



Centro ipovisione
Azzano S. Paolo



Borgo Palazzo



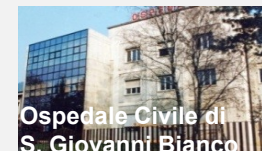
Matteo Rota



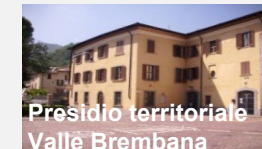
Mozzo



ASST PG23 - Bergamo



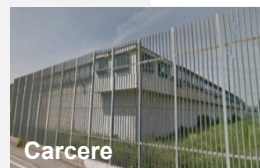
Ospedale Civile di
S. Giovanni Bianco



Presidio territoriale
Valle Brembana



Presidio
territoriale Valle
Imagna



Carcere



Boccaleone



Presidio territoriale
di Bergamo



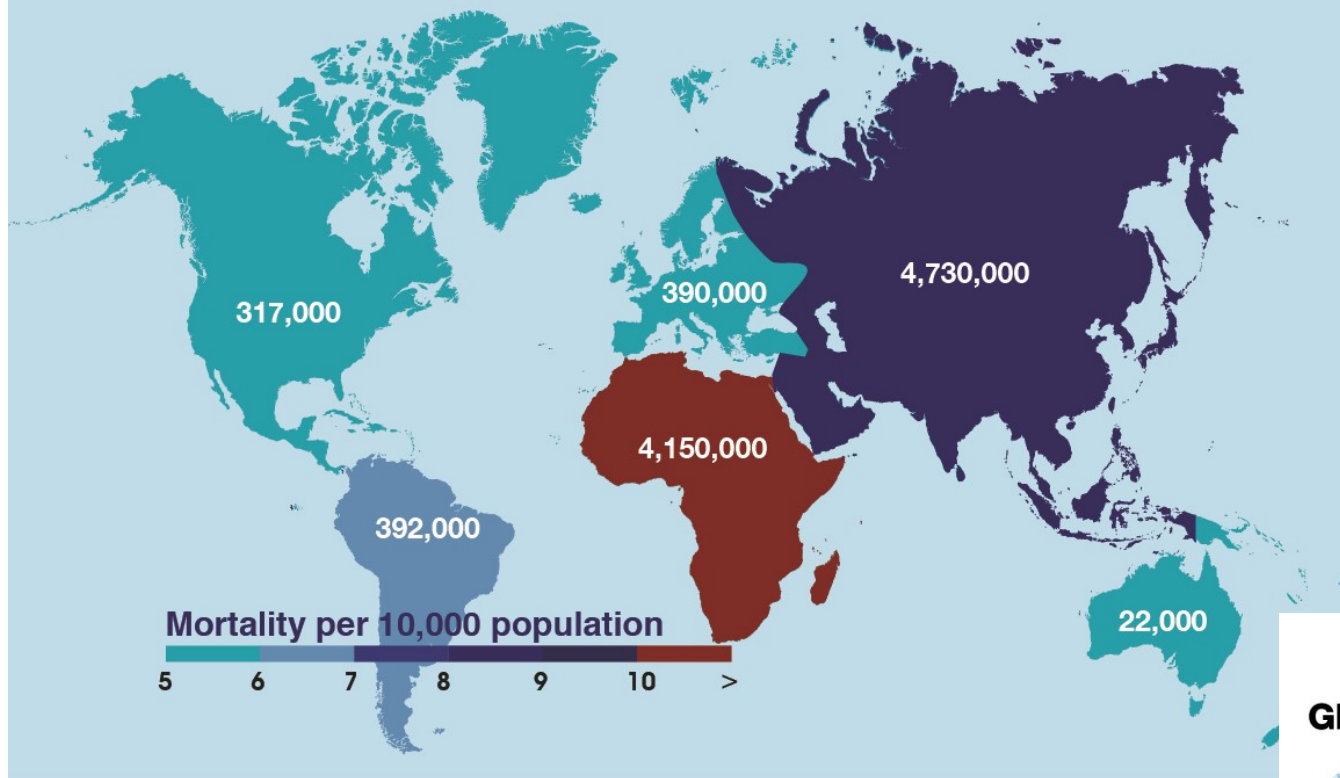
GBF - Centro
Bambino e
Famiglia

Le resistenze batteriche

15 MARZO 2023

Ma cos'è la R batterica? Innanzitutto un problema di salute pubblica

Forecast Deaths Attributable to Antibiotic Resistance in 2050



GLOBAL A failure to address the problem of antibiotic resistance could result in:

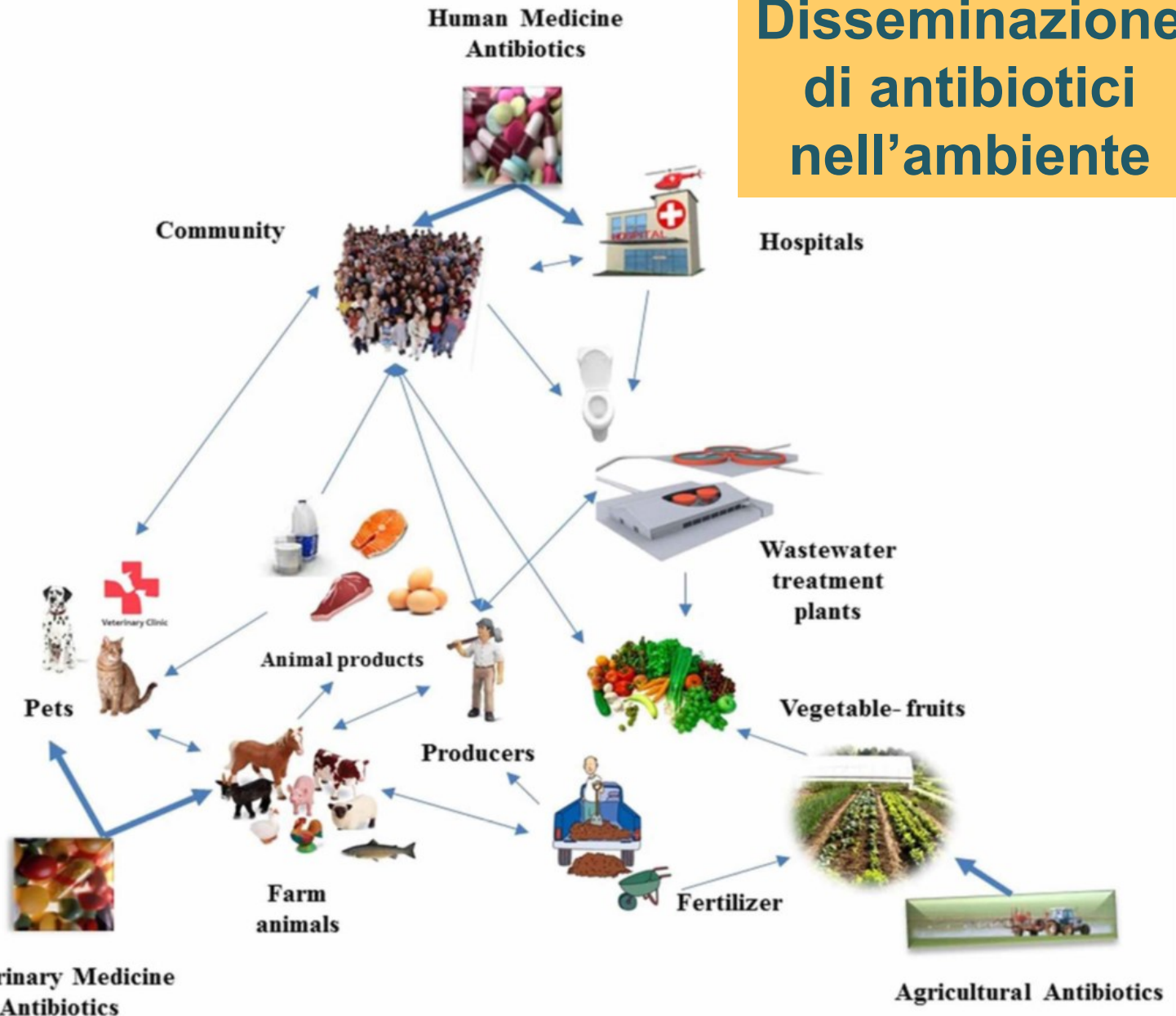


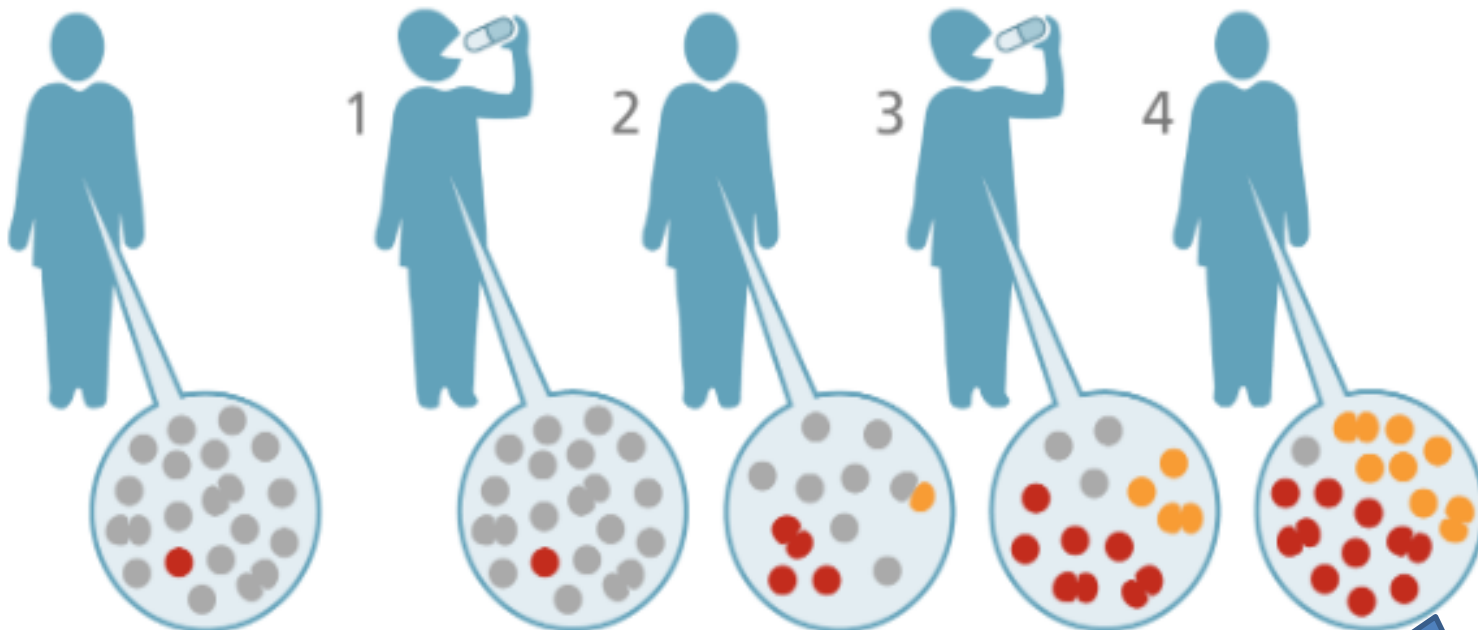
10m
deaths
by 2050

Costing
£66
trillion

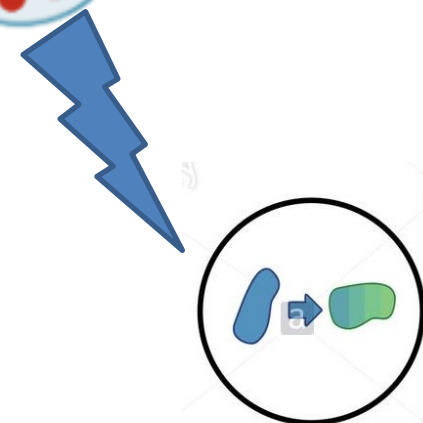


Disseminazione di antibiotici nell'ambiente





- batterio sensibile all'antibiotico
- batterio resistente all'antibiotico, presente prima del trattamento
- batterio resistente apparso nel corso del trattamento (mutazione)



Some bacteria give their drug resistance to other bacteria

WHO Priority Pathogen List

for research and development of new antibiotics



Critical Priority



Pseudomonas aeruginosa
carbapenem-resistant



Enterobacteriaceae
carbapenem-resistant,
3rd gen. cephalosporins-resistant



Acinetobacter baumannii
carbapenem-resistant



Campylobacter species
fluoroquinolone-resistant



Enterococcus faecium
vancomycin-resistant

High Priority



Salmonella species
fluoroquinolone-resistant



Neisseria gonorrhoeae
3rd gen. cephalosporin-resistant,
fluoroquinolone-resistant



Helicobacter pylori
clarithromycin-resistant



Staphylococcus aureus
vancomycin-resistant

Medium Priority



Streptococcus pneumoniae
penicillin-non-susceptible



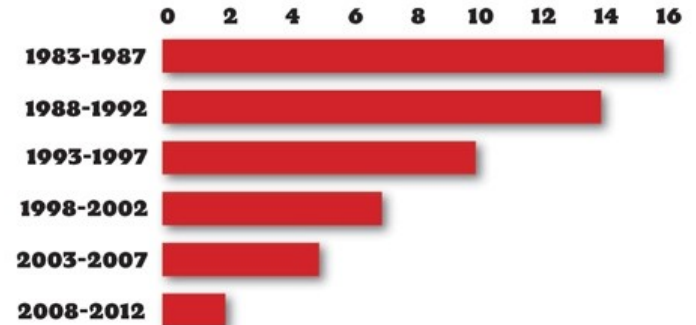
Shigella species
fluoroquinolone-resistant



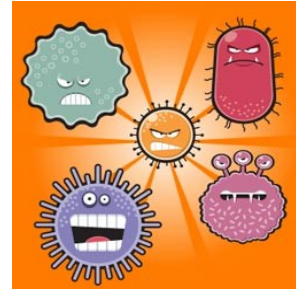
Haemophilus influenzae
ampicillin-resistant

Carenza di nuovi antibiotici

Number of new, FDA-approved antibacterial agents

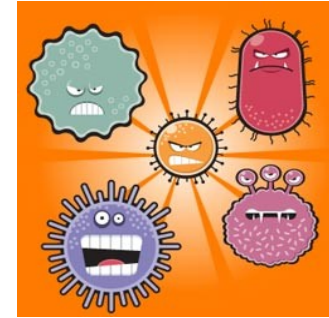


Resistenza batterica



- ✓ Quando i batteri **riescono a sopravvivere e moltiplicarsi** in presenza di un farmaco antibatterico
- ✓ Condiziona continuamente la scelta, l'impiego e lo sviluppo futuro degli antibiotici
- ✓ Negli ultimi anni, con sempre maggiore frequenza, è stata segnalata l'emergenza di nuovi pattern di resistenza acquisita da parte di numerose specie batteriche nei confronti della **quasi totalità di antibiotici**

Resistenza naturale o intrinseca



- ✓ **Insensibilità costituzionale** di un microrganismo verso un **determinato** antibiotico
- ✓ **Immutabile** nel tempo
- ✓ **Cromosomica** → si manifesta in tutti i ceppi di una stessa specie

Esempio: al microrganismo **può mancare la struttura su cui agisce** l'antibiotico (micoplasmi e beta-lattamici)



Tutti i ceppi di una
specie batterica sono
resistenti ad un farmaco



**La specie è
INTRINSECAMENTE
RESISTENTE
al farmaco**

Expected Resistant Phenotypes

Version 1.2 January 2023

This document is based on previous document “Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes” version 3.3, October 2021. Since then EUCAST has decided to abandon the term “intrinsic resistance” because of the difficulties identified when discussing the term “intrinsic”. The document has been divided into “Expected resistant phenotypes” and “Expected susceptible phenotypes” organised by species, and together with “Expert rules” they are available on https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/.

