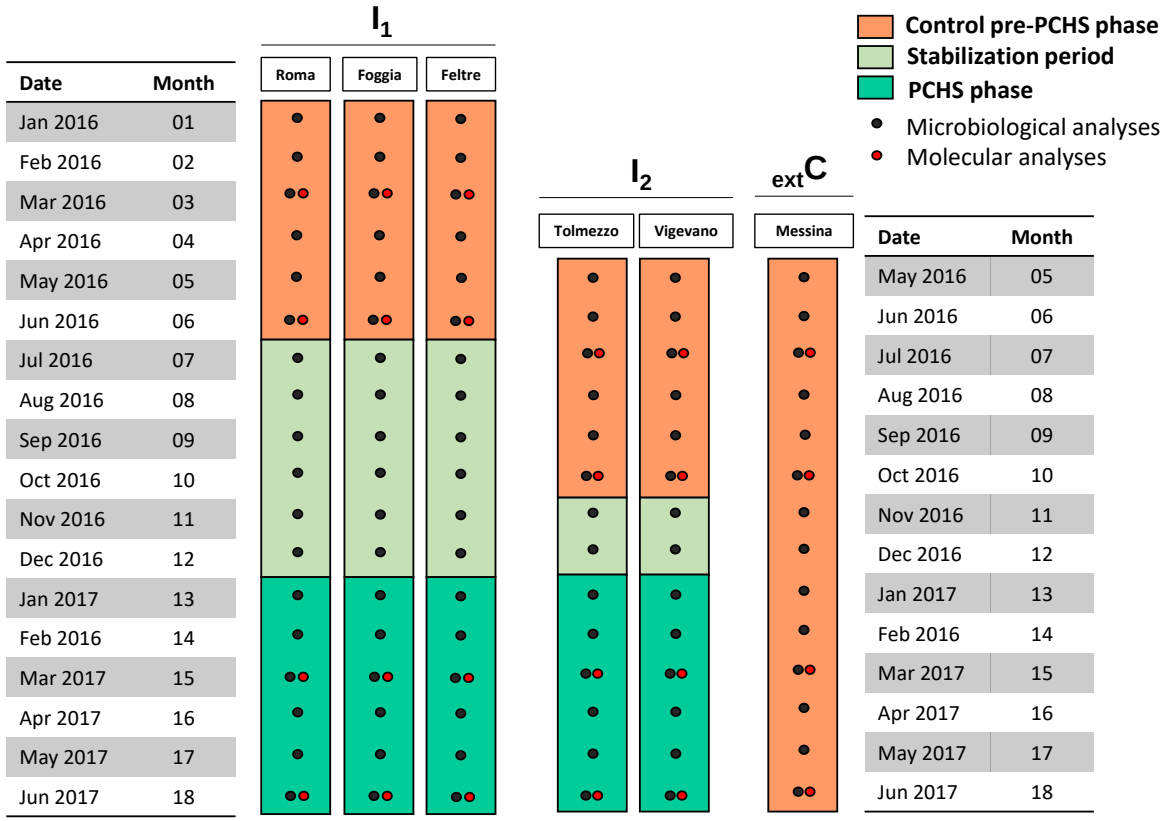
><u>12,000</u> pazienti

SAN-ICA study design

- Multicentrico
- Pre-post interventional
- 18 mesi
- reparti Medicina Interna

- **Intervention**: sostituzione sanificazione convenzionale con PCHS

STUDY DESIGN



Date	Month
Jan 2016	01
Feb 2016	02
Mar 2016	03
Apr 2016	04
May 2016	05
Jun 2016	06
Jul 2016	07
Aug 2016	08
Sep 2016	09
Oct 2016	10
Nov 2016	11
Dec 2016	12
Jan 2017	13
Feb 2016	14
Mar 2017	15
Apr 2017	16
May 2017	17
Jun 2017	18

Date	Month
May 2016	05
Jun 2016	06
Jul 2016	07
Aug 2016	08
Sep 2016	09
Oct 2016	10
Nov 2016	11
Dec 2016	12
Jan 2017	13
Feb 2016	14
Mar 2017	15
Apr 2017	16
May 2017	17
Jun 2017	18

Introduzione PCHS = UNICO cambiamento; no altre azioni IPC.

