

# Controllo della crescita microbica

**Decontaminazione** → decontaminazione di superfici inanimate per rendere sicuro il loro impiego

**Sanificazione** → riduzione della carica microbica

**Disinfezione** → eliminazione di microrganismi patogeni

**Sterilizzazione** → eliminazione di tutti i microrganismi (sterilità)



→ **Sterilizzazione**

- **Metodi fisici**

- Calore (secco o umido)

- Radiazioni

- Filtrazione

- **Metodi chimici**



## Controllo della crescita microbica



## Calore (secco o umido)



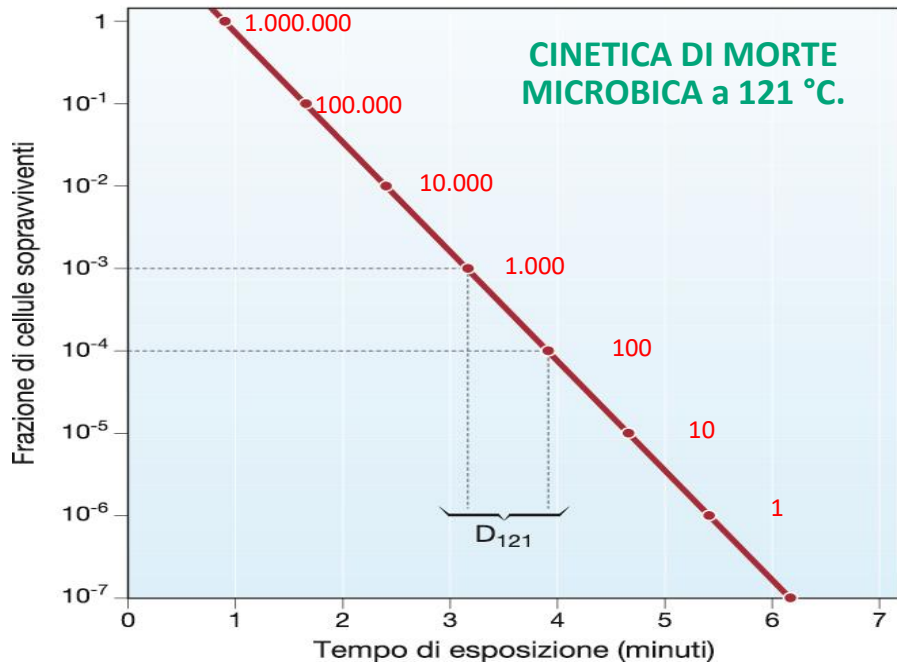
Calore secco  
160-180 ° C per 2-3 h

Calore umido

121 ° C (1 atm) per 15-20'



L'esposizione delle cellule batteriche ad un agente letale induce una **cinetica di morte** che segue un **andamento esponenziale**.



Se nella sterilizzazione si vogliono utilizzare temperature diverse da 121° C è importante considerare anche il **valore z**.

**Valore z:** incremento di temperatura richiesto per ridurre di 10 volte il valore D.

**Esempio:** per un ceppo di *Staphylococcus aureus* con  $D_{60} = 7$  minuti e  $z = 9,5$  ° C, si può ottenere una riduzione decimale (1D) in 1/10 di tempo aumentando la temperatura del trattamento termico a 69,5° C.

Si avrà quindi che  $D_{69,5} = 0,7$  minuti,  $D_{79} = 0,07$  minuti e così via.

Viceversa, riducendo la temperatura di processo a 50,5 ° C saranno necessari 70 minuti per ottenere 1 riduzione decimale (1D).

L'esposizione al **calore** induce **denaturazione delle macromolecole** delle cellule.

