II conferenza nazionale SIMPIOS
Pulizia, antisepsi e disinfezione in ambito sanitario

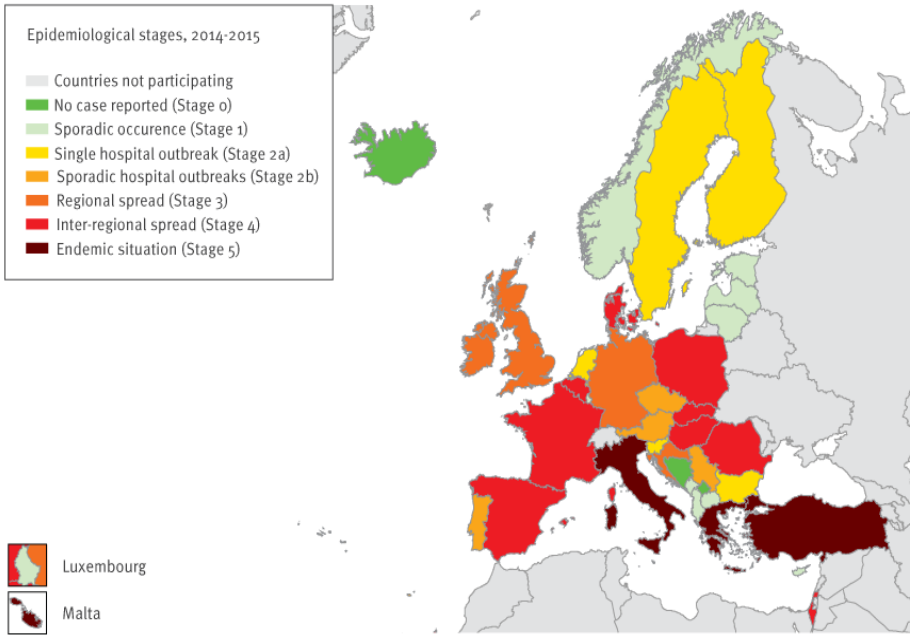
L'insorgenza di resistenza

Alberto Antonelli

PhD,
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli studi di Firenze

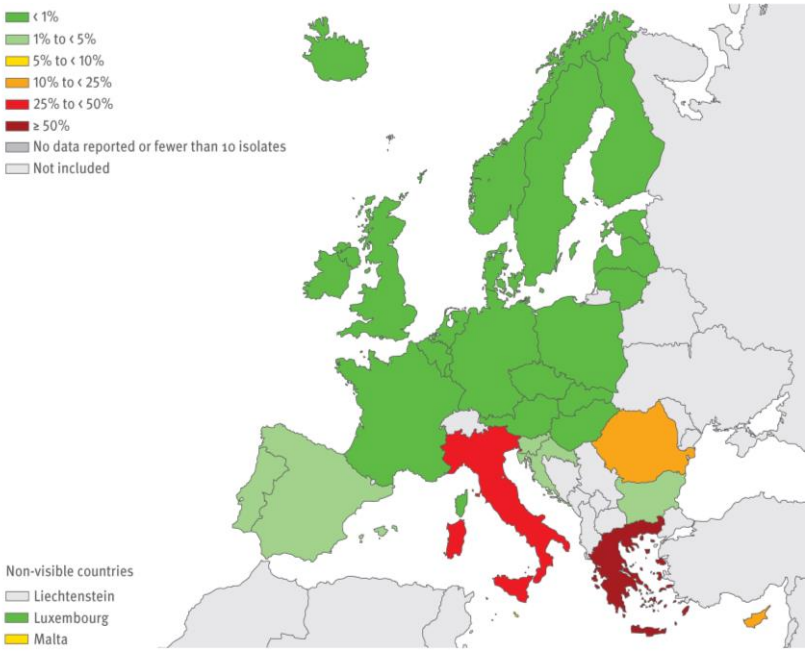
Epidemiologia di enterobatteri produttori di carbapenemasi in Europa

Prevalenza di enterobatteri produttori di carbapenemasi basata sulla auto-determinazione da parte di esperti nazionali, 2015



Albiger B, et al. Euro Surveill., 2015

Klebsiella pneumoniae. **Percentuale (%) di isolati invasivi con resistenza ai carbapenemi 2015**



