



Modulazione del microbiota ospedaliero con il sistema PHCS: ICA e AMR

Elisabetta Caselli

Università di Ferrara

Roma, 18/10/2019



Università
degli Studi
di Ferrara

CAS

BE- μ BIOME (built-environments)



- **SUPER-ORGANISMO** con un proprio microbioma
- **Ambiente ospedaliero:** microbioma di origine antropica



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.



Maggiori cause:

- **Persistente contaminazione microbica** superfici ospedaliere
- **Drug resistance (AMR)**: patogeni ICA-associati MDR o panDR (MRSA, ESBL, KPC, CoLR...)

WHO: gruppo «**ESKAPE**» & «**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 ceppi **resistenti** (es: clorexidina induce CoLR in KPC; triclosan e chinolonici; ...)

Priority 1: CRITICAL
Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa, colistin-resistant Enterobacteriaceae, colistin-resistant, 2 nd generation cephalosporin-resistant
Priority 2: HIGH
Enterococcus faecium, vancomycin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant Methicillin-resistant staphylococci Campylobacter, fluoroquinolone-resistant Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant Neisseria gonorrhoeae, 2 nd generation cephalosporin-resistant, tetracycline-resistant
Priority 3: MEDIUM
Staphylococcus pneumoniae, penicillin non-susceptible Meningococcus influenzae, ampicillin-resistant Stigella spp., tetracycline-resistant



Nuovi metodi, idealmente efficaci in:

- **Abbattimento STABLE** della contaminazione
- **Privi di «side effects»** (AMR, impatto amb...)



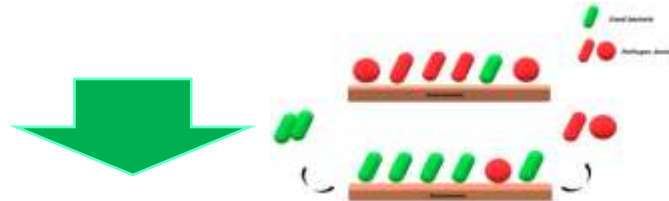
BACKGROUND

PCHS® (Probiotic Cleaning Hygiene System)



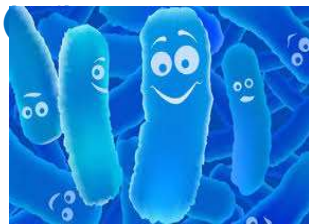
MICROBIOMA BALANCE: piuttosto che eliminare tutti i microbi, può essere più efficace sostituire i microbi «cattivi» con microbi «buoni», che combattono e rimpiazzano quelli «cattivi»

→ **ESCLUSIONE COMPETITIVA**



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

SPORE Bacillus



SCOPO DELLA RICERCA

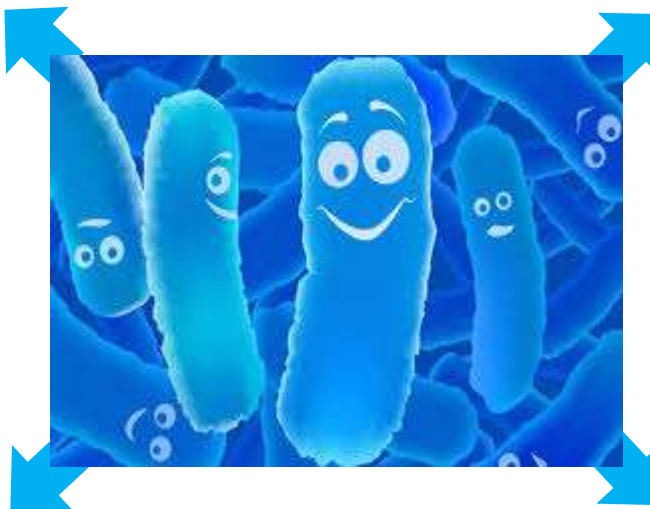


Possiamo modulare stabilmente il MICROBIOMA ospedaliero, in modo simile a quanto riconosciuto per il corpo umano, per impattare efficacemente sui rischi ad esso associati:
AMR e ICA?



Decremento
STABILE dei
patogeni?

Selezione ceppi
resistenti (AMR)?



SICUREZZA
d'uso?

Impatto su
frequenza ICA?