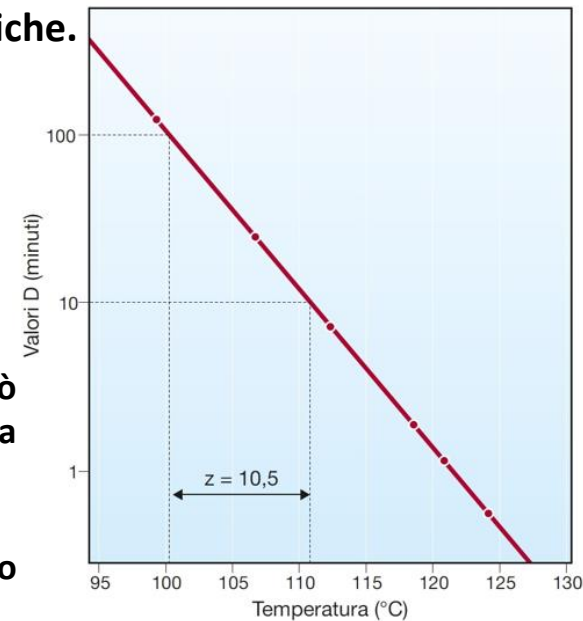
### Trattamento termico

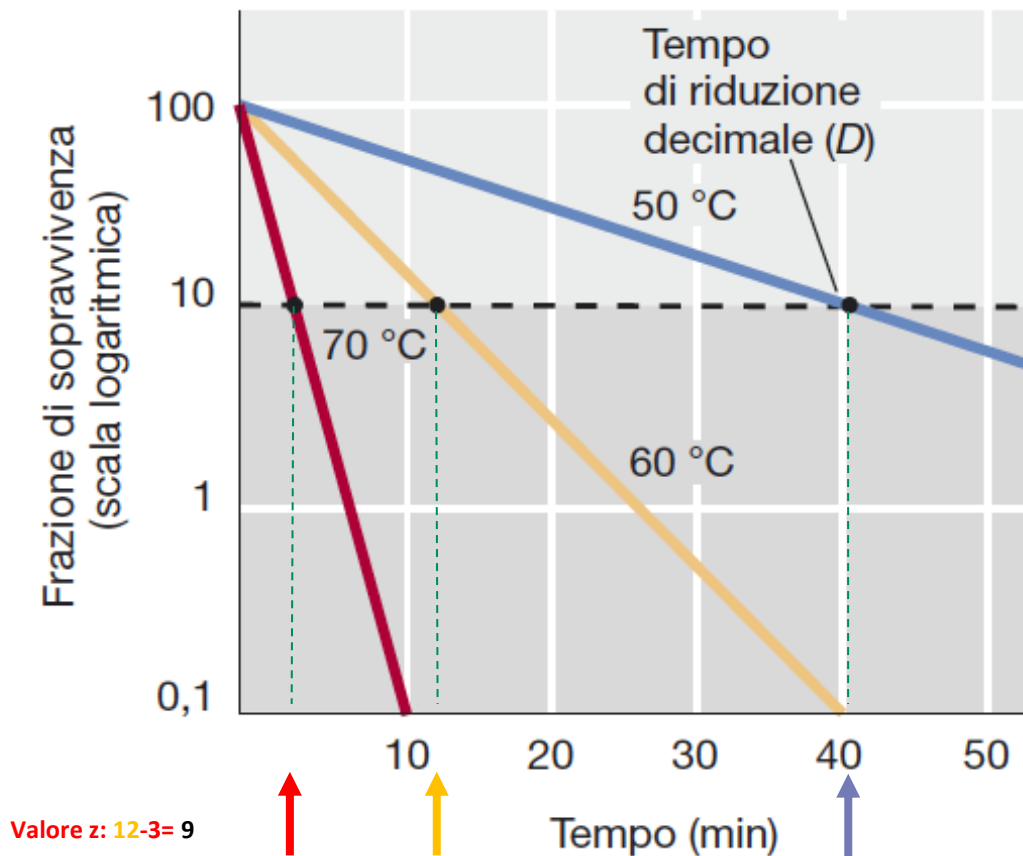
(autoclave → 121 ° C)

**$D_{121}$  (tempo di riduzione decimale):** tempo necessario, alla temperatura considerata, per ridurre il numero di batteri di 10 volte.

Tale tempo è correlato a:

- trattamento utilizzato
- tipo di cellule microbiche.





Il **tempo di riduzione decimale** indica il tempo necessario affinché, ad una certa temperatura, la concentrazione microbica si riduca di 10 volte (90%)

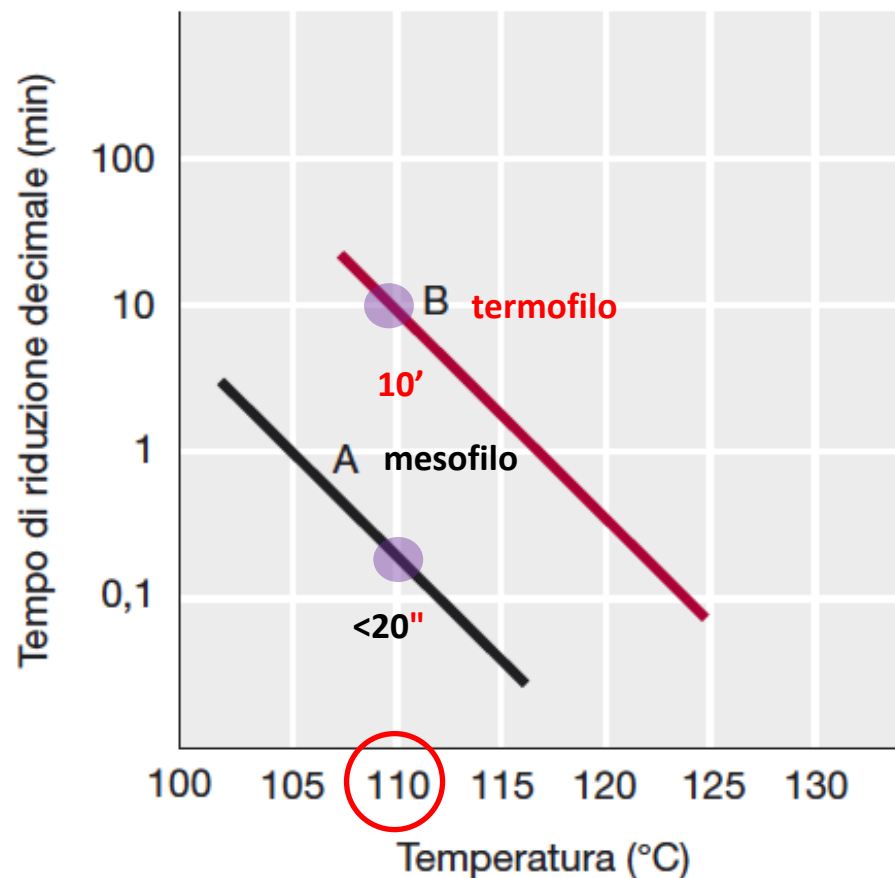
100 → 10 cellule

La pendenza della retta indica la sensibilità del microrganismo al calore a determinate condizioni

Per fini pratici, è più semplice ricorrere al calcolo del **tempo di inattivazione termica**: tempo richiesto per uccidere tutti i microrganismi di una popolazione ad una certa temperatura.