Staff ospedaliero non a conoscenza dell'intervention (procedura simile, staff pulizie non cambiato, ecc.)

Un ospedale non soggetto ad intervention: effetto Hawtorn

RISULTATI: MICROBIOTA

(Caselli E. et al., PLOS One 2018)

RIMODULAZIONE «STABILE» DEL MICROBIOTA

Tot CFU per i 6 patogeni testati

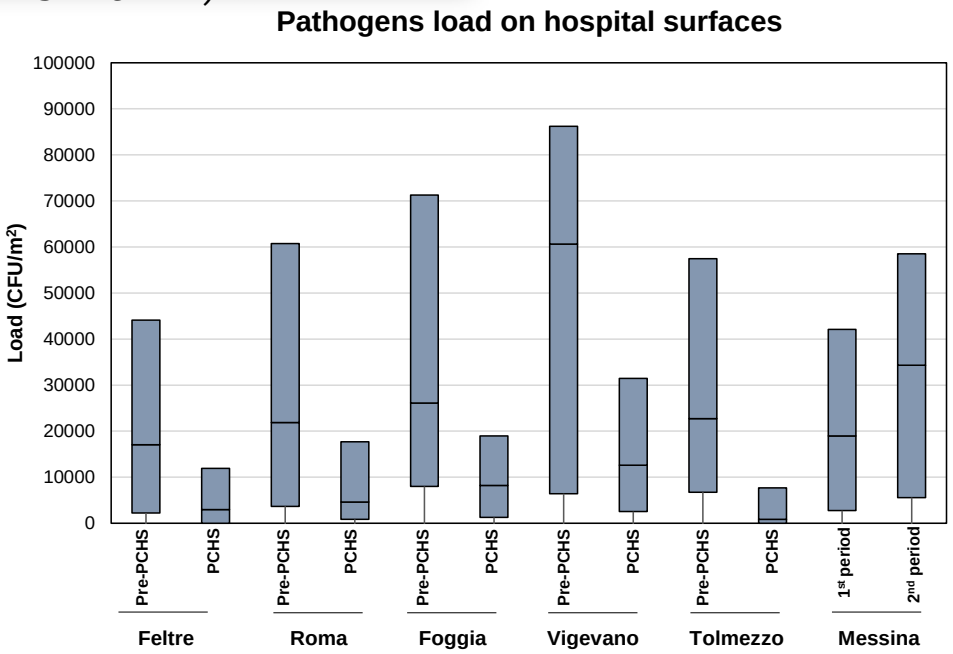
Mediana (6 campionamenti) delle fasi pre-PCHS e PCHS.

Pre-PCHS = 11,737 CFU/m^2

PCHS = 4,632 CFU/m^2

Decremento complessivo = **-83.0% (70-96.3%)**

No riduzione nell'ospedale di controllo esterno (non trattato).



PCHS-*Bacillus* sostituiscono i patogeni

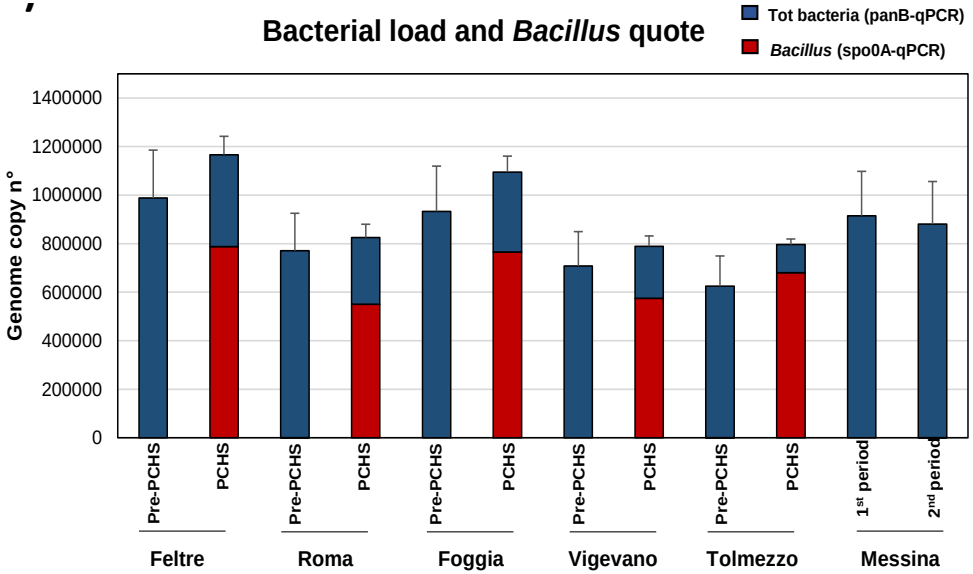
PCHS *Bacillus* %

Mediana (6 campionamenti) delle fasi pre-PCHS e PCHS.