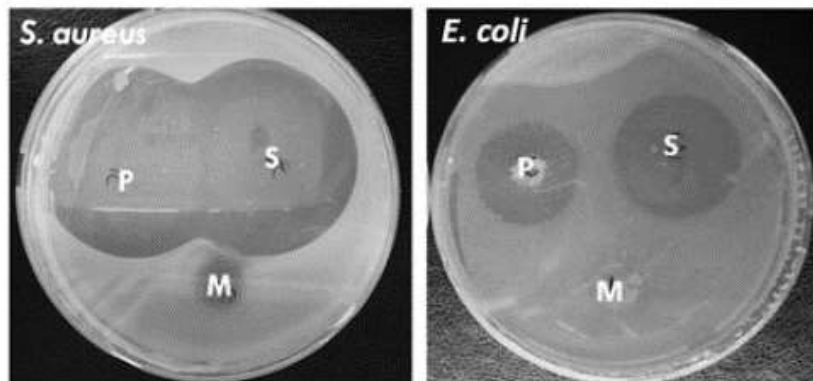


EFFICACIA (*in vitro*)

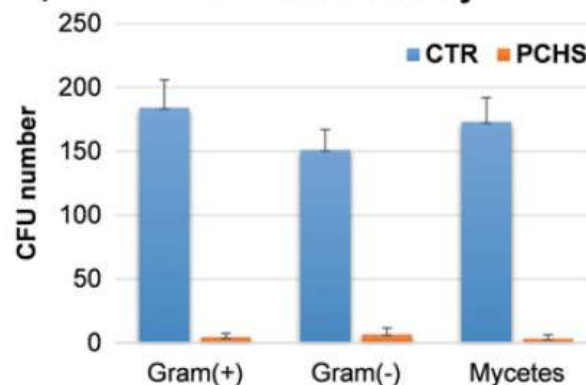
>90% INIBIZIONE crescita patogeni

(esclusione competitiva
+ produzione batteriocine)

B)



A) PCHS *in vitro* activity



C)

Group	Species	Percentage of growth inhibition		
		<i>B. subtilis</i>	<i>B. pumilus</i>	<i>B. megaterium</i>
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	94±5%	93±6%	29±9%
	<i>S. pyogenes</i>	97±2%	95±3%	35±12%
Gram (-)	<i>E. coli</i>	57±6%	53±9%	28±6%
	<i>P. aeruginosa</i>	62±10%	42±11%	19±4%
	<i>K. pneumoniae</i>	52±12%	44±10%	20±6%
	<i>Proteus</i>	55±9%	39±10%	22±5%
	<i>E. cloacae</i>	92±5%	75±9%	31±7%
	<i>S. marcescens</i>	78±15%	49±7%	21±3%

Adv Exp Mod Biol - Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-339>
 © Springer Nature Switzerland AG 2019



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

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

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

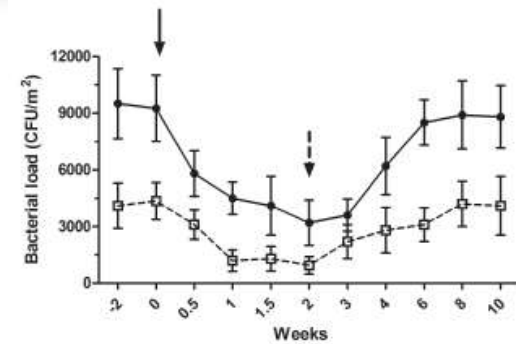
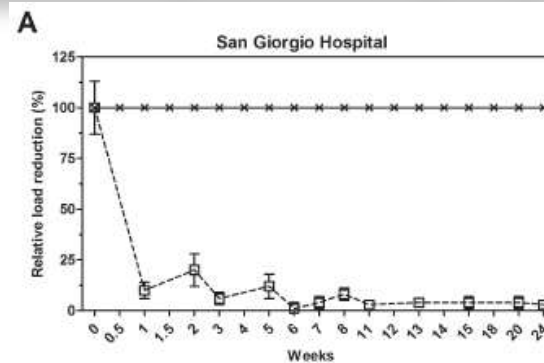
**Hard Surface Biocontrol in Hospitals Using Microbial-
Based Cleaning Products**

Alberta Vandini¹, Robin Temmerman^{2,3}, Alessia Frabetti¹, Elisabetta Caselli⁴, Paola Antonioli⁵,
Pier Giorgio Balboni⁴, Daniela Platano⁶, Alessio Branchini⁷, Sante Mazzacane^{1*}