**Figura 14.1 Effetto della temperatura sulla vitalità di un batterio mesofilo.** Per lo stesso microrganismo è stato ottenuto il tempo di riduzione decimale,  $D$ , a tre temperature diverse.  $D$  è il tempo di esposizione a una data temperatura necessario perché rimanga vitale soltanto il 10% della popolazione originale. A 70 °C,  $D = 3$  min; a 60 °C,  $D = 12$  min; a 50 °C,  $D = 42$  min.

Il **tempo di riduzione decimale** varia in relazione alla **specie batterica**.



**Figura 14.2** Relazione tra la temperatura e il tasso di letalità nei mesofili e nei termofili. I dati relativi al tempo di riduzione decimale,  $D$ , a temperature diverse, sono stati ottenuti come nella Figura 14.1. Per l'organismo A, un tipico mesofilo, per ottenere la riduzione decimale sono necessari meno di 20 s a 110 °C, mentre per l'organismo B, un termofilo, nelle stesse condizioni, sono necessari 10 min.



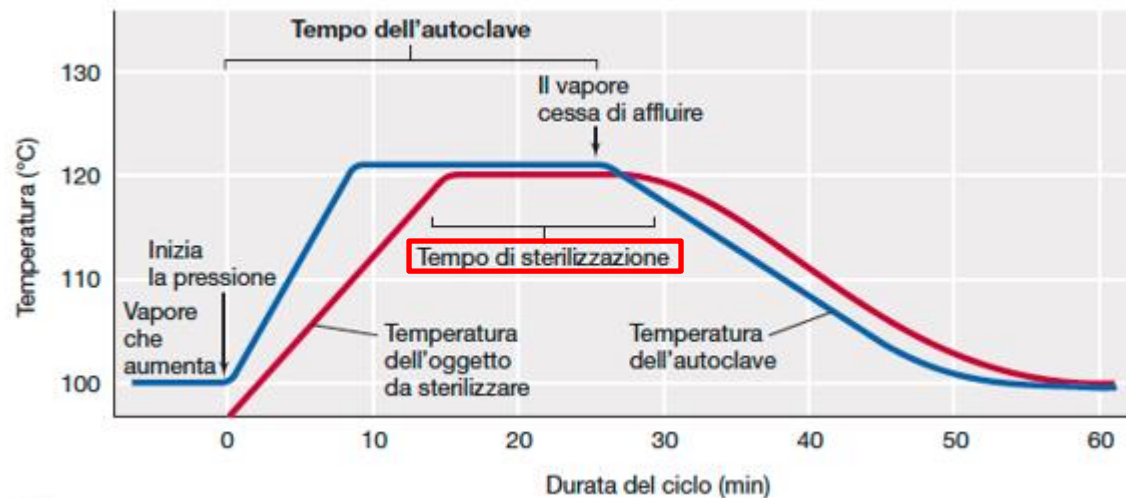
Autoclave

←Verticale

Orizzontale →



La temperatura dell'oggetto sterilizzato aumenta e diminuisce più lentamente della temperatura dell'autoclave. La temperatura dell'oggetto deve raggiungere quella desiderata e deve essere mantenuta 10-15 minuti per garantire la sterilità, indipendentemente dalla temperatura e dal tempo registrati nell'autoclave.