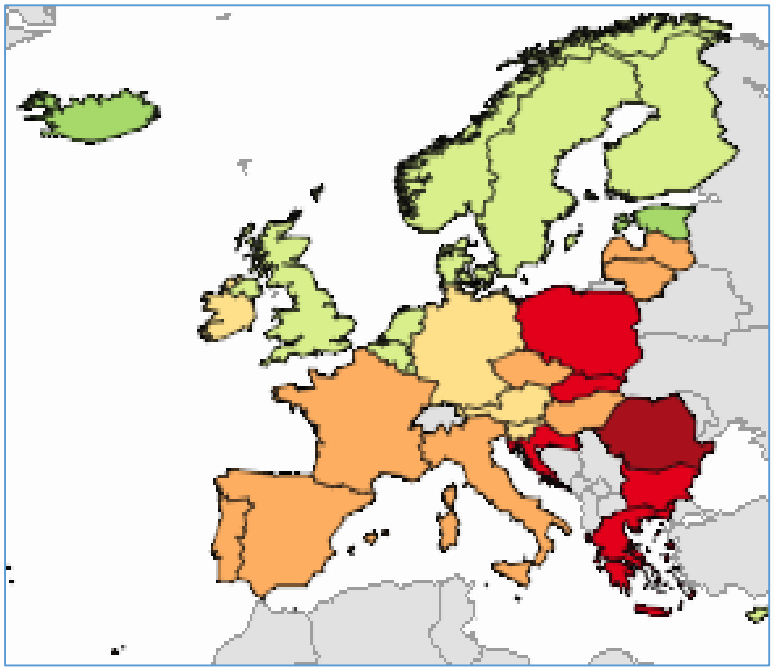
ECDC, Antimicrobial surveillance in Europe, 2015

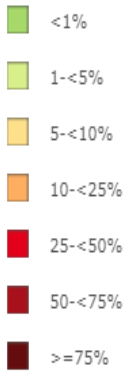
33,5 % in Italia

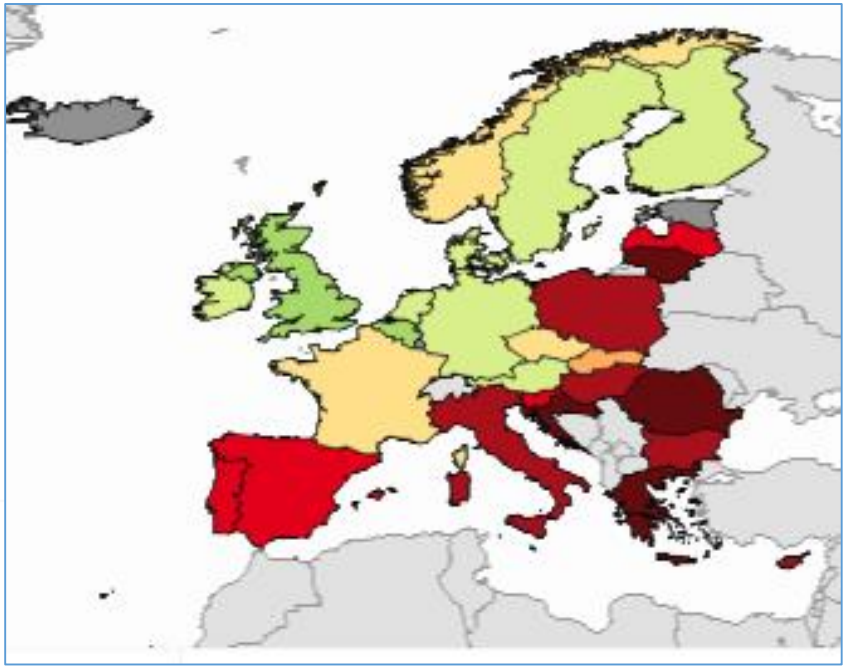
Epidemiologia di *Pseudomonas* e *Acinetobacter* multi-resistenti in Europa

Pseudomonas aeruginosa. % di isolati invasivi di con resistenza combinata ad almeno a tre dei seguenti antibiotici: piperacillina/tazobactam, ceftazidime, carbapenemi, fluorochinoloni, aminoglicosidi.

Acinetobacter baumanii. *%* di Isolati invasivi con resistenza combinata almeno a tre dei seguenti antibiotici: carbapenemi, fluorochinoloni, aminoglicosidi







20 % in Italia

72,6 % in Italia

ECDC, Antimicrobial surveillance in Europe, 2015

Cosa sappiamo della resistenza ai biocidi?