EFFICACIA (in campo)

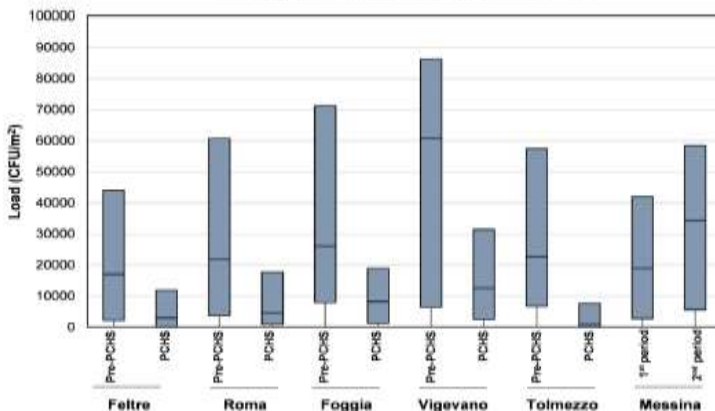
➤ **MULTICENTRICO, reparti paralleli**
STABILE DECREMENTO del carico (CFU)
 dei patogeni (*ESKAPE group*) rispetto alla
 sanificazione convenzionale: **-80%**



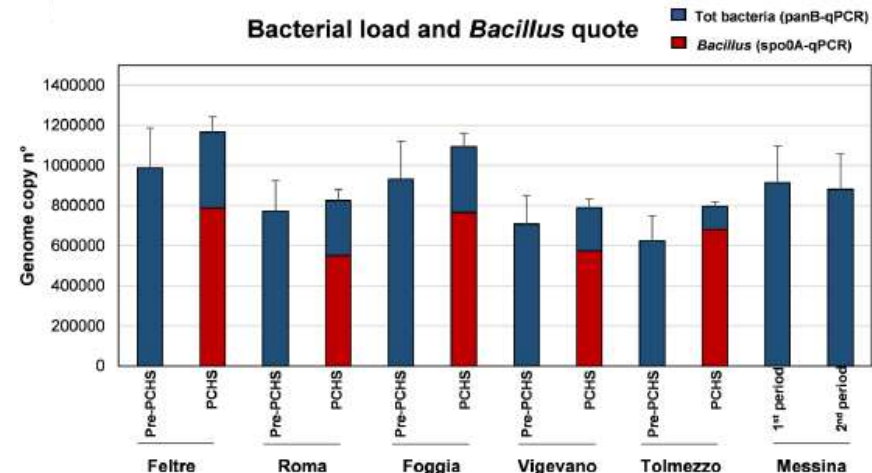
➤ **MONO-MULTICENTRICO, PRE-POST (stessi reparti)**
STABILE MODULAZIONE MICROBIOTA (*ESKAPE group*
pathogens) in tutti le strutture trattate (non nei
 controlli): **-83% (70-96,3%)**; mediana di 6 mesi.

SOSTITUZIONE dei patogeni con *PCHS-Bacillus* (non nei
 controlli): fino a **70% (40-87%)**; mediana di 6 mesi

Pathogens load on hospital surfaces



Bacterial load and *Bacillus* quote

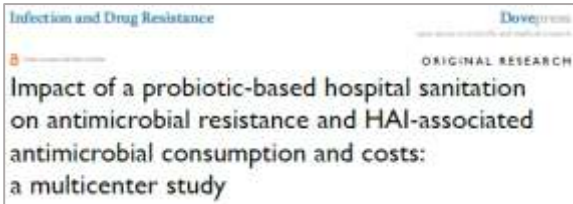
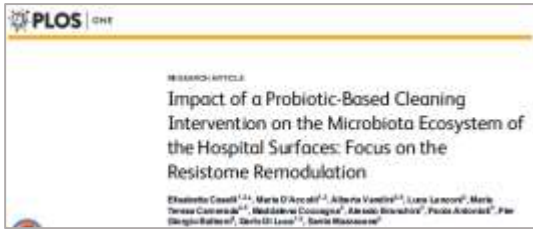