## RADIAZIONI

### Raggi UV (~230-300 nm)

- scarsa capacità di penetrazione
- alterano il DNA

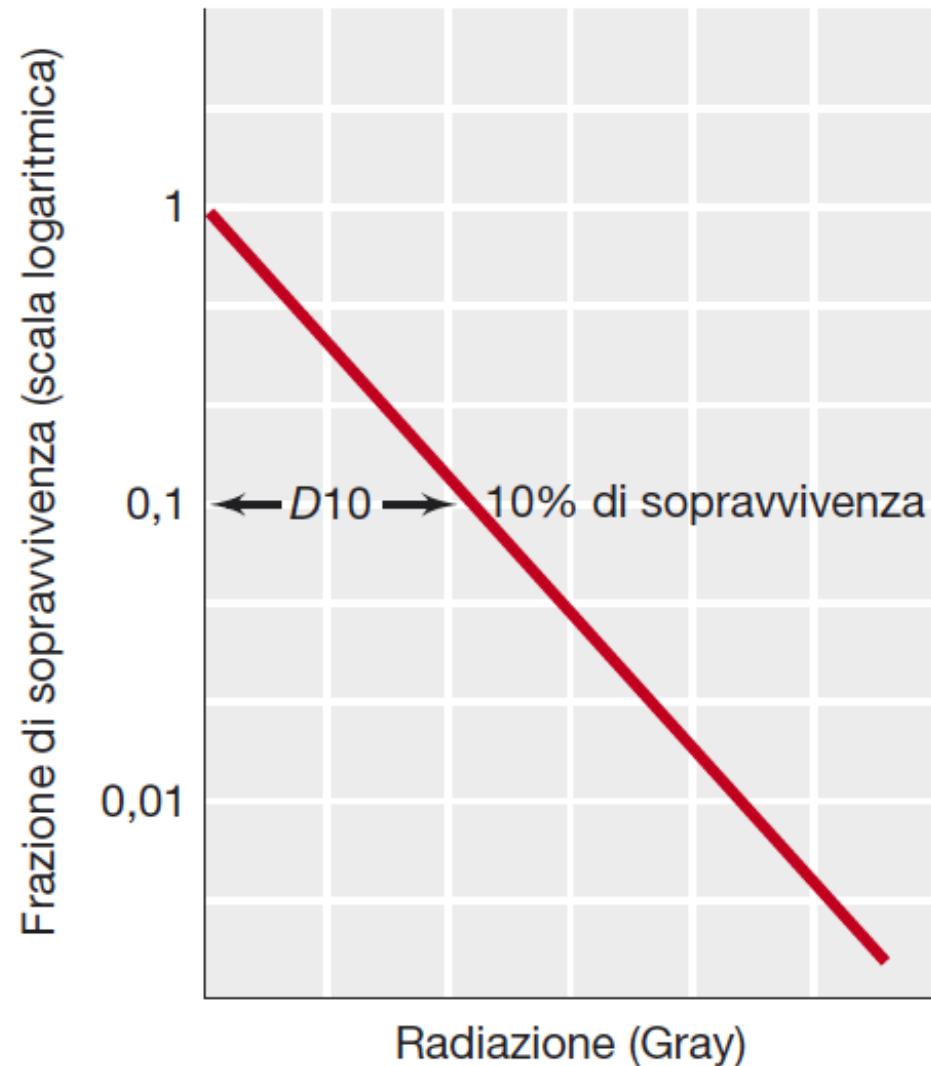
### Radiazioni ionizzanti

- alta capacità di penetrazione
- generano elettroni, radicali idrossilici e radicali idruro che alterano le macromolecole

### D10

Quantità di radiazioni necessaria per ridurre di 10 volte il numero di batteri.

Gray: energia ceduta alla materia per unità di massa  
1 Gy = 1 joule/Kg



**Figura 14.5** Relazione tra la frazione di sopravvivenza e la dose di radiazioni. La D10, o dose di riduzione decimale, può essere interpolata dai dati mostrati.

I microrganismi sono più resistenti degli organismi pluricellulari alle radiazioni ionizzanti!

Dose letale per l'uomo



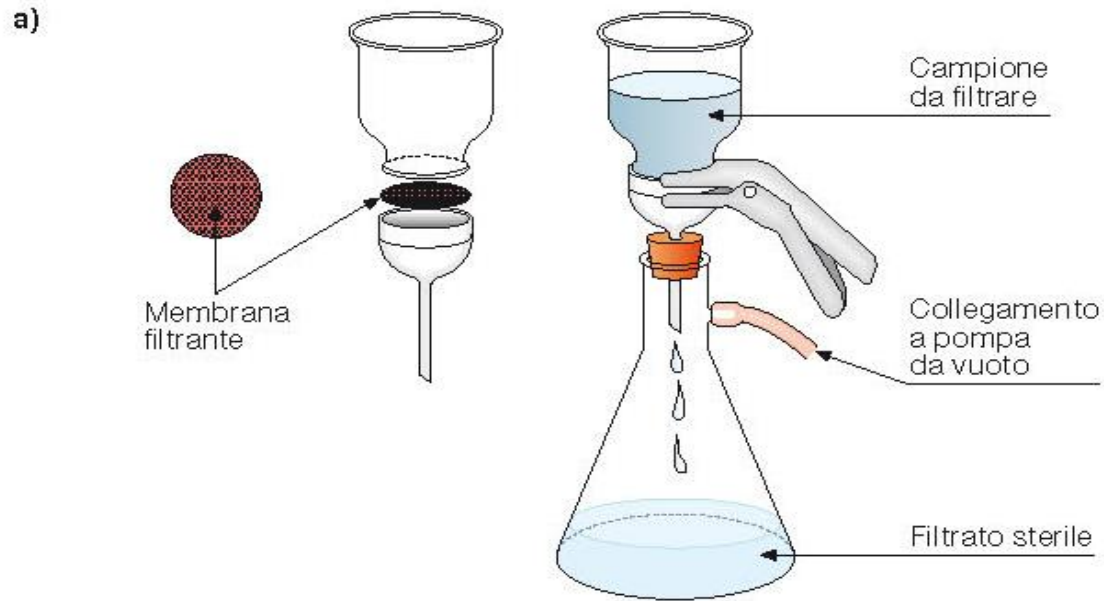
10 Gy (applicata per qualche minuto)