EUROPEAN COMMISSION

Directorate-General for Health & Consumers

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks

SCENIHR

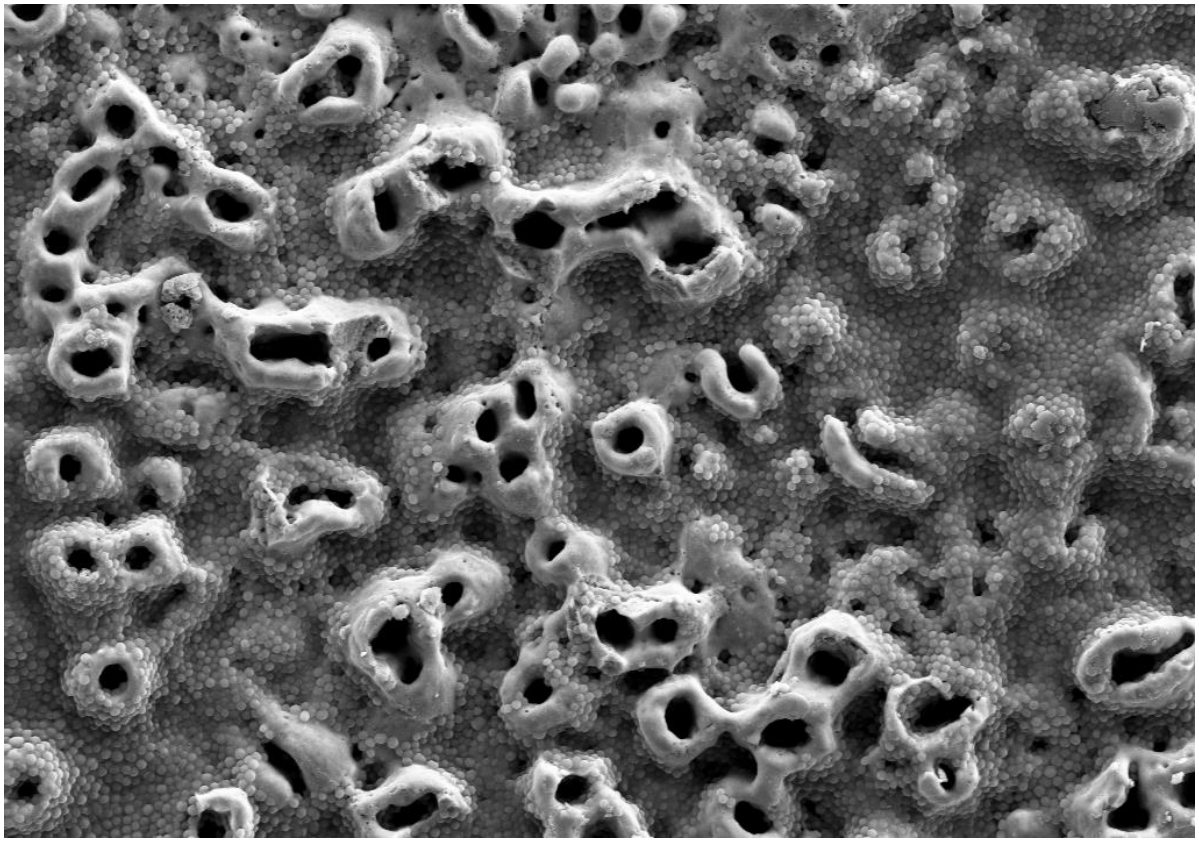
Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides

Some resistance mechanisms are common to both biocides and antibiotics. Scientific evidence from bacteriological, biochemical and genetic data does indicate that the use of active molecules in biocidal products may contribute to the increased occurrence of antibiotic resistant bacteria.

