



EBJ 7: ANTIBIOTICO RESISTENZA

Abstract

L'antibiotico-resistenza (Antimicrobial Resistance, AMR) rappresenta una reale minaccia per la salute umana a livello globale. La comunità scientifica la definisce la "pandemia nascosta", in quanto è un problema sanitario che ha una divulgazione mediatica limitata ma che provoca centinaia di migliaia di morti ogni anno. La resistenza antimicrobica è la capacità dei microorganismi intrinseca o acquisita di sopravvivere all'azione batteriostatica o battericida dell'antibiotico, determinandone l'inefficacia in caso di trattamento di un'infezione. La Commissione Europea ha documentato il verificarsi di decessi correlati all'AMR attestandosi a circa 37.000/anno nell'Unione Europea (UE), con un costo di circa 1,5 miliardi di euro/anno di spese sanitarie (<https://www.epicentro.iss.it/infezioni-correlate/impatto-salute-economia>). Un rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2017 (OMS, Ginevra, Svizzera) ha confermato che il mondo intero rimarrebbe senza antibiotici, in quanto i farmaci di ultima generazione esistenti nell'uso clinico sono stati sviluppati attraverso modifiche alle classi esistenti e hanno dimostrato di avere cicli di totale efficacia brevi (si veda la Parte 1^a). Ad aggravare una situazione già compromessa, durante la prima ondata la pandemia da coronavirus (COVID-19) avvenuta nel 2020 sono stati utilizzati diversi farmaci tra cui gli antibiotici (soprattutto azitromicina, <https://www.aifa.gov.it>) come possibile cura che potesse apportare dei benefici nei casi gravi di Covid-19, ma che non possiedono nessuna azione terapeutica contro il virus. Il crescente problema della resistenza è causato da diversi fattori quali la mancanza di una rapida diagnosi di infezione batterica, prescrizione impropria di terapia antibiotica o di antibiotici ad ampio spettro e utilizzo scorretto ed eccessivo di antimicrobici sia da parte negli esseri umani che negli animali. Di fatto sembra che l'ambiente e gli animali giochino un ruolo chiave nello sviluppo, nella trasmissione e nella diffusione della resistenza antimicrobica. È dunque fondamentale oggi giorno rapportarsi al problema dell'AMR attuando un moderno approccio di tipo "One Health" in cui si riconosce che la salute dell'uomo, dell'ambiente e degli animali sono interconnessi e dipendono tra di loro (2^a Parte). Per contrastare la diffusione dell'AMR è necessario, pertanto, attuare una stretta sorveglianza partendo da una raccolta di dati di AMR provenienti da diversi settori quale uomo-ambiente-animale a livello globale. Negli ultimi decenni si sono attuati studi con approccio "One Health" di sorveglianza del resistoma in siti non solo clinici ma anche ambientali e animali. Sono stati quindi adoperati metodo di rilevamento dell'AMR utilizzando il sequenziamento dell'intero genoma del batterio (Whole Genome sequencing, WGS) applicando le tecniche di sequenziamento di nuova generazione (Next-Generation-Sequencing, NGS). L'applicazione dell'NGS alla microbiologia clinica ha rivoluzionato la diagnostica dei microorganismi e presenta diversi vantaggi rispetto alle tradizionali piattaforme di test di resistenza. L'NGS è un prezioso alleato per ottenere delle indagini rapide e dettagliate sulla sorveglianza e diffusione dell'AMR che per ora viene utilizzato in alcuni centri ospedalieri all'avanguardia anche nel territorio nazionale. Si auspica che l'utilizzo del NGS affianchi al più presto le metodiche tradizionali per ottenere una diagnosi sempre più dettagliata della resistenza antimicrobica. Dal 1997 è stato istituito il comitato scientifico "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) che detta le linee guida internazionali per interpretare la resistenza antimicrobica eseguite mediante metodiche tradizionali (3^a Parte). Per ogni tipo di microorganismo, l'EUCAST individua una serie di principi attivi che devono essere testati, perché si ritiene che siano i più adatti per quella specie batterica e perché è meno probabile che possano indurre pericolosi fenomeni di resistenza. Dal momento che l'AMR è in continua evoluzione, l'EUCAST garantisce un aggiornamento costante dei dati, a vantaggio della concreta fruibilità dal punto di vista clinico. Sempre più diffuse e allarmanti sono le infezioni nosocomiali, ossia infezioni acquisite in ambito ospedaliero, causate da batteri patogeni multiresistenti (Multi-Drug Resistant, MDR). Si intende per infezione ospedaliera (Hospital-Acquired Infections, HAIs) la comparsa dell'infezione durante o dopo il ricovero del paziente in ospedale,