Specie o funzioni	Tipo di microrganismo	D10 <sup>a</sup> (Gy)
<i>Clostridium botulinum</i>	Batterio Gram-positivo anaerobico, sporulante	3300
<i>Clostridium tetani</i>	Batterio Gram-positivo anaerobico, sporulante	2400
<i>Bacillus subtilis</i>	Batterio Gram-positivo aerobico, sporulante	600
<i>Salmonella typhimurium</i>	Batterio Gram-negativo	200
<i>Lactobacillus brevis</i>	Batterio Gram-positivo	1200
<i>Deinococcus radiodurans</i>	Batterio Gram-negativo resistente alle radiazioni	2200
<i>Aspergillus niger</i>	Muffa	500
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Lievito	500
Afta	Virus	13 000
Coxsackie	Virus	4500
Inattivazione di enzimi	–	20 000–50 000
Disinfestazione da insetti	–	1000-5000

<sup>a</sup> D10 è la quantità di radiazioni necessaria per ridurre di 10 volte la popolazione iniziale o i livelli di attività. Gy = gray; 1 gray = 100 rad.

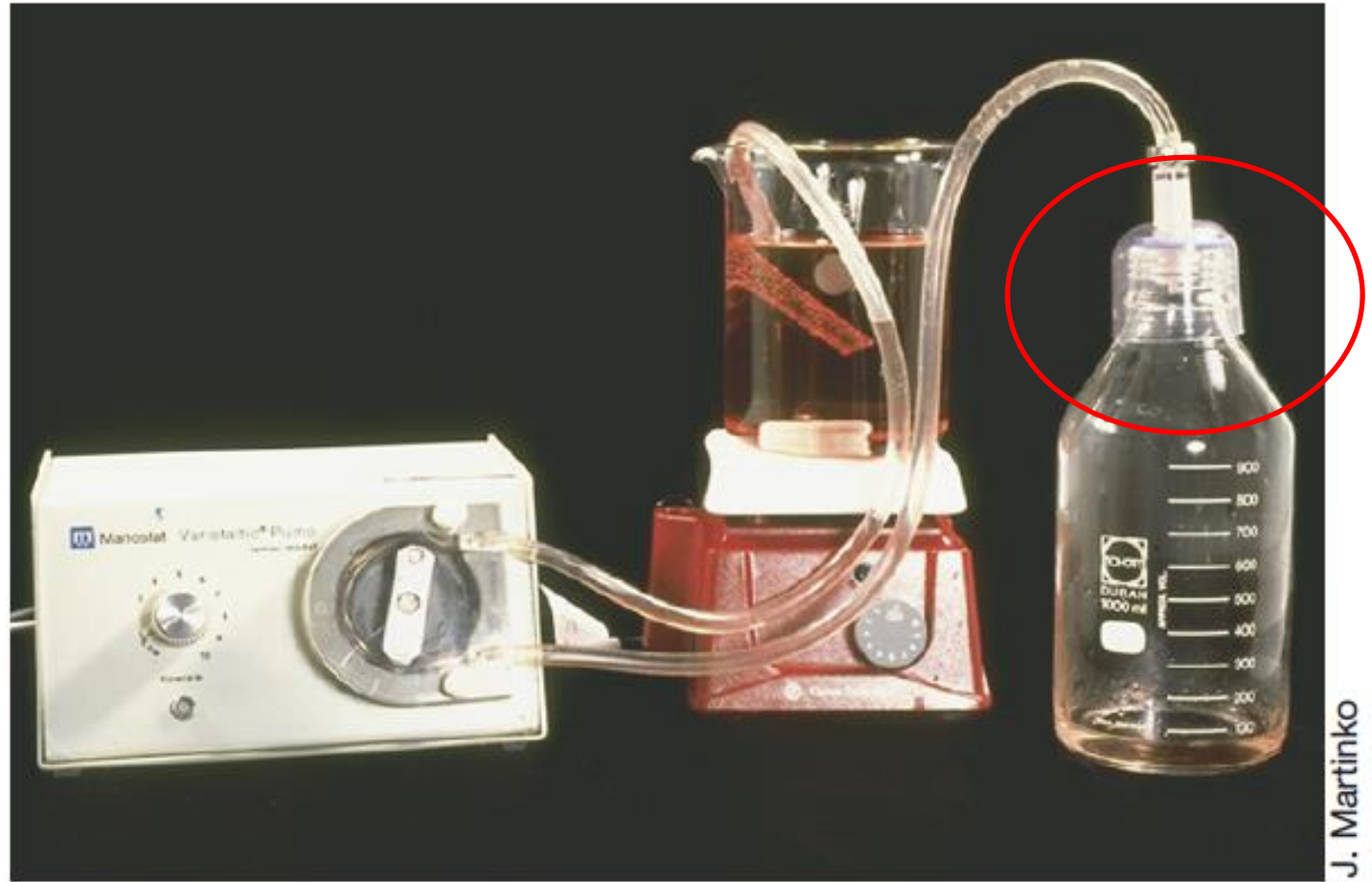


## Sterilizzazione mediante filtrazione



Un liquido o un gas da sterilizzare viene fatto passare attraverso **filtri** di nitrocellulosa, polipropilene o polisulfone con pori da **0,2** o **0,45  $\mu\text{m}$** . Il filtrato deve essere raccolto in contenitore sterile!