Resistenze intrinseche negli Enterobatteri

Table 1 Expected resistant phenotype (susceptibility not expected) in *Enterobacterales* and *Aeromonas* spp. *Enterobacterales* and *Aeromonas* spp. are also expected to be resistant to benzylpenicillin, glycopeptides, lipoglycopeptides, fusidic acid, macrolides (with some exceptions¹), lincosamides, streptogramins, rifampicin, and oxazolidinones

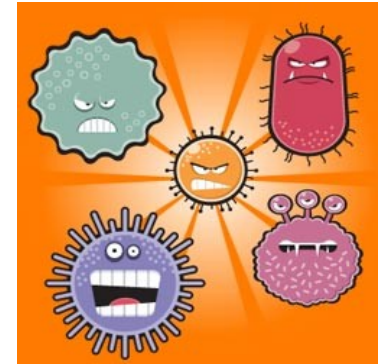
Rule	Organisms	Ampicillin/Amoxicillin	Amoxicillin-clavulanic acid	Ampicillin-sulbactam	Ticarcillin	Cefazolin, Cephalothin, Cefalexin, Cefadroxil	Cefoxitin ²	Cefuroxime	Tetracyclines	Tigecycline	Polymyxin B, Colistin	Fosfomycin	Nitrofurantoin
1.1	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> ³	R			R								
1.2	<i>Citrobacter freundii</i> ⁴	R	R	R		R	R						
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	R	R	R		R	R						
1.4	<i>Escherichia hermannii</i>	R			R								
1.5	<i>Hafnia alvei</i>	R	R								R		
1.6	<i>Klebsiella aerogenes</i>	R	R	R		R	R						
1.7	<i>Klebsiella pneumoniae</i> complex	R			R								
1.8	<i>Klebsiella oxytoca</i>	R			R								
1.9	<i>Leclercia adecarboxylata</i>											R	
1.10	<i>Morganella morganii</i>	R	R	R		R			R		R		R
1.11	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	R	R	R									
1.12	<i>Proteus mirabilis</i>								R		R		R
1.13	<i>Proteus penneri</i>	R				R		R	R		R		R
1.14	<i>Proteus vulgaris</i>	R				R		R	R		R		R
1.15	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R	R		R			R		R		R

Enterococcus faecalis/faecium

Table 4 Expected resistant phenotype (susceptibility not expected) in gram-positive bacteria. Gram-positive bacteria are expected to be resistant to aztreonam, temocillin, polymyxin B/colistin and nalidixic acid.

Rule	Organisms	Fusidic acid	Ceftazidime	Cephalosporins (except ceftazidime)	Aminoglycosides	Macrolides	Clindamycin	Quinupristin- dalifopristin	Vancomycin	Teicoplanin	Fosfomicin	Novobiocin	Sulfonamides
4.7	<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R	R ¹	R	R	R					R
4.9	<i>Enterococcus faecium</i>	R	R	R	R ^{1,2}	R							R

Resistenza acquisita



- ✓ Risultato di una selezione **sotto la pressione** selettiva esercitata dal farmaco
- ✓ Maggiore è la frequenza d'uso di un farmaco, più breve sarà il tempo che intercorre tra l'introduzione in terapia e lo sviluppo di resistenze
- ✓ Cromosomica: mutazione spontanee
- ✓ Extracromosomica: soprattutto plasmidica

Resistenza acquisita cromosomica

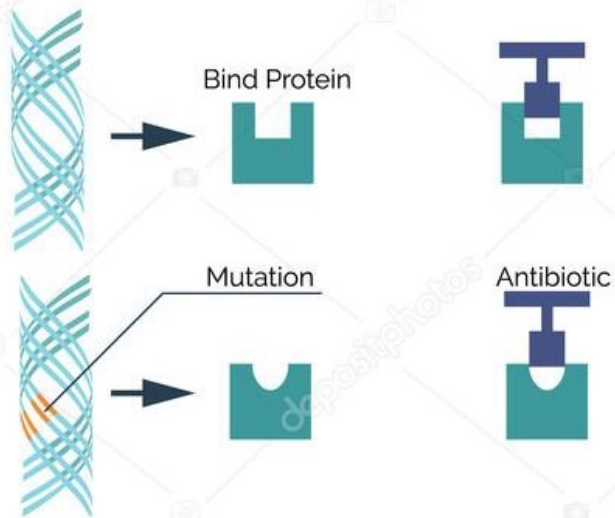
- ✓ il 10-15% di tutte le resistenze acquisite
- ✓ **alterazione mutazionale spontanea dell'informazione genetica cromosomica**
- ✓ L'antibiotico esercita un'azione selettiva (seleziona i mutanti resistenti, inibendo le cellule sensibili)
- ✓ Gli stessi mutanti possono essere resistenti anche ad altri antibiotici con caratteristiche simili (resistenza crociata o cross-resistenza)
- ✓ Si trasmette verticalmente (da cellula madre a cellula figlia)
- ✓ Può essere:
 - ✓ **one-step**: è sufficiente una sola mutazione per conferire un elevato grado di resistenza
 - ✓ **multi-step**: sono necessarie più mutazioni perché possa instaurarsi

Resistenza acquisita extracromosomica

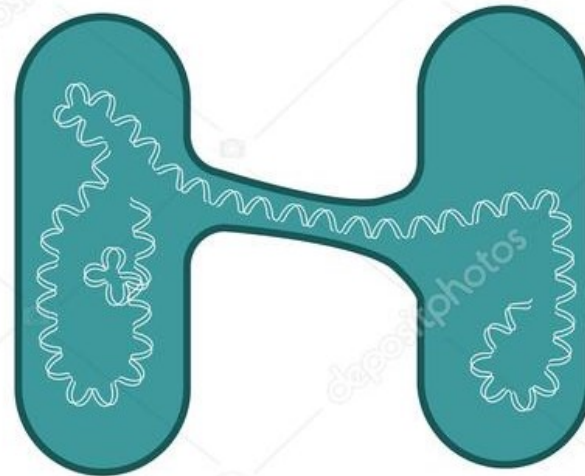
- ✓ Si origina per acquisizione di **nuova informazione genetica che deriva da altri microrganismi** e che penetra nella cellula mediante i meccanismi di coniugazione, trasformazione e trasduzione
- ✓ E' a trasmissione orizzontale (tramite lo scambio genetico)
- ✓ Può essere trasferita anche a microrganismi appartenente a specie differenti
- ✓ E' dovuta a geni presenti su:
 - ✓ plasmidi (coniugazione)
 - ✓ trasposoni (elementi genici mobili)
 - ✓ batteriofagi