AMR

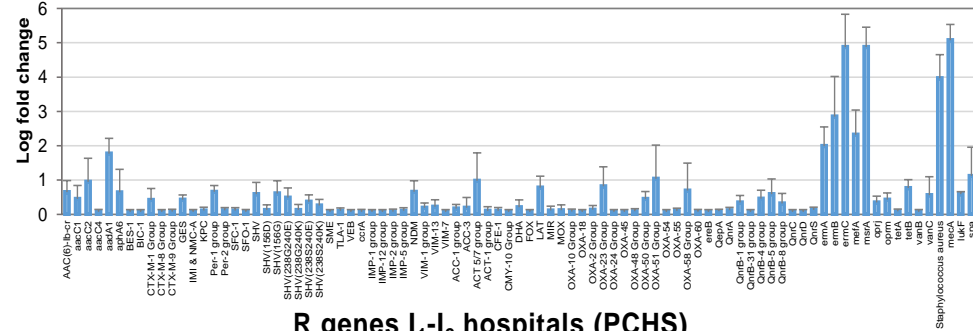
TUTTI GLI STUDI (MONO-MULTICENTRICI)

Analisi RESISTOMA del microbiota ospedaliero: **NESSUNA** selezione di ceppi resistenti, anzi un **CALO** di tutti i geni R fino a **3 logs** (non nei controlli).

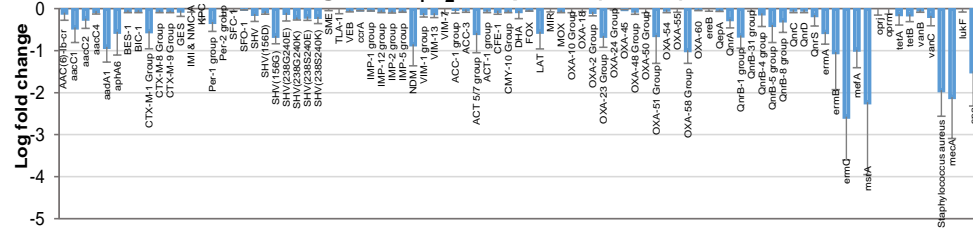
Decremento confermato con **ANTIBIOGRAMMI** tradizionali sugli isolati: **-72.4%** ceppi MDR (*S. Aureus*)



R genes I₁-I₂ hospitals (Pre-PCHS)

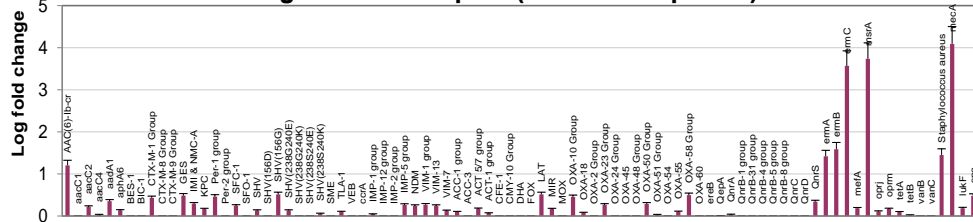


R genes I₁-I₂ hospitals (PCHS)

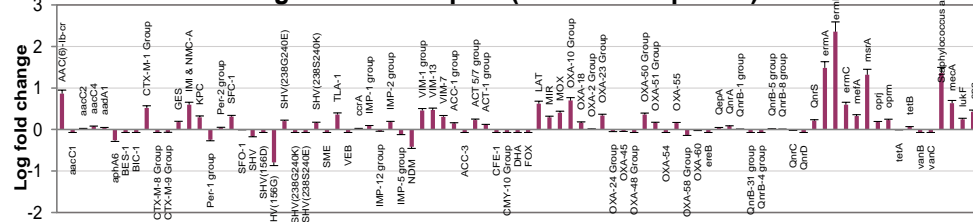


B)

R genes N.I. hospital (1st 6-month period)



R genes N.I. hospital (2nd 6-month period)



SICUREZZA D'USO

TUTTI GLI STUDI (MONO-MULTICENTRICI)

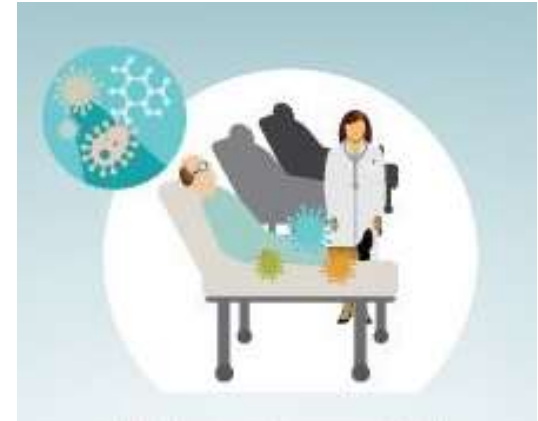
STABILITA' GENETICA



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.