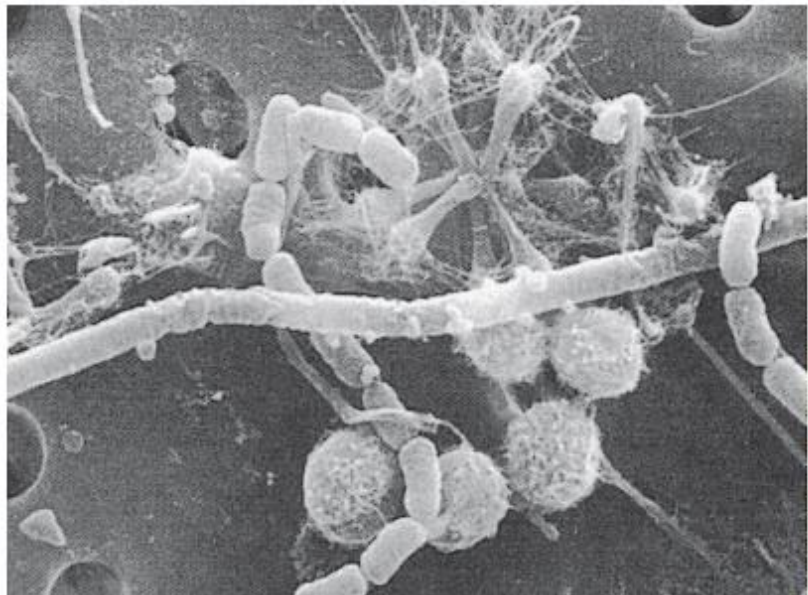
Il filtrato risulta **batteriologicamente** sterile, ma non esente da virus!



J. Martinko

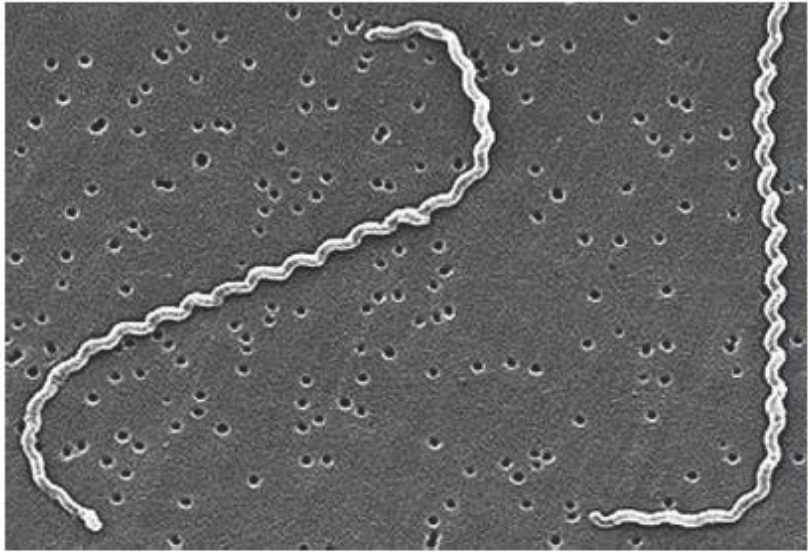
**Figura 14.7 Membrane filtranti.** Unità monouso con membrane filtranti presterilizzate assemblate. Sinistra: sistema filtrante per piccoli volumi. Destra: sistema filtrante per grandi volumi.

**Figura 14.8** Fotografia al microscopio elettronico a scansione di batteri intrappolati su un filtro Nucleopore. **(a)** Batteri acquatici e alghe. Il diametro dei pori è 5  $\mu\text{m}$ . **(b)** *Leptospirans interrogans*. Il batterio ha un diametro di circa 0,1  $\mu\text{m}$  e una lunghezza che arriva fino a 20  $\mu\text{m}$ . Il diametro dei pori è 0,2  $\mu\text{m}$ .



Carlos Pedrós-Alió e T. D. Brock

(a)



CDC/NCID/HIP/ Janice Carr e Rob Weyant

(b)