Resistenza acquisita agli antibiotici

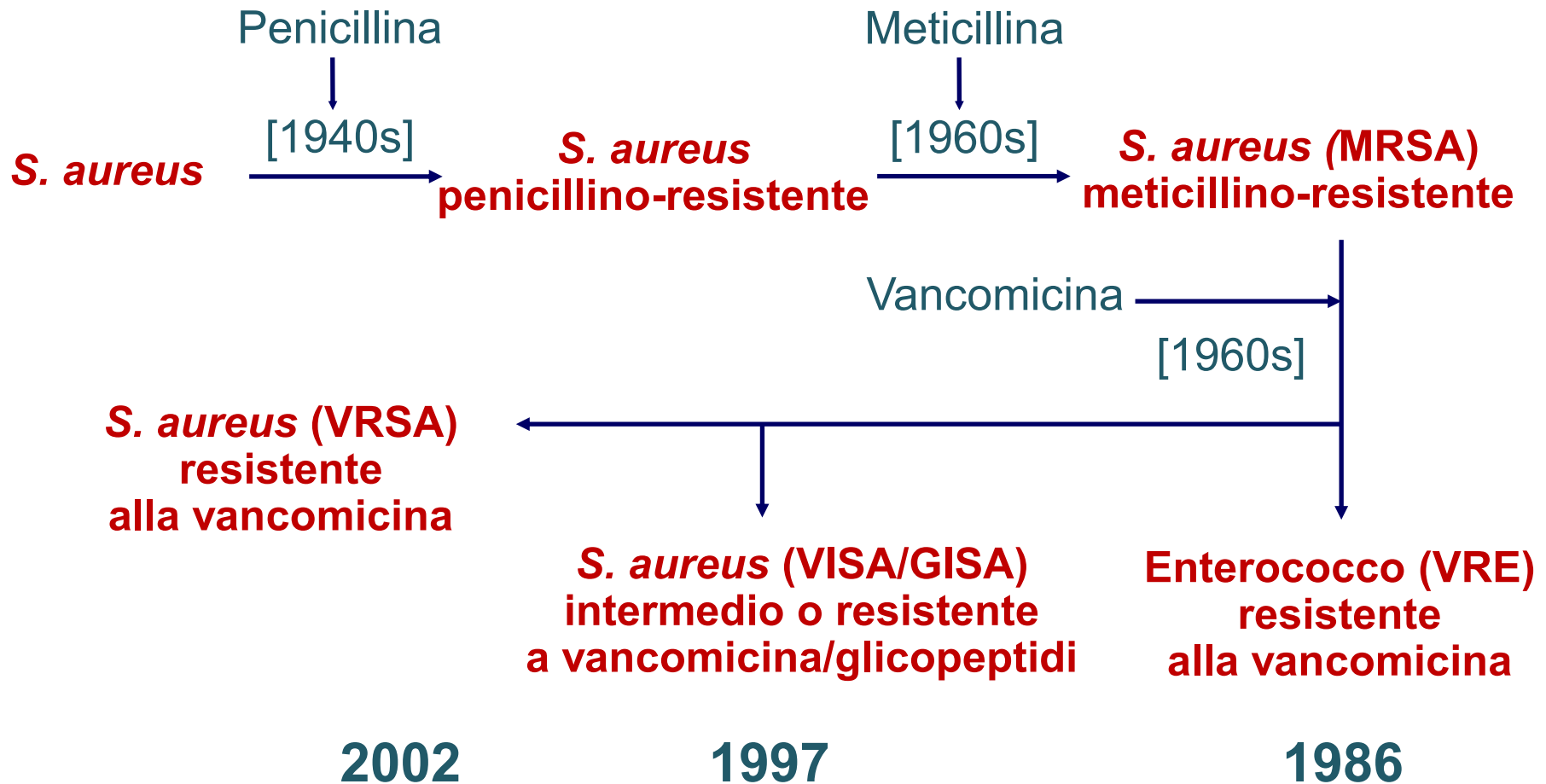
Genetic Change



Lateral transport



Evoluzione della resistenza agli antibiotici nei cocci Gram-positivi



Staphylococcus aureus MSSA VS MRSA



Penicilline stabili alle penicillinasi

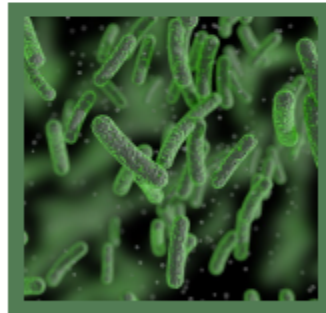
- Oxacillina (rappresentante di classe)
- Nafcillina
- Dicloxacillina
- Flucloxacillina

Nota bene: SE MSSA refertare come sensibili penicilline stabili, Cefemi, carbapenemi, b-lattamici + inibitori delle b-lattamasi



AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza

Dati 2020



In Italia, negli ultimi sei anni (2015-2020), la percentuale di MRSA si è mantenuta stabile (intorno al 34%) (Figura 6).

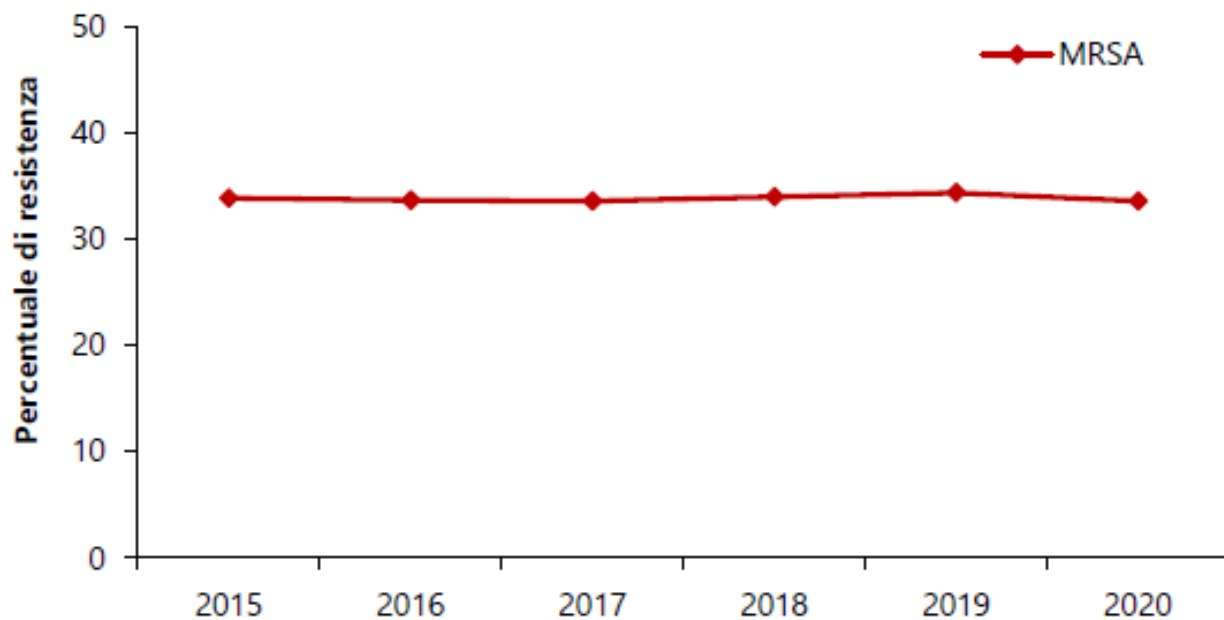


Figura 6. *S. aureus*: resistenza alla meticillina. Italia 2015-2020

Enterococcus faecalis

In Italia, nel 2020, la percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (gentamicina, streptomicina) in *E. faecalis* è stata 41,3%, in lieve rialzo rispetto al 2019 dopo due anni di decremento; inoltre, dai dati emerge che la resistenza alla vancomicina si è mantenuta bassa, inferiore al 2% (Figura 8).

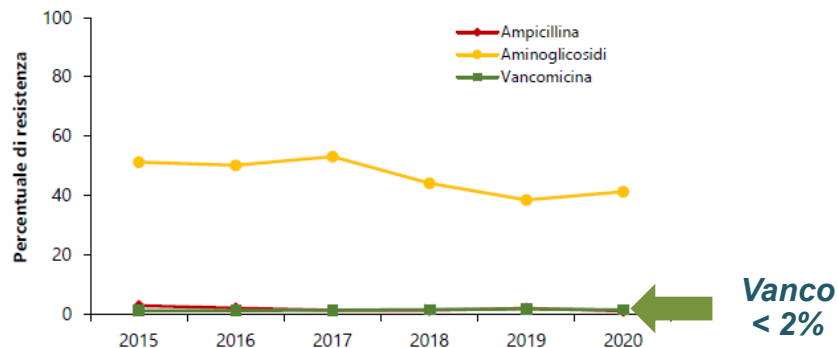


Figura 8. *E. faecalis*: resistenza ad ampicillina, aminoglicosidi e vancomicina. Italia 2015-2020

Enterococcus faecium

Per *E. faecium* la percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (gentamicina, streptomicina) è diminuita negli ultimi anni (da 74,1% nel 2017 a 68,3% nel 2020), mentre la resistenza all'ampicillina nel 2020 ha superato il 90% (Figura 9).