RISCHIO INFETTIVO



Analisi RESISTOMA effettuata in tutte le strutture dal 2011 (ongoing...):
NESSUNA acquisizione di nuovi geni rispetto ai ceppi originali

Sorveglianza microbiologica effettuata in tutte le strutture dal 2011 (ongoing...):
NO infezioni causate da PCHS-Bacillus;
NO presenza di PCHS-Bacillus nei campioni clinici (>60,000)



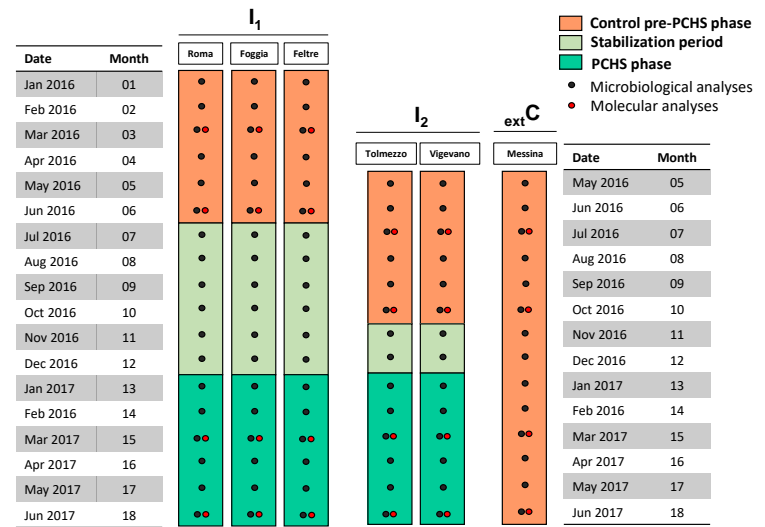
IMPATTO su ICA

Infection Prevention and Control



- Multicentre
- Pre-post
- 18 months
- Internal Medicine

STUDY DESIGN



6 Ospedali Italiani pubblici e 5 Università

Analisi simultanea e continua:

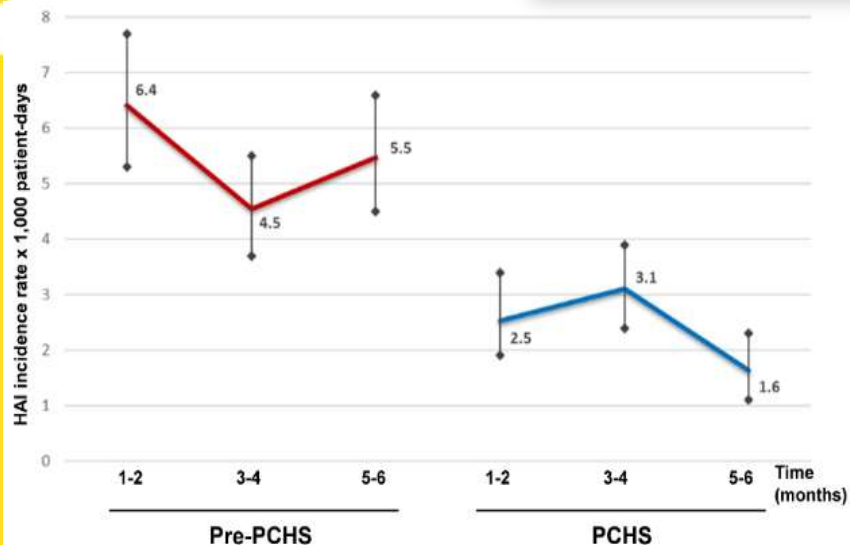
1. Bioburden superficiali (analisi microbiologiche e molecolari)
2. Incidenza ICA (in *continuum*, tutti i tipi di ICA)

>32,000
campioni
ambientali

>12,000
pazienti



RISULTATI: ICA



RIDUZIONE GLOBALE: -52.1%

- n° ICA/tot pazienti: **314/5930 vs 141/5531**
- Incidenza ICA/1000 gg-pazienti: **5.4 vs 2.4**

Tipi più frequenti:

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

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

Analisi multivariata di tutti i fattori di rischio significativamente associati a insorgenza di ICA:

PCHS emerge come fattore protettivo indipendente

OR=0.44 → rischio dimezzato



CONSUMO FARMACI & COSTI

Table 3 Drug consumption and therapy days during pre-PCHS and PCHS phases of the survey

Drug types	Molecules (n)		Therapy days (n)	
	Pre-PCHS	PCHS	Pre-PCHS	PCHS
β-Lactams*	126	75 (-40.5%)	1,140	711 (-37.6%)
Fluoroquinolones	111	20 (-82%)	723	102 (-85.9%)
Glycopeptides	43	18 (-58.1%)	442	178 (-59.7%)
Cephalosporins	43	22 (-48.8%)	354	136 (-61.6%)
Antifungals	31	6 (-80.6%)	287	41 (-85.7%)
Acid antibiotics	11	1 (-90.9%)	68	2 (-97.1%)
Polymyxins	7	3 (-57.1%)	85	56 (-34.1%)
Sulfamides	6	1 (-83.3%)	43	9 (-79.1%)
Aminoglycosides	5	2 (-60.0%)	39	27 (-30.8%)
Others	16	9 (-43.7%)	112	98 (-12.5%)
Total	403	160 (-60.3%)	3,339	1,382 (-58.6%)

Note: *With or without β-lactamase inhibitors.

-60%
consumo farmaci ICA-associato



-75%
riduzione costi terapia ICA-associata

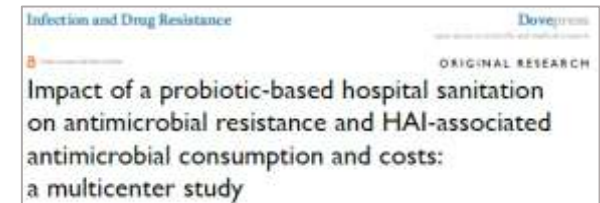
*Risultati confermati dopo matching dei pazienti (ca. 4800 pazienti per fase)