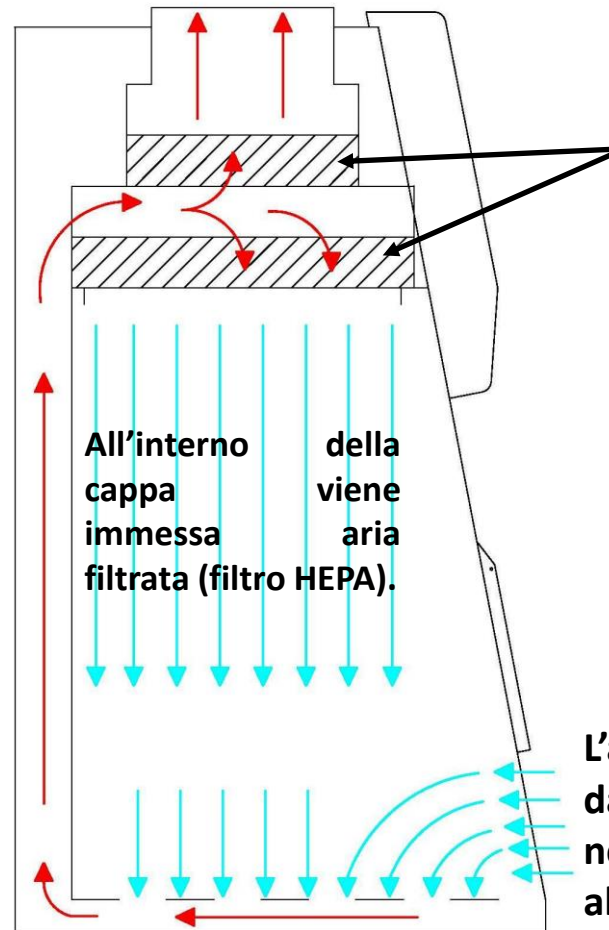
## Cappa a flusso laminare

La cappa a flusso laminare consente di operare in un ambiente **privo di contaminanti**.



**Sterilizzazione dell'aria per filtrazione.**

Durante il funzionamento, parte dell'aria (~30%) viene espulsa all'esterno della cappa, dopo essere stata filtrata (**filtro HEPA**).



### Filtri HEPA

Trattengono fino al 99,97% delle particelle di 0,3  $\mu\text{m}$

L'aria di reintegro aspirata dall'esterno, prima di essere immessa nell'area di lavoro, viene convogliata al filtro HEPA.



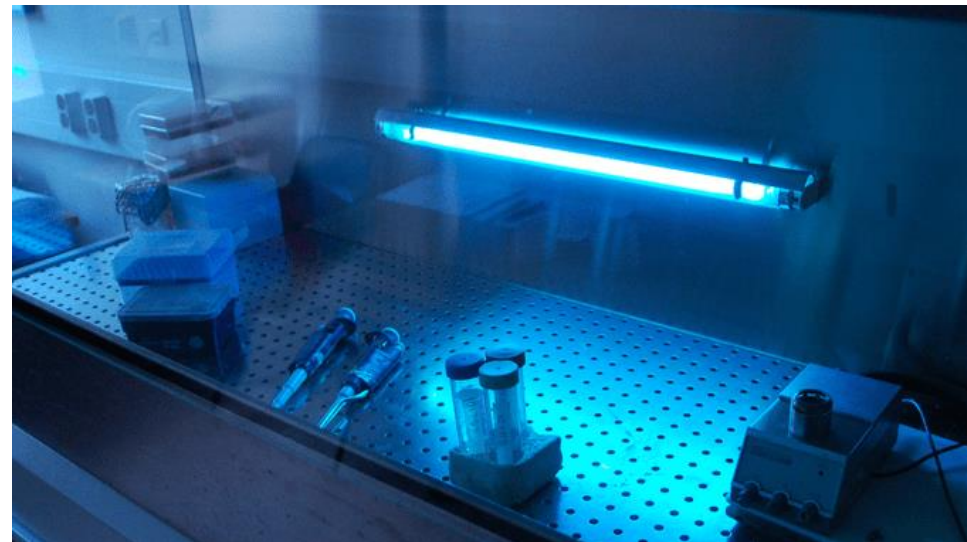


- ← **Raggi ultravioletti ( $\lambda$  260 nm)**
- **Alta attività battericida**
  - **Basso potere penetrazione**

Cappe sterili e lampade germicide



rischio da esposizione a Radiazioni Ottiche Artificiali!



# Controllo della crescita microbica

## metodi chimici (antisettici, disinfettanti, antibiotici)

**Antisettico:** sostanza in grado di inibire la crescita microbica o di provocarne la morte con bassa tossicità per gli organismi superiori.

Tabella 3.10 PRINCIPALI ANTISETTICI E DISINFETTANTI E LORO UTILIZZO.

Antisettici	Agente	Uso	Modo d'azione
	Organo-mercuriali	Pelle	Si combinano con i gruppi -SH delle proteine
	Tintura di iodio	Pelle	Iodina le tirosine; agente ossidante
	Alcol 70%	Pelle	Scioglie i lipidi, denatura le proteine
	Difenoli (esaclorofene)	Saponi	Detergenti, danneggiano le membrane
	Detergenti cationici	Saponi	Danneggiano le membrane
	Acqua ossigenata	Pelle	Agente ossidante
	Cloro gassoso	Acqua potabile	Agente ossidante
	Composti di cloro	Industria alimentare	Agente ossidante
	Composti fenolici	Superfici	Denaturano le proteine
	Ossido di etilene	Materiale di laboratorio termosensibile (plastica ecc.)	Agente alchilante
	Ozono	Acqua potabile	Forte agente ossidante

↑  
↓

**Disinfettanti**

**Disinfettante:** sostanza in grado di provocare la morte dei microrganismi, ma con tossicità anche verso gli organismi superiori.

Molecole prodotte dal metabolismo secondario di batteri o funghi.

Molecole non essenziali per la crescita del microrganismo.