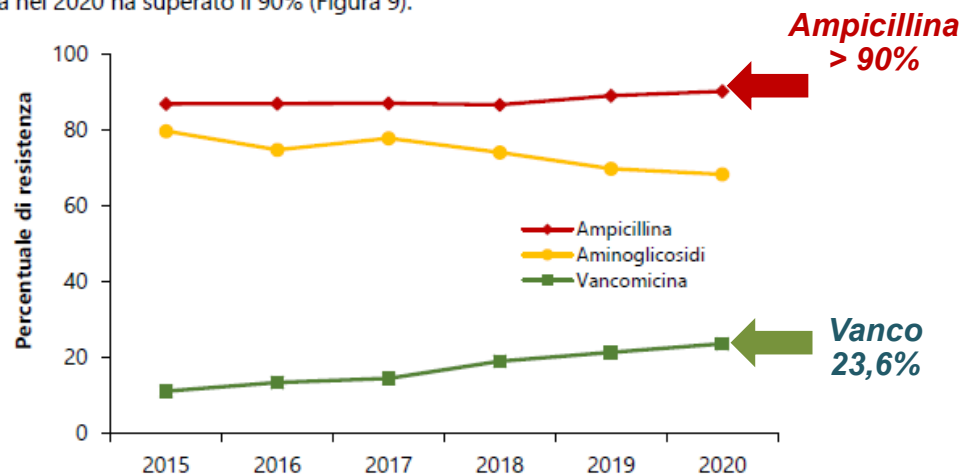
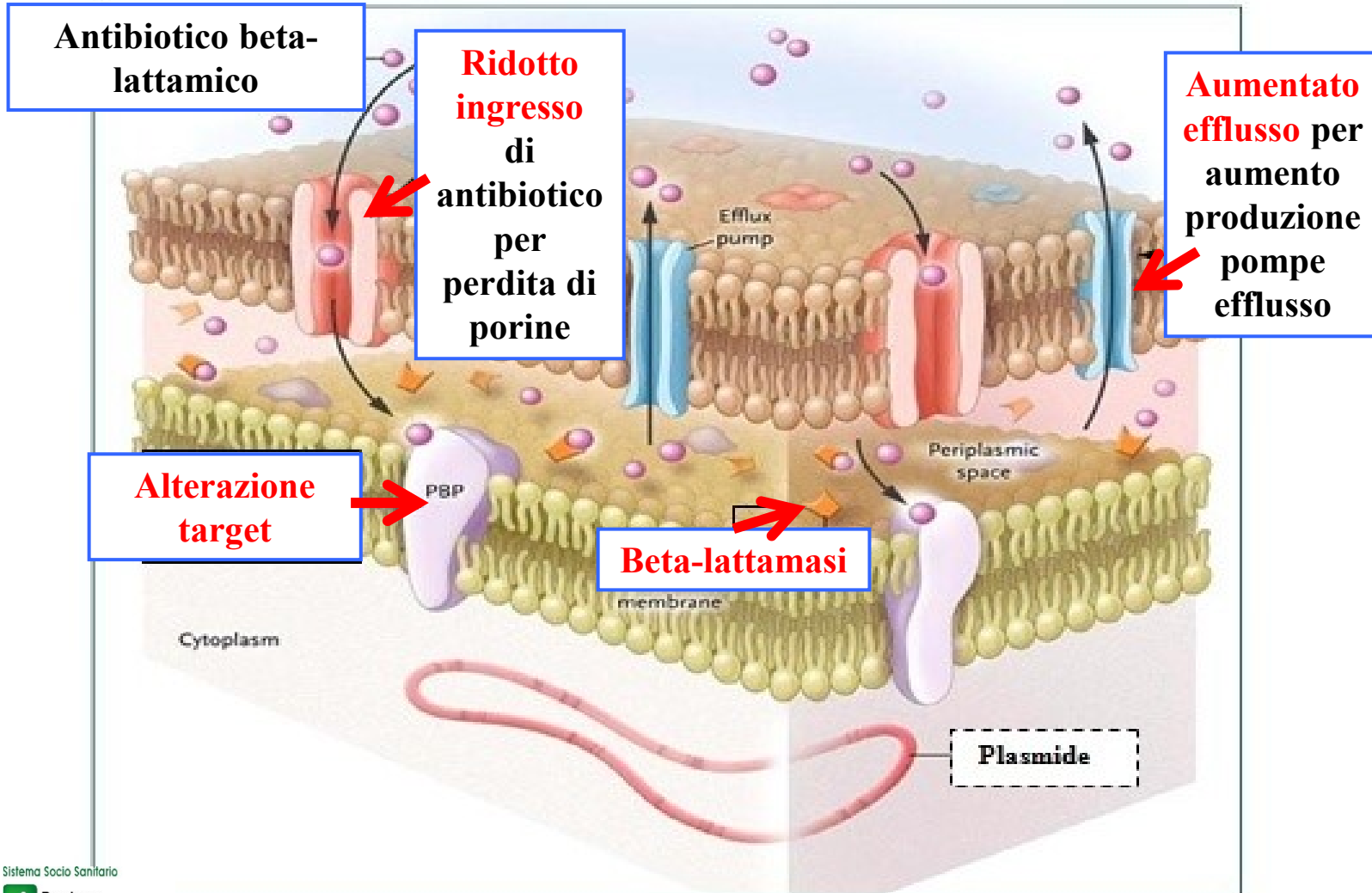


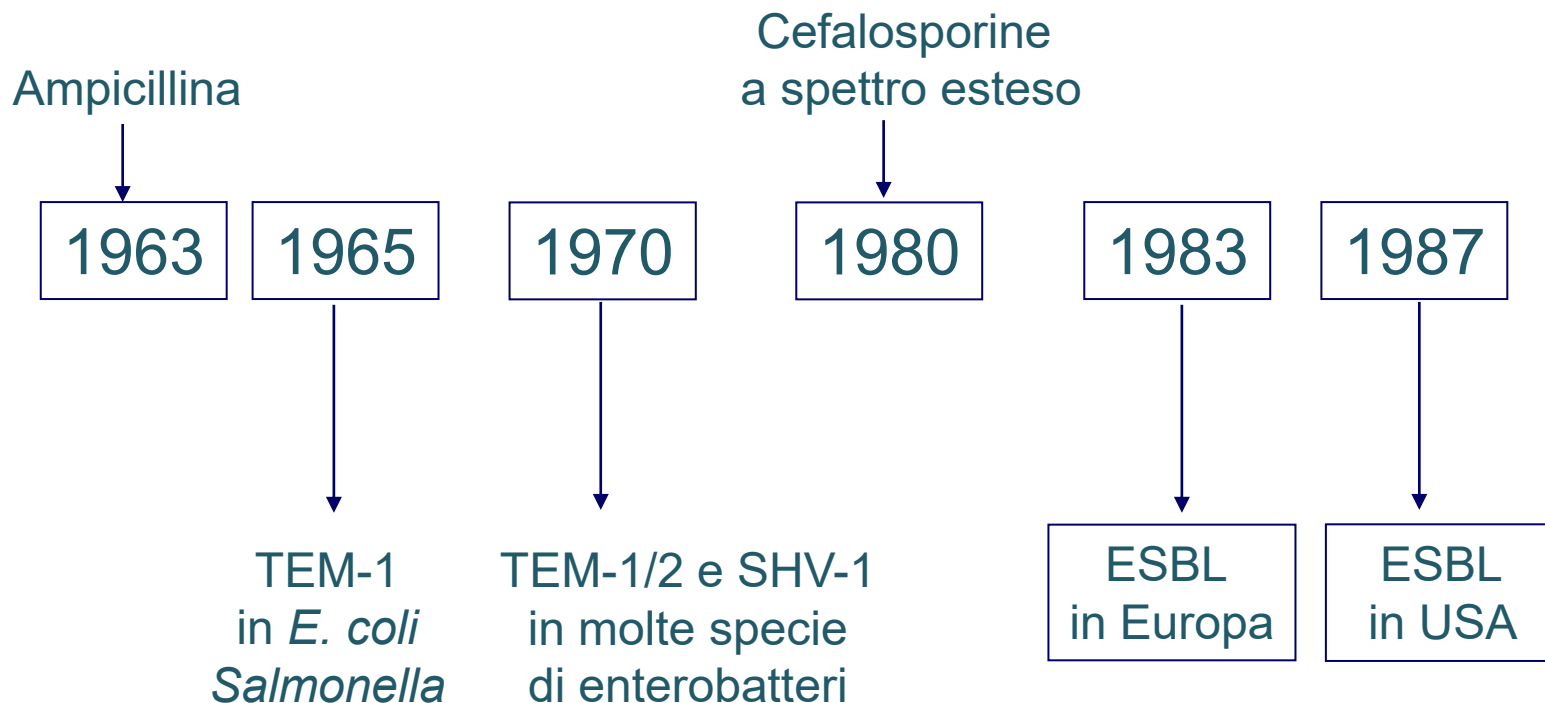
Figura 9. *E. faecium*: resistenza ad ampicillina, aminoglicosidi e vancomicina. Italia 2015-2020

