

RAPORTARE ȘTIINȚIFICĂ RST – Raport științific și tehnic *in extenso*

ETAPA IV Modelarea riscului de expunere la tulpini antibioretistente la angajații și rezidenții din proximitatea stațiilor de epurare a apelor uzate

Perioada raportată – 01/01/2020-31/12/2020

Titlul proiectului: *Antibiotic Resistance in Wastewater: Transmission Risks for Employees and Residents around Waste Water Treatment Plants* / Rezistența la antibiotice în apele uzate: Riscuri de transmitere la angajați și la rezidenții din proximitatea stațiilor de tratare apelor reziduale (SEAU).

Acronimul proiectului: AWARE-WWTP

Cod proiect: ERANET-JPI-EC-AMR -AWARE-WWTP Nr. Contract: 26 din 01/06/2017 Durata:36 luni (01.06.2017 – 30.05.2020)

Director Proiect: Prof. Dr. Ana Maria de Roda Husman

Parteneri

1. Coordonator: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM): Prof. Dr. Ana Maria de Roda Husman
2. Partener 1: Klinikum der Universität München, Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, München: Prof. Dr. Katja Radon, MSc
3. Partener 2: Ludwig-Maximilians-Universität München, Max von Pettenkofer-Institut, München: PD Dr. med. Andreas Wieser
4. Partener 3: University of Gothenborg, Institute of Biomedicine, Department of Infectious Diseases, Göteborg, Sweden: Prof. Dr. Joakim Larsson
5. Partener 4: Research Institute of the University of Bucharest, Faculty of Biology: Prof. Dr. Mariana Carmen Chifiriuc

ETAPA 4

CUPRINS

1	Obiectivele/activitățile etapei.....	1
2	Rezumatul etapei	2
3	Descrierea științifică și tehnică.....	4
4	Diseminarea rezultatelor.....	12

OBIECTIVELE/ACTIVITĂȚILE ETAPEI

Activitate 4.1 Stabilirea modelelor de expunere și analize geospațiale care descriu riscul de expunere la tulpini producătoare de BLSE/CPE prin inhalare și ingestie

Activitate 4.2 Diseminarea rezultatelor

Activitate 4.3 Managementul proiectului

REZUMATUL ETAPEI

În cadrul acestei etape au fost analizate rezultatele studiului epidemiologic pentru modelarea riscului de expunere la tulpini antibioretizente la angajații și rezidenții din proximitatea stațiilor de epurare a apelor uzate. Numeroase studii indică prezența bacteriilor rezistente (BRA) și a genelor de rezistență la antibiotice (GRA) atât în probele de apă, cât și în cele de aer din interiorul stațiilor de epurare a apelor uzate (SEAU), precum și existența unor corelații între agenții patogeni enterici izolați din apele uzate și infecțiile comunitare. Deși se speculează faptul că BRA și GRA din SEAU ar putea fi transmise la om fie direct, fie indirect, prin aerosolii sau apa provenită de la SEAU, sugerând că angajații SEAU și rezidenții din imediata apropiere a acestora ar prezenta un risc mai mare de a fi purtători de enterobacterii RA, în comparație cu populația generală, până în prezent nu a fost efectuat un astfel de studiu, proiectul AWARE fiind primul care își propune ca obiectiv principal realizarea unui studiu epidemiologic multinațional pentru evaluarea riscului de a transmite a enterobacteriilor rezistente la antibiotice beta-lactamice, prin producere de beta-lactamaze de spectru larg (ESBL), la lucrătorii sau la rezidenții din apropierea SEAU.

În cadrul proiectului AWARE s-a realizat un studiu transversal, desfășurat în perioada septembrie 2018 - martie 2020 în Germania, Olanda și România. Populația țintă a fost reprezentată de două grupuri expuse care trăiesc sau lucrează în imediata apropiere a SEAU (pe o rază de 300 de m de în jurul SEAU), respectiv lucrătorii din SEAU și rezidenții din apropiere și un grup control, neexpus, reprezentat de rezidenți care locuiesc la depărtare de SEAU (la distanță mai mare de 1000 de metri de SEAU). Procesul de recrutare a participanților la studiu a variat, în funcție de țară, iar colectarea datelor s-a realizat prin completarea unui chestionar și analiza prezenței de *E. coli* producătoare de ESBL (EC-ESBL) în probele de materii fecale. Variabilele sociodemografice colectate au fost: vârsta, nivelul educational, interacțiunea directă cu pacienții sau contactul cu țesuturile umane, utilizarea antibioticelor, călătoriile internaționale în ultimele 12 luni. Analiza statistică a presupus utilizarea statisticilor rezumative pentru prezentarea caracteristicilor descriptive ale populației studiate, imputarea multiplă prin ecuații înlănțuite pentru manipularea valorilor lipsă și metode de ponderare a răspunsurilor în cele 3 țări participante.