19 January 2009

Meccanismi di resistenza a biocidi e disinfettanti-I

- Cambiamenti fenotipici: **formazione di biofilm**

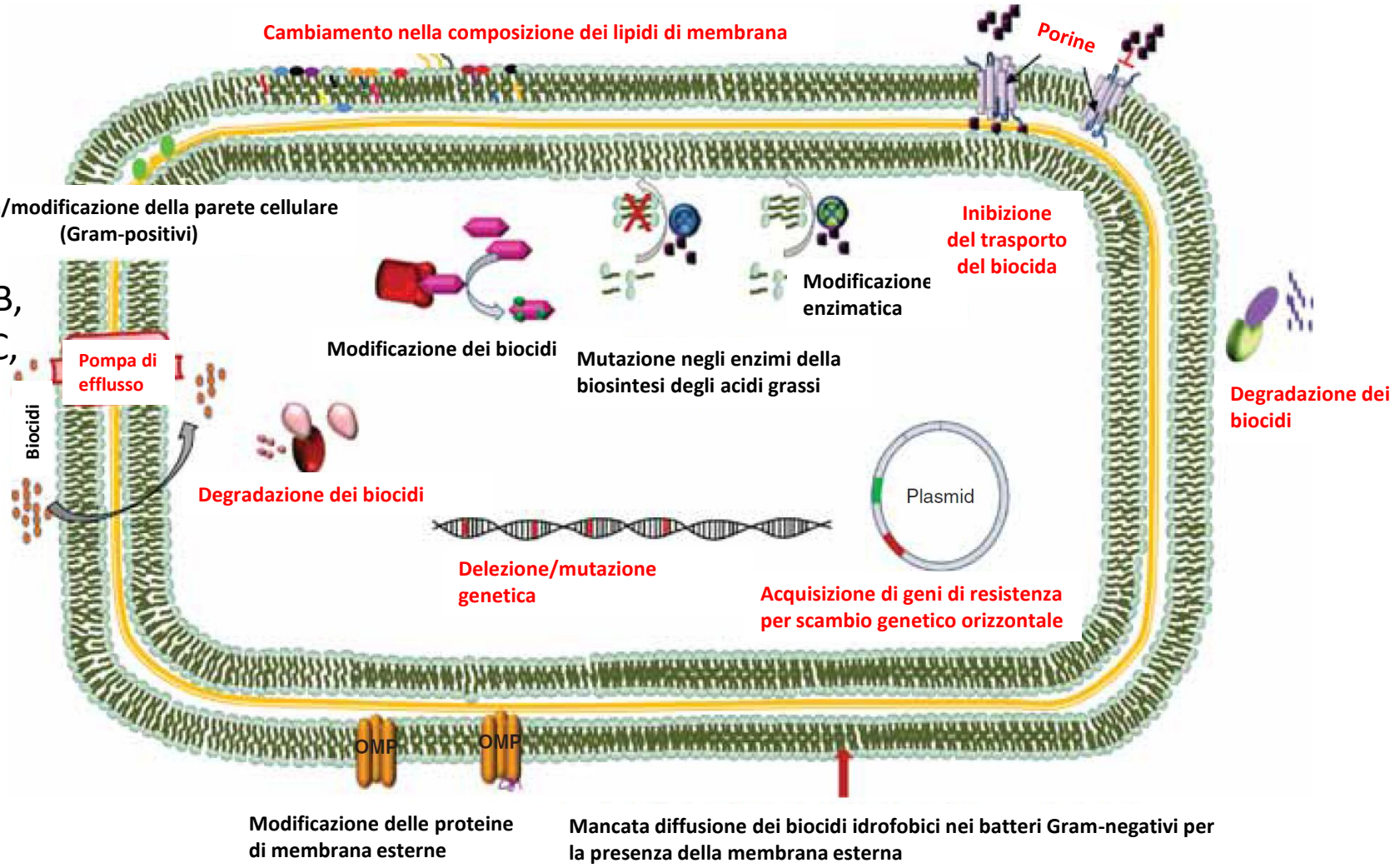


L'esposizione a concentrazioni sub-letali di etanolo ed etanolo+ clorammine induce la formazione di biofilm:

aumento dei livelli di espressione di fattori di membrana, adesine e polisaccaridi capsulari

Slany et al., AEM 2017

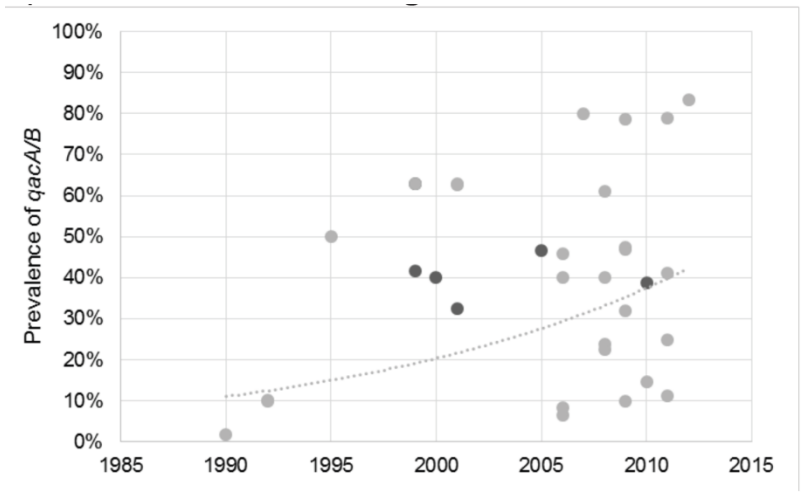
Meccanismi di resistenza a biocidi e disinfettanti-II