Pre-PCHS = 0%

PCHS = **70% (40-87%)**

No variazione nell'ospedale di controllo esterno (non trattato).

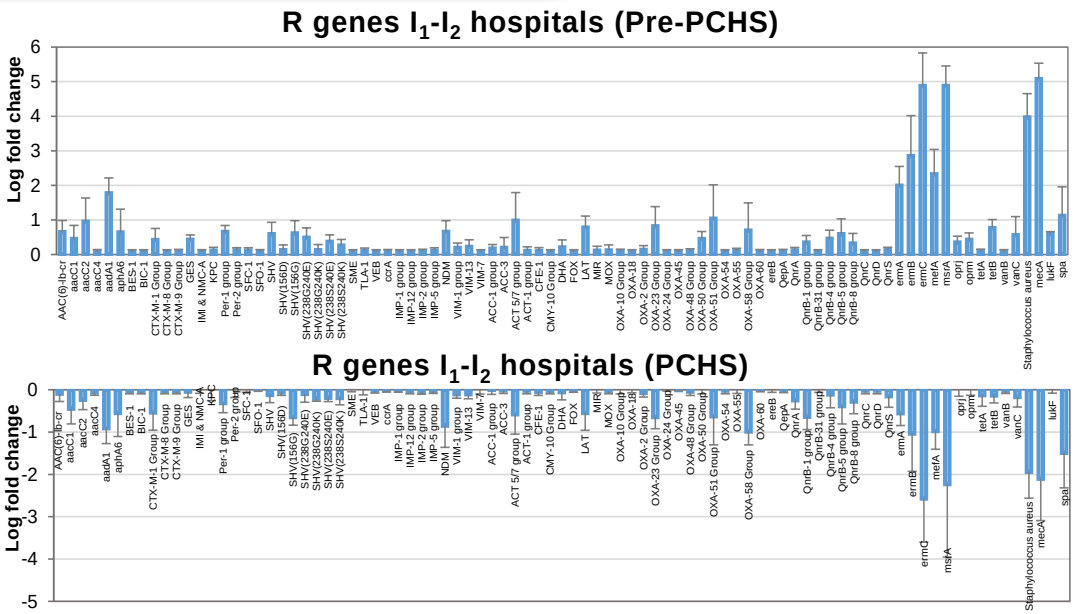


RISULTATI: AMR

(Caselli E. et al., PLOS One 2018)

DECREMENTO AMR

Analisi RESISTOMA
(microarray per 84 geni R)
RIDUZIONE dei geni R identificati nella fase pre-PCHS fino a **2-3 log** nella fase PCHS.
No riduzione nell'ospedale di controllo.



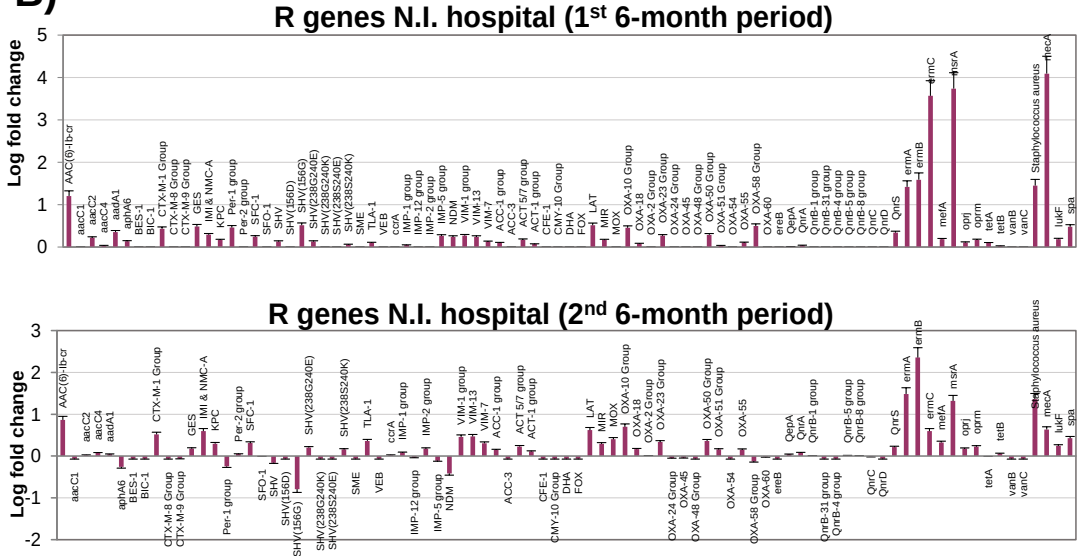
Dati confermati antibiogramma convenzionale su isolati *S. aureus* (-72.4% MDR)