**RESISTENZA AI
BETA-LATTAMICI NEI BATTERI
GRAM NEGATIVI**

MECCANISMI DI RESISTENZA



Evoluzione di enzimi plasmidici diffusi fra gli enterobatteri: le ESBL



Resistenza a:

- Penicilline
- Cefalosporine a spettro ristretto

Resistenza a:

- Penicilline
- Monobattamici
- Cefalosporine a spettro esteso

EUCAST Expert Rules v 3.2 on Enterobacterales

7	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp.	cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime,	cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime	IF resistant to any 3rd generation (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) or 4th generation (cefepime) cephalosporin and susceptible to another 3 rd or 4 th generation cephalosporin THEN report each as tested and enclose a warning on uncertain therapeutic outcome for infections other than urinary tract infections.	This phenotype is most often caused by ESBL production. Available evidence indicates that the cephalosporin phenotype predicts treatment outcome, although there is still a paucity of clinical data outside the urinary tract.	A	Zurlo, Thauvin-Eliopoulos, Tripodi, Moellering, & Eliopoulos, 1997; Bin et al., 2006; Chopra et al., 2012; Lee et al., 2013; Lee et al., 2015
---	---	---	--	---	---	---	--

Se R alle cefalosporine di terza o quarta generazione → riporta come testato ma metti una **nota** al referto → possibile produzione di **ESBL** → incerto successo terapeutico per infezioni non urinarie

Resistenza a cefalosporine terza generazione

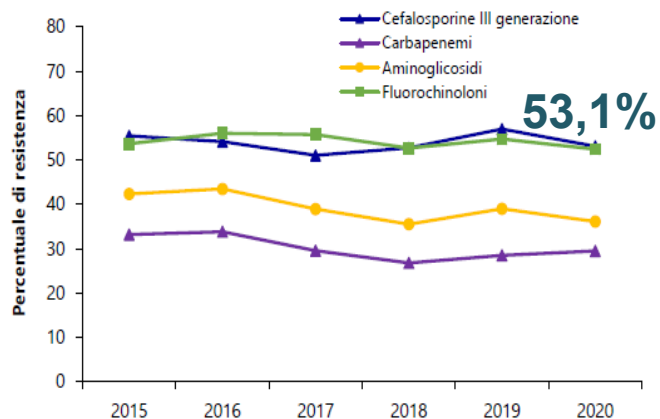


Figura 11. *K. pneumoniae*: resistenza a cefalosporine di terza generazione, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni. Italia 2015-2020

Klebsiella pneumoniae

E. coli

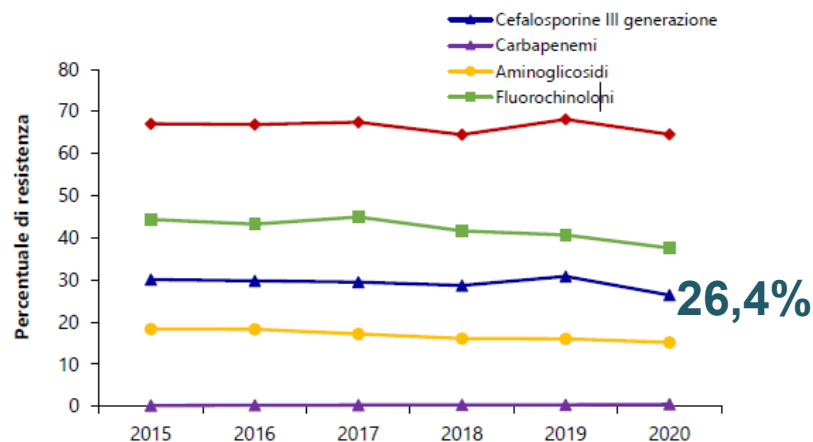


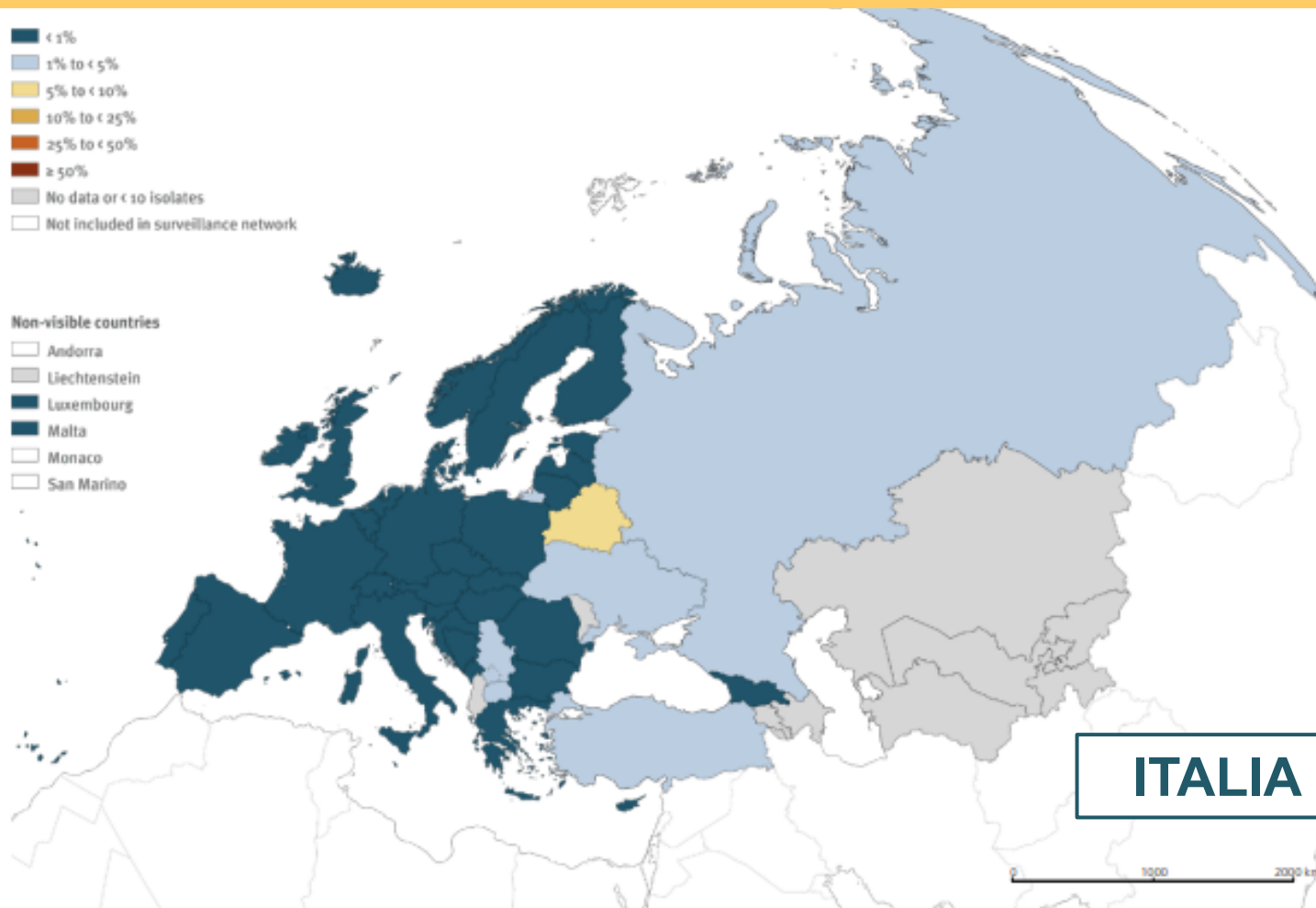
Figura 10. *E. coli*: resistenza ad ampicillina, cefalosporine di terza generazione, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni. Italia 2015-2020

Le carbapenemasi sono beta-lattamasi che idrolizzano le penicilline, nella maggior parte dei casi le cefalosporine, e in **maniera variabile i carbapenemi** e i monobattami. Questi ultimi non sono idrolizzati dalle metallo- β -lattamasi.