(es. AcrAB, Mex, QAC, OqxAB)

Gnagnadhas et al., Exp Op Inv Drugs 2013

Prevalenza geni *qac*



Prevalenza di geni *qacA/B* in MRSA in report rappresentativi **in continuo aumento**

Jennings et al., ACS Infect Dis 2015

Prevalenza geni *qac* in *Acinetobacter baumannii* resistenti ai carbapenemi in Cina:
***qacΔE*1 96.07 %** (49/51), *qacE* 31.37 % (16/51), *qacG* 23.52 % (12/51) *qacA/B* 13.72 % (7/51)
Liu et al., JMM 2017

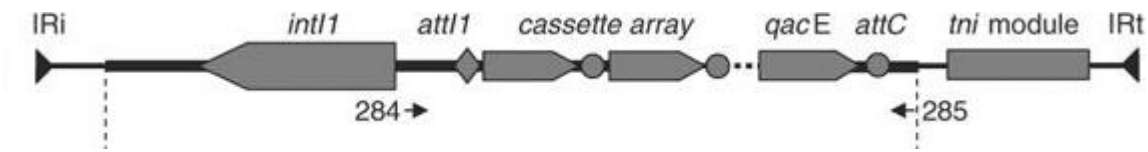
Coesistenza di geni ***qac* nel 68.1%** e 50% degli isolati di *Acinetobacter baumannii* positivi rispettivamente per bla_{VIM} e bla_{NDM-1} in Egitto

Gomaa et al., Microorganisms 2017

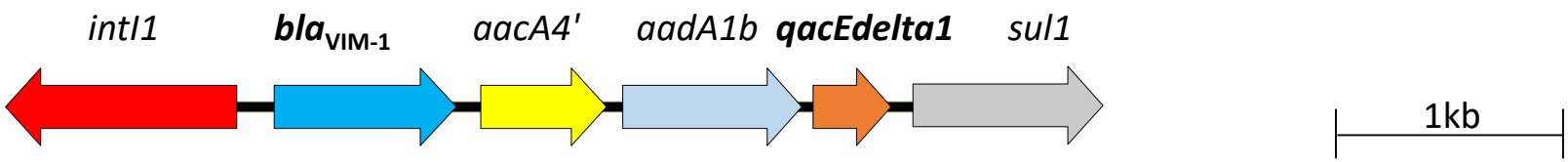
Co-selezione resistenza a biocidi e antibiotici

- Presenza di geni di resistenza ai biocidi in elementi genetici mobili (es. plasmidi, trasposoni, **integroni**) responsabili della diffusione di geni di resistenza agli antibiotici β-lattamici (bla_{VIM}, bla_{IMP}, bla_{GES}, bla_{GIM}, bla_{OXA}), aminoglicosidi (*aacA, aadA, aphA*), fenicoli (*cat*), trimethoprim (*dfr*)