**Si può ulteriormente migliorare il sistema?
Azione RAPIDA & SPECIFICA**

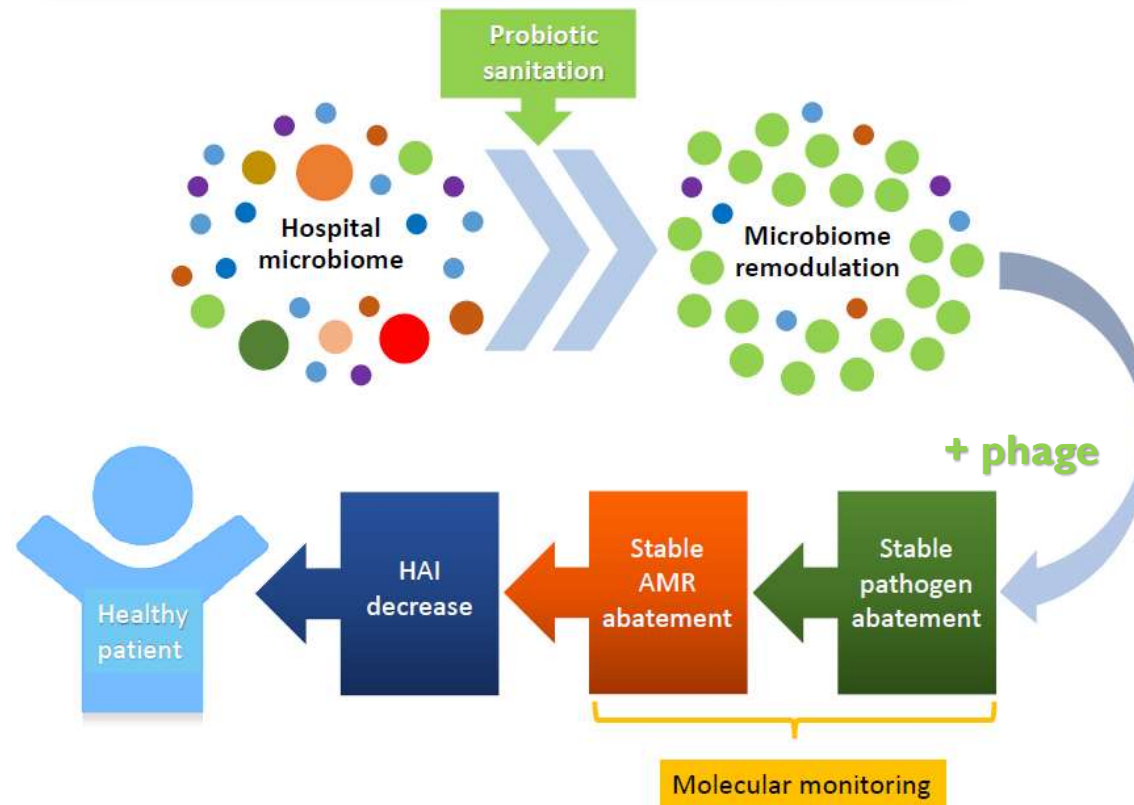


BATTERIOFAGI LITICI (i nemici dei nostri nemici...)

(in collaborazione con Eliava Institute, Tbilisi, Georgia)



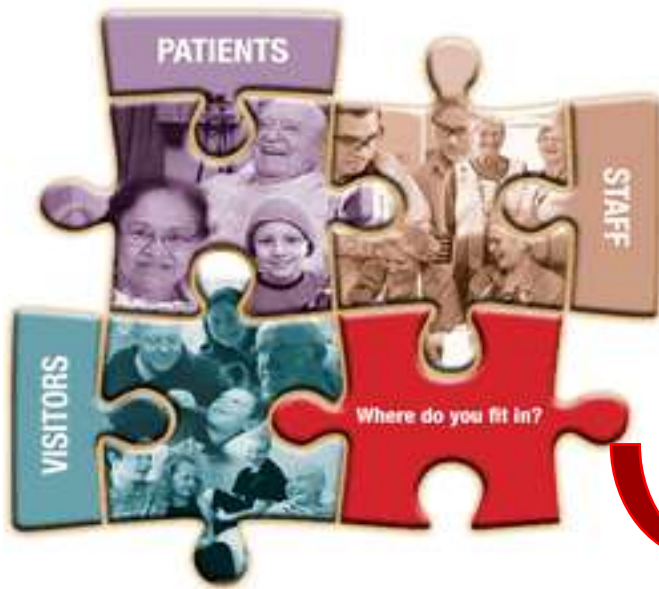
CONCLUSIONI



La RIMODULAZIONE STABILE del microbiota ospedaliero è possibile, e può impattare significativamente sui microrganismi associati ad insorgenza di ICA



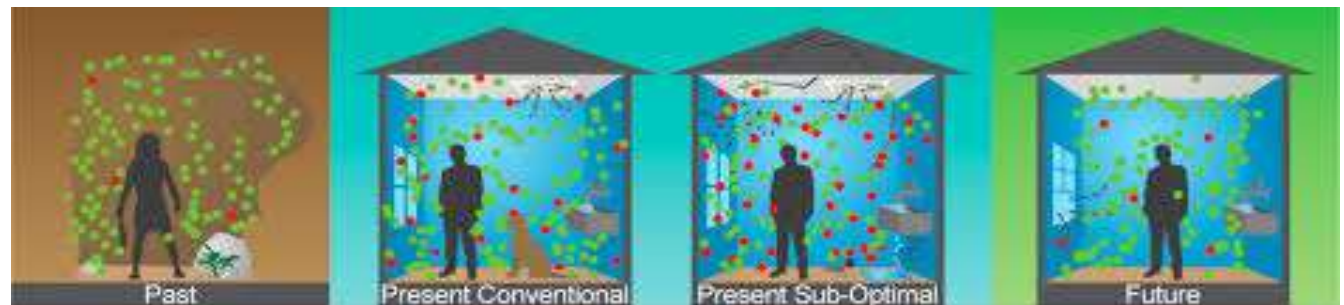
CONCLUSIONI



Possibile intervenire a livello ambientale
(rimodulazione microbiota) per combattere ICA & AMR

Importanza monitoraggio per definire la qualità
igienica dell'ambiente di cura (...linee guida)

Future perspectives: the «BYGIENE» balance



ELECTRIC LIGHT DID NOT COME FROM THE CONTINUOUS IMPROVEMENT OF CANDLES

(Oren Harari)



Dr. Maria D'Accolti
Dr. Irene Soffritti
Dr. Luca Lanzoni
Dr. Matteo Bisi
Dr. Antonella Volta
Prof. Sante Mazzacane



Thank you!!



ELIAVA Institute
(Tbilisi, Georgia):
Prof. Mzia Kutateladze