-67-99% of main R genes (-72% colR *mcr-1*)

Infection and Drug Resistance — Dovepress
ORIGINAL RESEARCH
Impact of a probiotic-based hospital sanitation on antimicrobial resistance and HAI-associated antimicrobial consumption and costs: a multicenter study

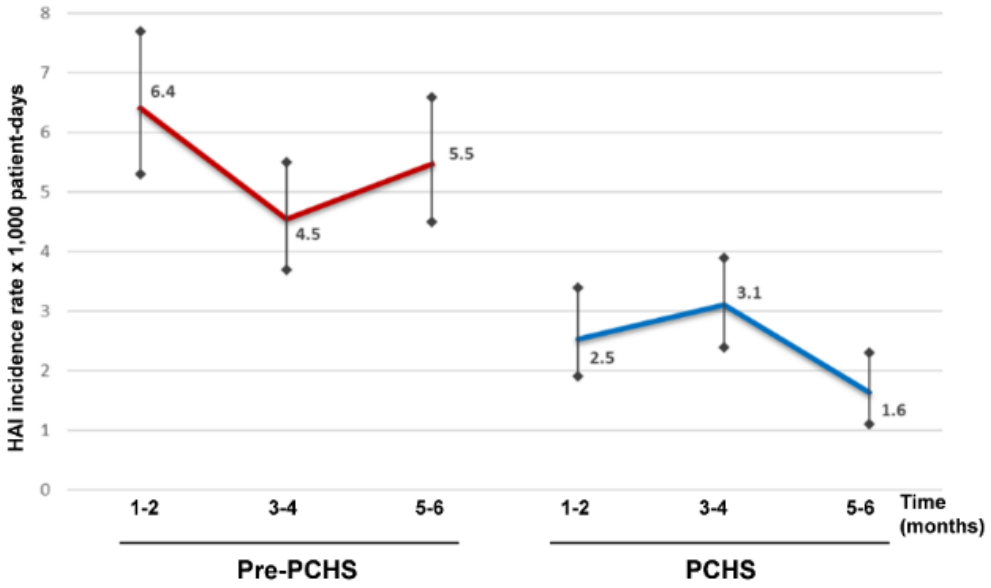
(Caselli E. et al., IDR 2019)

B)



RISULTATI: ICA

(Caselli E. et al., PLOS One 2018)



Incidenza ICA bimestrale:

- 6 mesi pre-PCHS
- 6 mesi PCHS

RIDUZIONE GLOBALE -52.1%

Osservata i tutti i settings, indipendentemente dai valori iniziali.

ICA più frequenti (reparti medicina interna):

- **UTI (57%): -60.9%**
- **BSI & Sepsi (24,2%): -60.1% (42.6-77.3%)**

Type of HAI	Pre-PCHS ($I_1 + I_2$) No. (%)	PCHS ($I_1 + I_2$) No. (%)	PCHS vs pre-PCHS
TOTAL	314 (100%)	141 (100%)	-55.0%
Urinary tract infections-UTI	179 (57.0%)	70 (49.6%)	-60.9%
Bloodstream infections-BSI	54 (17.2%)	31 (22.0%)	-42.6%
Systemic-clinical sepsis	22 (7.0%)	5 (3.5%)	-77.3%
Gastrointestinal-GI	17 (5.4%)	6 (4.3%)	-64.7%
Skin and soft tissue	15 (4.8%)	6 (4.3%)	-60.0%
Pneumonia	12 (3.8%)	8 (5.7%)	-33.3%
Lower respiratory tract	10 (3.2%)	6 (4.3%)	-40.0%
Reproductive tract	1 (0.3%)	-	-100%
Eye, ear, nose and throat or mouth EENT	1 (0.3%)	2 (1.4%)	+100%
Bone and joint	-	1 (0.7%)	+100%
Intra-abdominal	-	1 (0.7%)	+100%
Not specified	3 (1.0%)	5 (3.5%)	+66.7%