EBJ 7: ANTIBIOTICO RESISTENZA

mentre si considerano infezioni comunitarie (Community-Acquired infections, CAIs) tutte quelle contratte in comunità prima dell'ospedalizzazione presenti quindi già all'ammissione. È noto che le infezioni ospedaliere colpiscono in media il 5-10% dei pazienti ricoverati che risultano spesso immunocompromessi. Negli anni recenti l'incremento di AMR nei casi infezioni nosocomiali è stato allarmante. I maggiori patogeni MDR, che sono la principale causa di infezioni ed epidemie nosocomiali, sono raggruppati sotto l'acronimo "ESKAPE" (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa ed Enterobacter spp). Quindici anni fa, ci si focalizzava sui patogeni Gram-positivi che circolavano negli ospedali, come lo Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA), e gli Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE). Oggi, tuttavia, i riflettori si sono spostati sui patogeni Gram-negativi, in particolare Enterobacteriaceae MDR. Parecchi patogeni gram-negativi altamente resistenti, vale a dire le specie appartenenti a Klebsiella, Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa ed Enterobacter multi-resistente ai farmaci e resistenti ai carbapenemi, sono emersi come agenti patogeni significativi a livello globale (4ª Parte). In particolare, negli ultimi 15 anni, le β -lattamasi a spettro esteso e, negli ultimi 10 anni, le carbapenemasi mobili (ad esempio, la metallo- β -lattamasi 1 di New Delhi, NDM-1) sono diventate globalmente ubiquitarie nei Gram- patogeni negativi (5ª Parte); e negli ultimi 3 anni, la scoperta di un meccanismo mobile di resistenza alla colistina, MCR ha fatto sì che alcuni ceppi siano virtualmente incurabili con la nostra attuale farmacopea. Nella 5ª Parte infatti descrive i principali meccanismi di resistenza degli antibiotici β -lattamici (es.: β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e carbapenemasi) che è la classe di antibiotici più frequentemente utilizzata in terapia. Nella 6ª Parte e 7ª Parte saranno rispettivamente dedicati ad un maggiore approfondimento sulle caratteristiche di patogenesi e di resistenza di Klebsiella pneumoniae e Acinetobacter baumannii in quanto considerati di priorità critica nell'emergenza dell'AMR sia a livello internazionale che nazionale. Tuttavia, un'elevata incidenza di infezioni causate Pseudomonas aeruginosa continua ad aumentare negli ambienti ospedalieri a livello globale. L' 8ª Parte è pertanto dedicata ai recenti aggiornamenti clinici e di ricerca su P. aeruginosa. Infine, nella 9ª Parte si parlerà di possibili sviluppi nel campo della terapia alternative ancora sottofase di sperimentazione per una terapia antimicrobica che include l'impiego di fagi e il sistema CRISPR/Cas9 con cui viene eseguito una sorta di modifica a livello genomico ("Genome editing") batterico per eliminare i geni di resistenza agli antibiotici.

Abstract breve (160 caratteri):

L'antibiotico-resistenza (Antimicrobial Resistance, AMR) rappresenta una reale minaccia per la salute umana a livello globale. Questa rassegna di ricerche offre una panoramica completa e rigorosa sul tema, selezionata con cura nel panorama internazionale delle riviste open access.

Programma degli argomenti

Introduzione: Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza rappresenta una minaccia globale

1ª Parte

La resistenza batterica agli agenti antimicrobici

2ª Parte

Resistenza antimicrobica: una prospettiva "One Health"

3ª Parte

EUCAST4: definizione di linee guida all'antibiotico resistenza



Ebookecm.it è un servizio Bookia srl, Piazza Deffenu 12, 09125 Cagliari, P.I. 03787400922

EBJ 7: ANTIBIOTICO RESISTENZA

4ª Parte

Patogeni resistenti, nessuna cura antibiotica: NO “ESKAPE”

5ª Parte

Resistenza antimicrobica causata da β -lattamasi ad ampio spettro e carbapenemasi

6ª Parte

Caratteristiche di virulenza, antibiotico resistenza di *Klebsiella pneumoniae*

7ª Parte

Acinetobacter baumannii: Patogenesi, resistenza agli antibiotici e prospettive di trattamento

8ª Parte

Non è facile essere verdi: Microbiologia, virulenza e prospettive terapeutiche di *Pseudomonas aeruginosa* multi resistente ai farmaci.

9ª Parte

Ingegneria del genoma batterico e biologia sintetica: le nuove prospettive per combattere i patogeni

Bibliografia

TOT. 300 PAGG.

Responsabile Scientifica e Relatrice

Maria Laura Ferrando

Attualmente lavora come senior ricercatore usufruendo del programma del “rientro cervelli” nel dipartimento di “Emerging Bacterial Pathogens Unit” presso IRCCS Ospedale San Raffaele (Milano, IT) in cui si occupa di Antibiotico Resistenza in progetti One Health e trasmissione di Multi-Drug-Resistant Organisms (MDRO) a livello ospedaliero. E’ autrice di 15 articoli scientifici ed è stata relatrice in 13 conferenze internazionali. Ha conseguito una laurea in Scienze Biologiche presso l’Università degli Studi di Cagliari e un dottorato di ricerca in Microbiologia Molecolare presso la Wageningen University & Research di Wageningen (WUR, Paesi Bassi). Dopo la specializzazione in “Microbiologia e Virologia clinica” presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università degli Studi di Cagliari, si è occupata principalmente di diagnostica molecolare di patogeni animali e umani, oltre che di meccanismi di trasmissione di patogeni zoonotici dall’animale all’uomo.