Tn*402*



integroni di classe 1

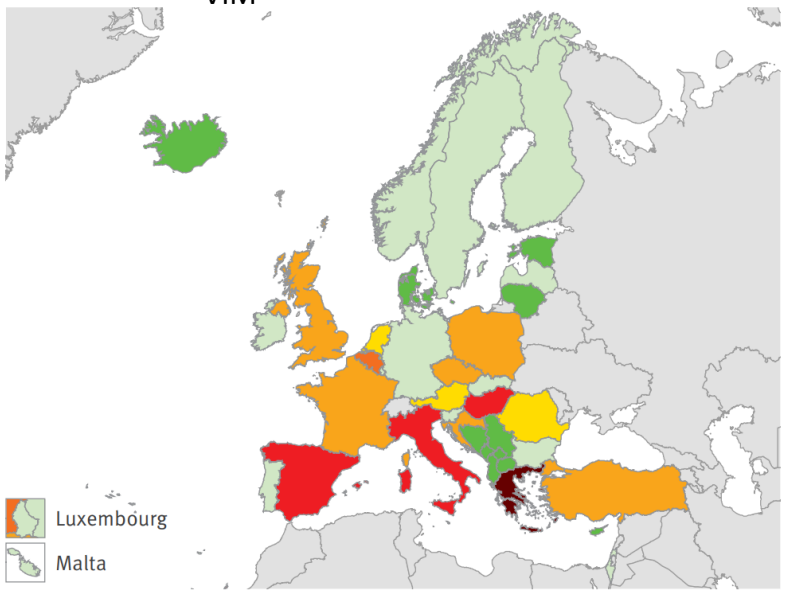


1. La presenza di composti dell'ammonio quaternario nell'ambiente seleziona isolati contenenti integroni (e di conseguenza geni di resistenza agli antibiotici)
2. La pressione selettiva antibiotica seleziona elementi genetici mobili contenenti geni di resistenza ai biocidi (soprattutto geni *qac*)

Gaze et al., AAC 2005 *Liu et al., JMM 2017* *Gomaa et al., Microorganisms 2017*

Diffusione globale di geni *bla*$_{VIM}$ e *bla*$_{IMP}$

bla$_{VIM}$ 2014-2015



bla$_{VIM}$ e *bla*$_{IMP}$ 2011

- Epidemie ospedaliere sporadiche (stadio 2b)
- Diffusione regionale (stadio 3)
- Diffusione inter-regionale (stadio 4)
- Diffusione endemica (stadio 5)

- Epidemie/isolati produttori di VIM
- Diffusione inter-ospedaliera di VIM
- Alta prevalenza di produttori di VIM
- Epidemie/isolati produttori di IMP
- Alta prevalenza di produttori di IMP

Albiger et al., Eurosurv 2015

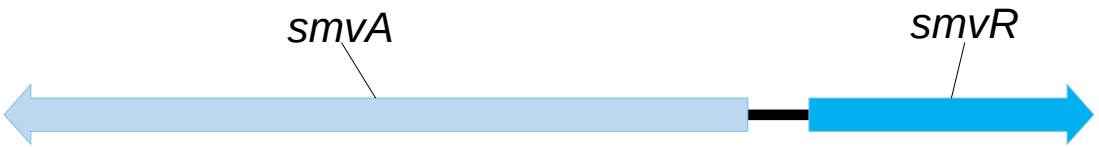
Nordmann et al., EID 2011

Resistenza a clorexidina e colistina in *K. pneumoniae*

- Resistenza alla clorexidina in *K. pneumoniae* causata da alterazioni nel gene *smvR*, che comporta un'overespressione del gene *smvA*

- *smvA* codifica per una pompa di efflusso associata a resistenza a paraquat, acriflavina, bromuro di etidio e clorexidina

- Selezione *in vitro* di resistenti alla clorexidina ha portato alla co-selezione di resistenti alla colistina (causata da alterazioni su geni differenti)



Villagra et al., JAC 2008

Wand et al., AAC 2016

Resistenza a clorexidina e colistina: problema clinico?

Cosa succede negli isolati clinici di *K. pneumoniae*?

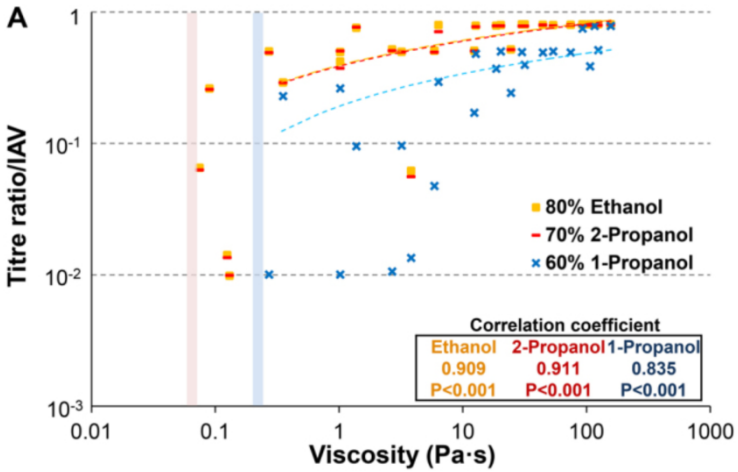
- Su una collezione di 32 isolati clinici di *K. pneumoniae* isolati da più centri in Italia per la maggior parte resistenti alla colistina e produttori di KPC: nessun resistente alla clorexidina (solo MIC ≤32 µg/ml), nessuna alterazione significativa del gene *smvR*