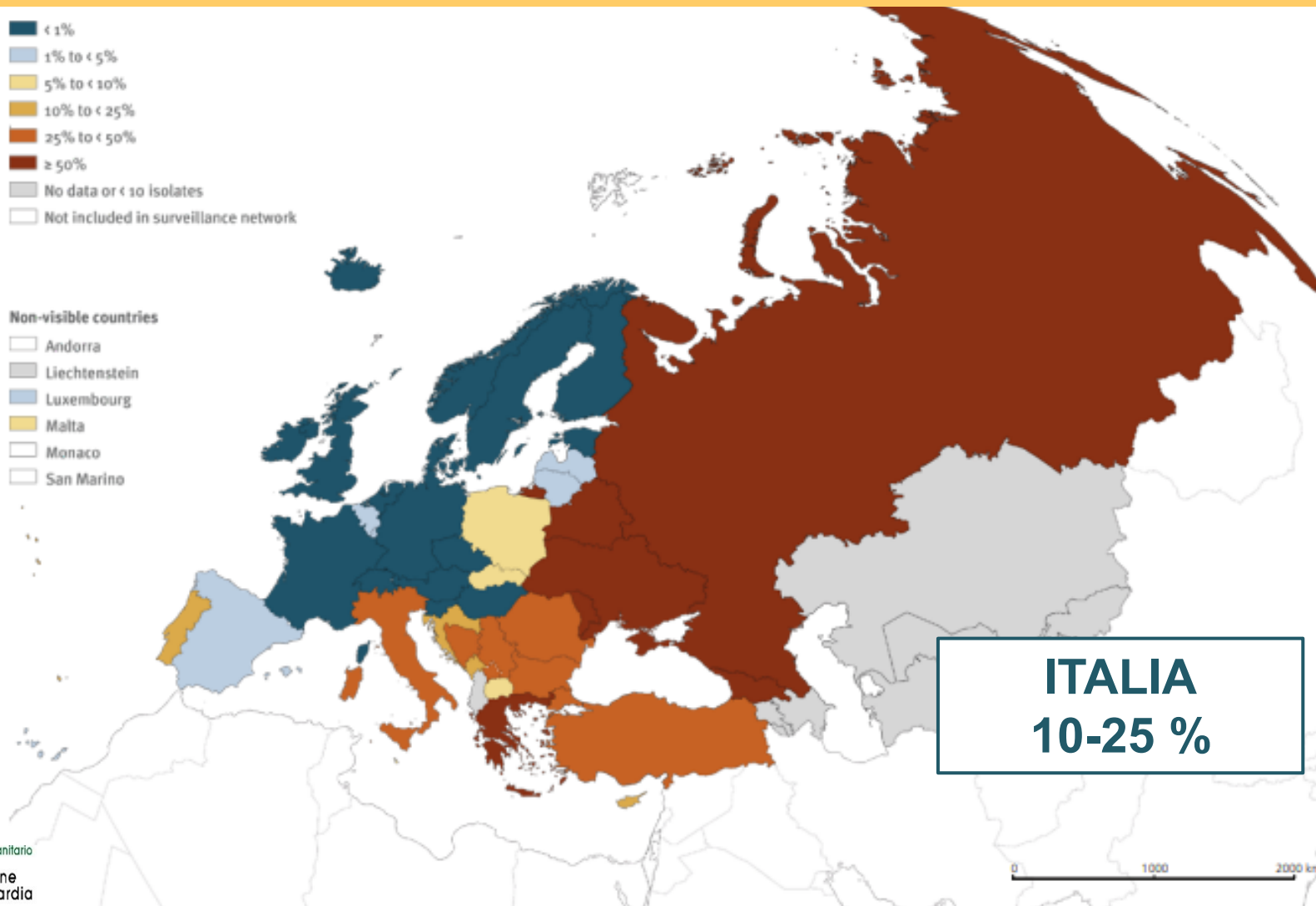
TABLE 1. Classification schemes for bacterial β -lactamases, expanded from Bush et al. (16)

Bush-Jacoby group (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros group (1995)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by		Defining characteristic(s)	Representative enzyme(s)
				CA or TZB ^a	EDTA		
2f	2f	A	Carbapenems	Variable	No	Increased hydrolysis of carbapenems, oxymino- β -lactams, cephamycins	KPC
3a	3	B (B1)	Carbapenems	No	Yes	Broad-spectrum hydrolysis including carbapenems but not monobactams	MBL
2df	NI	D	Carbapenems	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and carbapenems	OXA

% di isolati invasivi di *E. coli* resistente ai carbapenemi 2020



% di isolati invasivi di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi 2020



Carbapenemasi di tipo **KPC**

Klebsiella

pneumoniae

carbapenemase

- ✓ Isolata per la prima volta in North Carolina nel **1996** → diffusa in USA → ora in tutto il mondo
- ✓ Resistente a tutti i beta-lattamici → **R elevata ai carbapenemi**
- ✓ Identificata inizialmente in ***K. pneumoniae***, è stata riscontrata in molti **altri membri della famiglia delle Enterobacteriaceae**, anche se la specie di maggior riscontro è ancora ***K. pneumoniae***

Carbapenemasi di tipo **KPC**

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2001, p. 1151-1161
0066-4804/01/\$04.00+0 DOI: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001
Copyright © 2001, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 45, No. 4

Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*

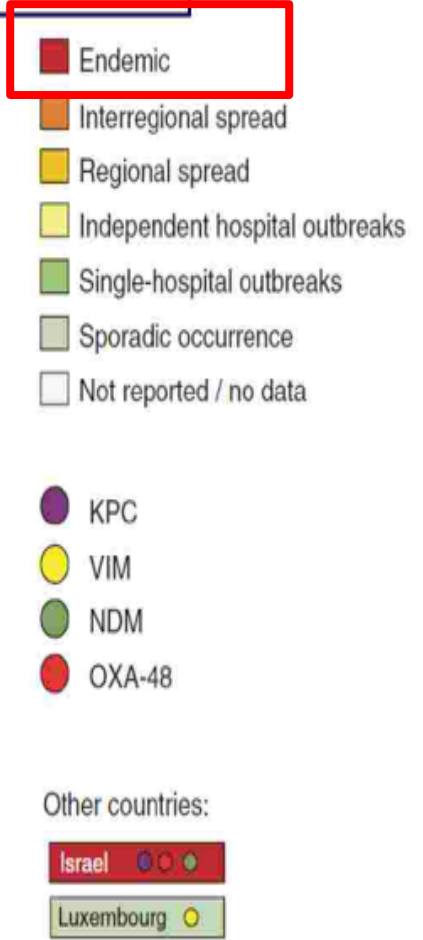
HESNA YIGIT,¹ ANNE MARIE QUEENAN,² GREGORY J. ANDERSON,¹
ANTONIO DOMENECH-SANCHEZ,³ JAMES W. BIDDLE,¹ CHRISTINE D. STEWARD,¹
SEBASTIAN ALBERTI,⁴ KAREN BUSH,² AND FRED C. TENOVER^{1*}

- ✓ Il gene che codifica per le KPC si trova su **elementi genetici mobili (plasmidi, trasposoni)** e ciò aumenta il rischio di trasmissione
- ✓ Inibite da ac. boronico, scarsamente inibite da ac. clavulanico

- Rapido aumento di isolati di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi a causa della produzione di **KPC**