Un total de 1918 participanți din cele trei țări au fost eligibili pentru studiu (Germania, n = 482; Olanda, n = 828 și România, n = 608). Prevalența generală a EC-ESBL în cele 3 țări a

fost de 13%, cu cea mai mare prevalență observată la populația din România (28%), în corelație direct cu rata mai mare de RA din România, comparative cu celelalte două țări participante. Asocierea dintre rate de portaj de EC-ESBL și nivelul de expunere (lucrător la SEAU, rezident în apropiere sau la distanță de SEAU) a variat în funcție de țară. În general, rata de portaj EC-ESBL a fost mai mare la lucrătorii din SEAU și la rezidenții din apropierea SEAU (11% și 29% față de 7%, $p < 0,001$), aceste tendințe fiind influențate de populația din România, în timp ce nu au existat diferențe semnificative statistic între ratele de portaj la grupurile analizate în Germania (0% și 6% față de 8%, $p 0,25$) sau în Olanda (4% vs. 6%, $p 0,53$). Participanții care au călătorit în zone cu risc crescut pentru RA în ultimele 12 luni au fost aproape de două ori mai susceptibili de a avea un rezultat pozitiv pentru portajul de EC-ESBL. Niciuna dintre celelalte covariabile studiate nu a prezentat un efect relevant asupra portajului de EC-ESBL.

Rezultatele obținute au fost valorificate sub forma unei teze de doctorat, a 4 lucrări de disertație și 6 lucrări de licență și diseminate de echipa partenerului român sub forma a două articole ISI, dintre care unul publicat (PlosONE- FI- 2.47) și unul în revizie (Frontiers in Microbiology, FI= 4) și trei participări la conferințe internaționale, iar de către întreg consorțiul sub forma unui articol ISI (publicat în Systematic Reviews, FI- 7,89).

DISEMINAREA REZULTATELOR

<p>Articol ISI</p> <p><i>Frontiers in Microbiology</i> – In revision</p>	<p><i>Multidrug resistant Klebsiella pneumoniae ST101 clone survival chain from inpatients to hospital effluent after chlorine treatment</i></p> <p>Laura Ioana Popa, Irina Gheorghe, Ilda Czobor Barbu, Marius Surleac, Simona Paraschiv, Luminita Marutescu, Marcela Popa, Gratiela Gradisteanu, Daniela Talapan, Mihai Nita, Oana Sandulescu, Adrian Streinu-Cercel, Dan Otelea, Mariana Carmen Chifiriuc</p> <p><i>Frontiers in Microbiology</i> – In revision</p>
<p>Articol ISI</p> <p>PLOS ONE - publicat</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999747/</p>	<p><i>Whole genome sequencing snapshot of multidrug resistant Klebsiella pneumoniae strains from hospitals and receiving wastewater treatment plants in Southern Romania</i></p> <p>Marius Surleac, Ilda Czobor Barbu, Simona Paraschiv, Laura Ioana Popa, Irina Gheorghe, Luminita Marutescu, Marcela Popa, Ionela Sarbu, Daniela Talapan, Mihai Nita, Alina Viorica Iancu, Manuela Arbune, Alina Manole, Serban Nicolescu, Oana Sandulescu, Adrian Streinu-Cercel, Dan Otelea, Mariana Carmen Chifiriuc</p> <p>PLoS One. 15(1):e0228079. doi: 10.1371/journal.pone.0228079.</p>
<p>Articol ISI</p> <p>Systematic Reviews - publicat</p> <p>systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-019-1236-9</p>	<p><i>Do wastewater treatment plants increase antibiotic resistant bacteria or genes in the environment? Protocol for a systematic review</i></p> <p>Daloha Rodríguez-Molina, Petra Mang, Heike Schmitt, Mariana Carmen Chifiriuc, Katja Radon, Laura Wengenroth</p> <p>Syst Rev 8, 304 (2019). https://doi.org/10.1186/s13643-019-1236-9</p>
<p>Conferință internațională</p>	<p>Abstract 9452 <i>KPC-producing and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae ST258 persistence during wastewater treatment plant processes</i></p> <p>Ilda Czobor, Irina Gheorghe, Laura Ioana Popa, Marius Surleac, Simona Paraschiv, Dan Otelea, Luminita Marutescu, Marcela Popa, Sajjad Mohsin, Mariana Carmen Chifiriuc</p> <p>30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2020, 21-24.04.2020, online</p> <p>https://www.escmid.org/escmid_publications/eccmid_abstract_book</p> <p>Abstract 5374 Insights in the resistome of multidrug-resistant</p>