RISULTATI: ICA

(Caselli E. et al., PLOS One 2018)

Analisi multivariata: tutti i fattori di rischio significativamente associati ad ICA
PCHS = fattore indipendente protettivo**: OR=0.44** → **rischio dimezzato**

Variables	OR	95% CI	*P*
Male	0.78	0.63-0.96	0.01812
Age 65-74 vs Age <65	1.71	1.18-2.48	0.0047
Age 75-84 vs Age <65	1.88	1.33-2.67	0.0004
Age 85 or more vs Age <65	1.78	1.22-2.58	0.0026
Length of stay	1.08	1.07-1.09	p<0.0001
Incontinence	0.85	0.66-1.10	0.2253
Disorientation	1.37	1.05-1.76	0.0226
Self-sufficiency	0.92	0.69-1.43	0.5600
Pressure sores	0.99	0.69-1.44	0.9757
Ventilation	1.07	0.68-1.67	0.7702
ATB 2 week before	0.97	0.68-1.37	0.8479
MDRO at admission	0.86	0.47-1.57	0.6230
Urinary catheter (any type)	2.68	2.10-3.41	p<0.0001
CVC	1.99	1.40-2.82	0.0001
PCHS	0.44	0.35-0.54	p<0.0001

RISULTATI: ICA

(Caselli E. et al., Infection & Drug resistance, in press)

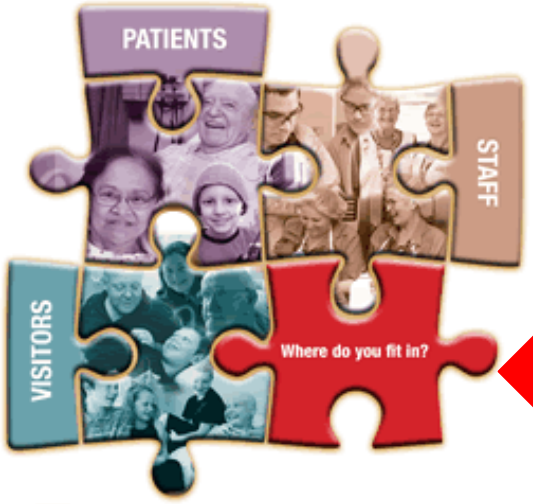
-52% riduzione ICA

Drug types	Molecules (n)	
	Pre-PCHS	PCHS
Beta-lactams*	126	75 (-40.5%)
Fluoroquinolones	111	20 (-82%)
Glycopeptides	43	18 (-58.1%)
Cephalosporins	43	22 (-48.8%)
Antifungals	31	6 (-80.6%)
Acid antibiotics	11	1 (-90.9%)
Polymixins	7	3 (-57.1%)
Sulphamides	6	1 (-83.3%)
Aminoglycosides	5	2 (-60.0%)
Others	16	9 (-43.7%)
Tot	403	160 (-60.3%)

-60%
riduzione consumo di farmaci ICA-associato

-75%
riduzione globale dei costi associati a terapia

Risultati confermati anche dopo matching dei pazienti (unpublished results).



E’ possibile intervenire a livello ambientale (rimodulazione microbiota) per combattere ICA & AMR

- **Importante riconoscere l’igiene ambientale come parte della soluzione**
- **Considerare tecnologie che possano impattare significativamente su AMR e ICA**
- **Importanza del MONITORAGGIO per determinare livello e tipo di contaminazione nel tempo, qualsiasi sia il tipo di sanificazione scelto**

ELECTRIC LIGHT DID NOT COME FROM THE CONTINUOUS IMPROVEMENT OF CANDLES

(Oren Harari)

GRAZIE!