- Diffusione globale → **Italia** situazione endemica

Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe



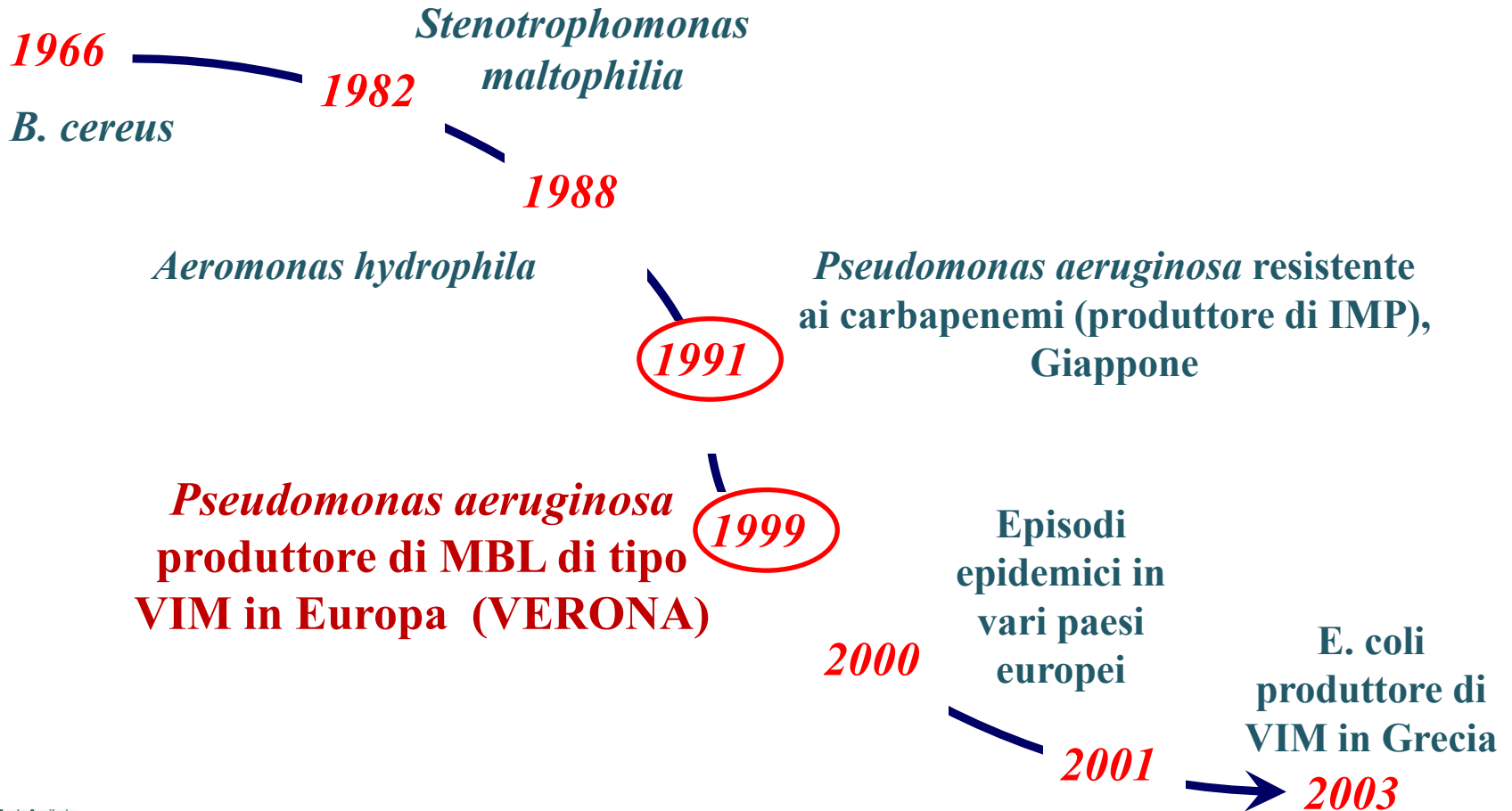
Clin Microbiol Infect 2012; 18: 413–431

Pseudomonas aeruginosa

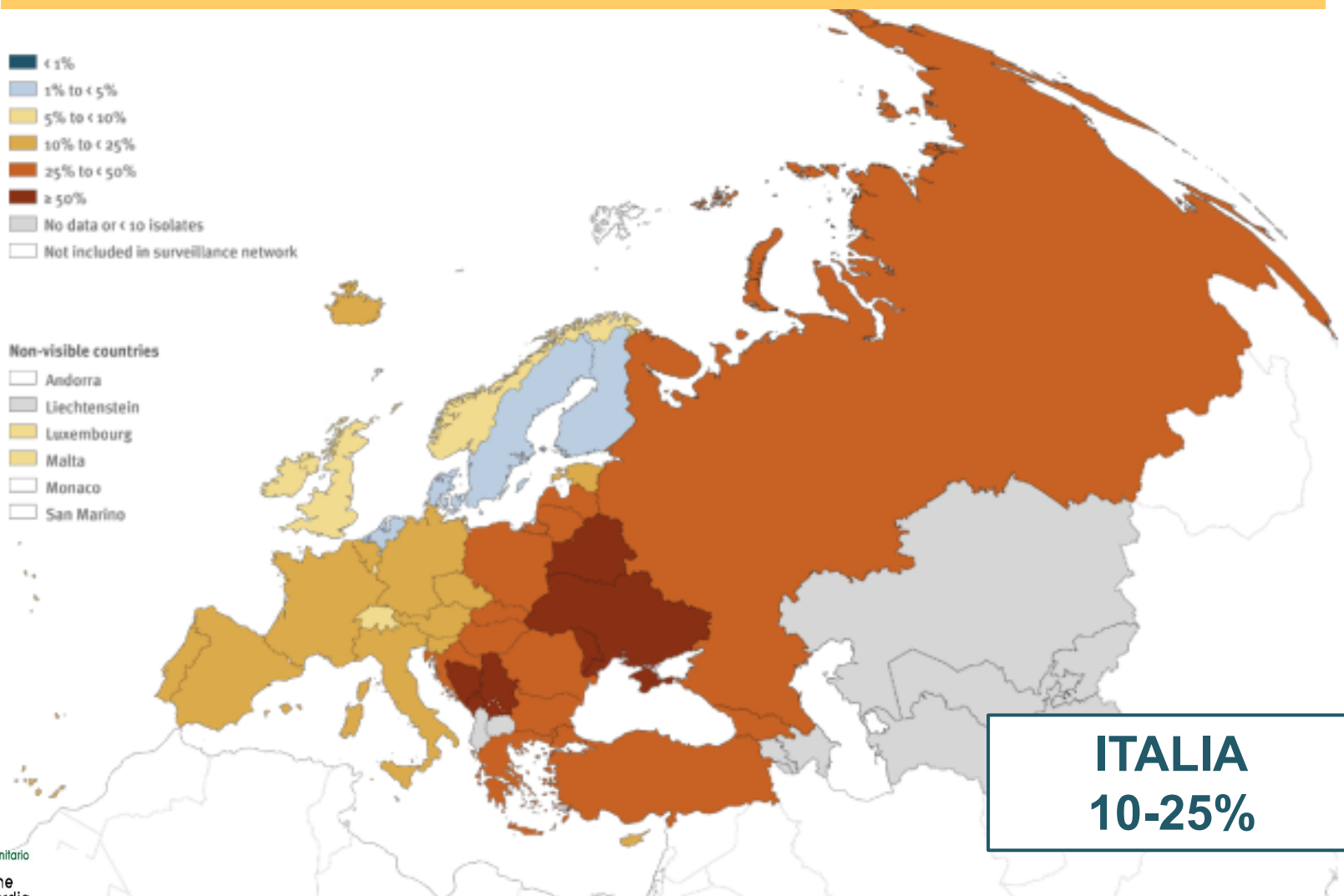
Table 2 Expected resistant phenotype (susceptibility not expected) in non-fermentative gram-negative bacteria. Non-fermentative gram-negative bacteria are also generally intrinsically resistant to benzylpenicillin, first- and second-generation cephalosporins, glycopeptides, lipoglycopeptides, fusidic acid, macrolides, lincosamides, streptogramins, rifampicin and oxazolidinones

Rule	Organisms	Ampicillin/Amoxicillin	Amoxicillin-clavulanic	Ampicillin-sulbactam	Ticarcillin	Ticarcillin-clavulanic acid	Piperacillin	Piperacillin-tazobactam	Cefotaxime/Ceftriaxone	Ceftazidime	Cefepime	Aztreonam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacin	Chloramphenicol	Aminoglycosides	Trimethoprim	Fosfomicin	Tetracyclines	Tigecycline	Polymyxin B/Collistin
2.7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R					R				R				R	Note ⁵	R		R	R	

METALLO-BETA-LATTAMASI: CRONOLOGIA



% di isolati invasivi di *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi 2020





GRAZIE A TUTTI PER L'ATTENZIONE



Silvia Bracco

ASST Papa Giovanni XXIII