	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> strains isolated in Romania from nosocomial infections and wastewater</p> <p>Irina Gheorghe, Ilda Czobor, Laura Ioana Popa, Ionela Avram, Al Shaikhli Nawfal Haitham, Sajjad Mohsin, Simona Paraschiv, Marius Surleac, Violeta-Corina Cristea, Marcela Popa, Luminita Marutescu, Dan Otelea, Veronica Lazar, Mariana Carmen Chifiriuc</p> <p>30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2020, 21-24.04.2020, online</p> <p>https://www.escmid.org/escmid_publications/eccmid_abstract_book</p> <hr/> <p>Abstract 8317 Detection of <i>blaKPC-2</i> in a conjugative IncP-6 plasmid in <i>Escherichia coli</i> isolated from wastewater in Romania</p> <p>Laura Ioana Popa, Alina Cristina Neguț, Ilda Czobor, Irina Gheorghe, Sajjad Mohsin, Mihaela Magdalena Mitache, Marcela Popa, Luminita Marutescu, Mariana Carmen Chifiriuc</p> <p>30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2020, 21-24.04.2020, online</p> <p>https://www.escmid.org/escmid_publications/eccmid_abstract_book</p>
<p>Teză de doctorat</p>	<p><i>Contribuții la epidemiologia moleculară a rezistenței la antibiotice beta-lactamice de ultimă generație în mediul clinic și acvatic</i></p> <p>Coordonator: Prof. univ. dr. Mariana Carmen Chifiriuc drd. Popa Laura Ioana</p> <p>Universitatea din București, 2020</p>
<p>Lucrări de disertație</p>	<p><i>Studiul markerilor fenotipici și moleculari de rezistență la antibiotice la tulpini de Enterobacteriaceae izolate dintr-o stație de epurare orășenească</i></p> <p>Coordonator: Lector univ. dr. Irina Gheorghe Îndrumator: asist. Barbu Ilda Student: Badea Maria</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p> <hr/> <p><i>Fenotipuri de rezistență la tulpini de bacili Gram negativi izolați din rețeaua de apă uzată</i></p> <p>Coordonator: Lector univ. dr. Irina Gheorghe</p>

	<p>Student: Nazaru Florina</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p> <hr/> <p><i>Screening-ul fenotipic pentru detectarea tulpinilor de Enterobacteriaceae producătoare de betalactamaze de spectru extins izolate din probe de materii fecale</i></p> <p>Coordonator Științific: Conf.Univ.Dr. Luminița Gabriela Măruțescu</p> <p>Student: Aenoaei Mihaela</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p> <hr/> <p><i>Rolul stațiilor de epurare în acumularea, selecția și diseminarea mecanismelor de rezistență la antibiotic</i></p> <p>Coordonator științific: Prof. dr. Carmen Mariana Chifiriuc</p> <p>Îndrumator științific: Conf. dr. Luminita Marutescu</p> <p>Masterand: Lungu Andrei-Florin</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p>
<p>Lucrări de licență</p>	<p><i>Studiul markerilor fenotipici și moleculari de rezistență la antibiotice la tulpini aparținând unor clone epidemice de Pseudomonas și Acinetobacter din ape uzate</i></p> <p>Coordonator: Lector univ. dr. Irina Gheorghe</p> <p>Student: Ionetic Emanuela</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p> <hr/> <p><i>Markeri de antibioretistentă la tulpini de bacili Gram-negativi non-fermentativi izolate în aceeași secvență temporală din infecții intraspitalicești și din stații de epurare orășenești</i></p> <p>Coordonator: Lector univ. dr. Irina Gheorghe</p> <p>Student: Florea Marina</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p>

	<p>Profiluri de antibioretistență ale unor tulpini de <i>Acinetobacter baumannii</i> și <i>Pseudomonas aeruginosa</i> izolate din clinica și din stații de epurare orășenești</p> <p>Coordonator: Lector univ. dr. Irina Gheorghe Student: Rotaru Andreea</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p>
	<p><i>Markeri de antibioretistență la tulpini de Acinetobacter baumannii izolate în aceeași secvență temporară din rețeaua de apă uzată și din infecții intraspitalicești</i></p> <p>Coordonator: Lector univ. dr. Irina Gheorghe Student: Panaete Alexandra</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p>
	<p><i>Studiul markerilor fenotipici și genotipici de rezistență la antibiotice la tulpini nosocomiale multirezistente de bacili Gram negativi nonfermentativi oportuniști</i></p> <p>Coordonator: Lector univ. dr. Irina Gheorghe Student: Dulubei Gheorghică Denis</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p>
	<p><i>Rezistența la antibioticele β-lactamice la tulpini de Enterobacterii izolate din ape uzate și de suprafață</i></p> <p>Coordonator: Prof. univ. dr. Mariana Carmen Chifiriuc Indrumator: asist. Barbu Ilda Student: Roxana – Mihaela Balasa</p> <p>Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Iunie 2020</p>