- Solamente 8 (5 R a colistina) su 173 genomi di *K. pneumoniae (*di cui 45 R a colistina) presenti in banca dati presenta un gene *smvR* alterato o non presente

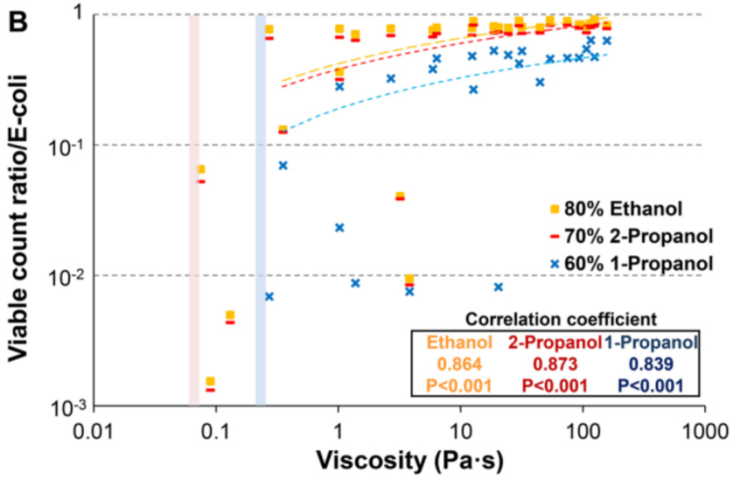
NESSUNA CORRELAZIONE APPARENTE TRA RESISTENZA ALLA CLOREXIDINA E COLISTINA A LIVELLO CLINICO

Resistenza a disinfettanti a base alcolica possibile?

- Presenza di patogeni virali o batterici in **liquidi viscosi** (muco, espettorato) limita l'azione dei disinfettanti a base alcolica



Virus influenza A



Escherichia coli

- Irraggiamento con UV non influenzato dalla viscosità del materiale da disinfettare
- Trattamento con pronase (miscela di proteasi) riduce la viscosità e l'insorgenza di resistenza a disinfettanti a base alcolica

Hirose et al. Sci Rep 2017

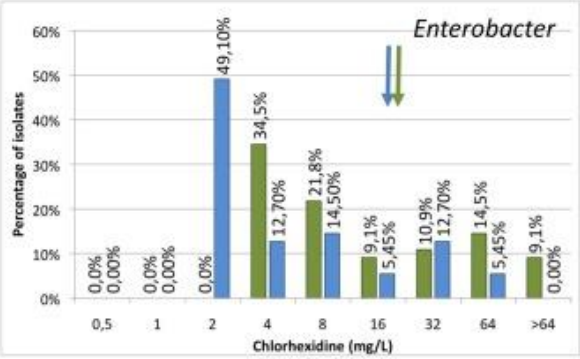
Ci sono solo cattive notizie?

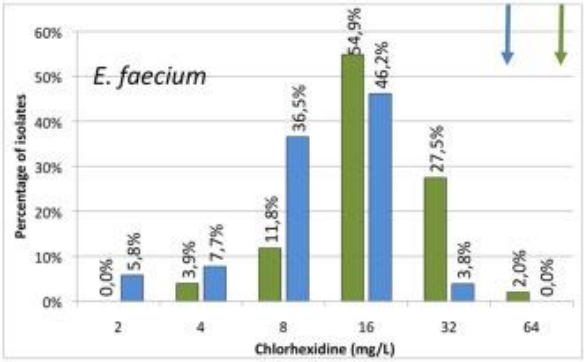
Isolati clinici da UK, Spagna e Turchia fino al 2011

Staphylococcus aureus (N = 1635)
Salmonella spp. (N = 901)
Escherichia coli (N = 368),
Candida albicans (N = 200),
Klebsiella pneumoniae (N = 60),
Enterobacter spp. (N = 54),
Enterococcus faecium (N = 53),
Enterococcus faecalis (N = 56)

I **cut-off epidemiologici per i biocidi** seguono un andamento normale (non bi-modale) nella maggior parte dei casi (tranne in *Enterobacter*, *E. coli* e *S. aureus)*

Resistenza ai biocidi non molto diffusa a livello clinico, almeno fino al 2011





Morrisey et al., Plos One 2014

In blu la MIC, in verde la minima concentrazione battericida

Thanks for the attention