← **ANTIBIOTICI** e **CHEMIOTERAPICI** →

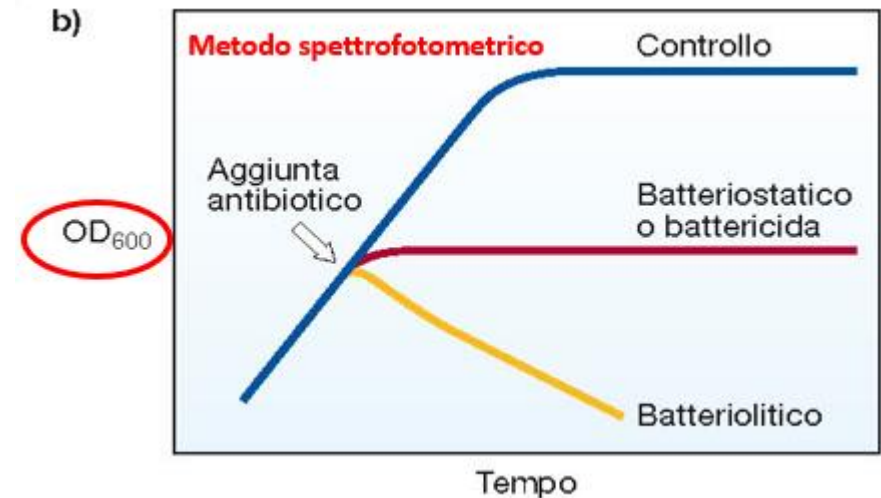
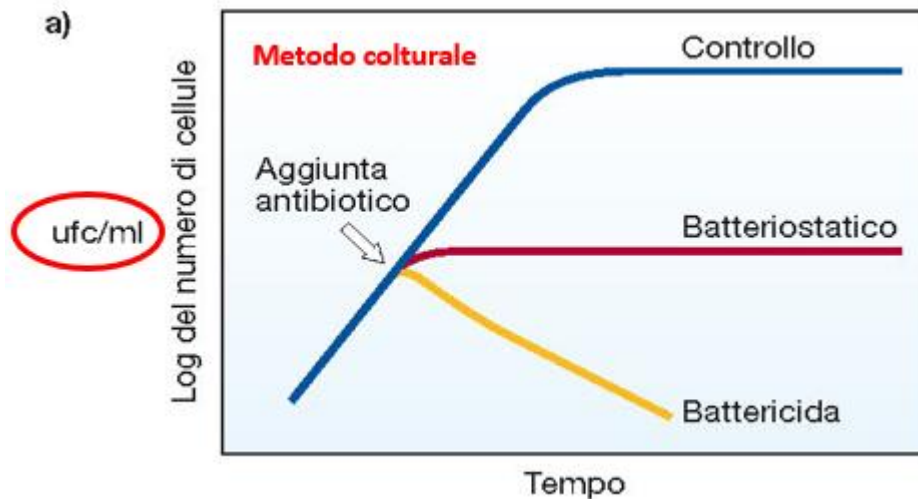
Molecole di sintesi ad attività antibatterica

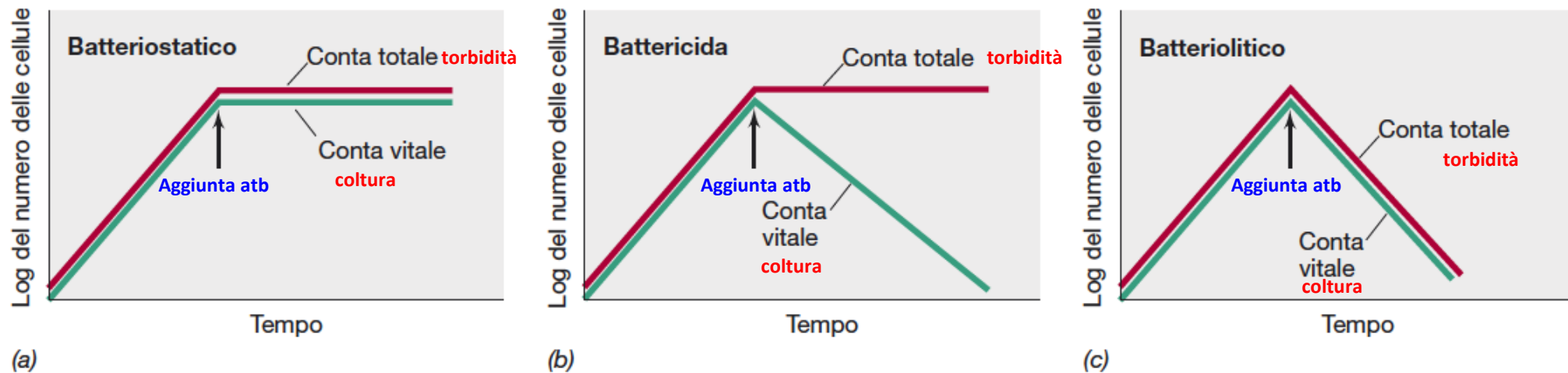


**Antibiotici semisintetici**

**Explicano attività antibatterica selettiva inibendo processi essenziali della cellula batterica**

- **processi esclusivi dei batteri**
- **tappe metaboliche diverse tra procarioti ed eucarioti**



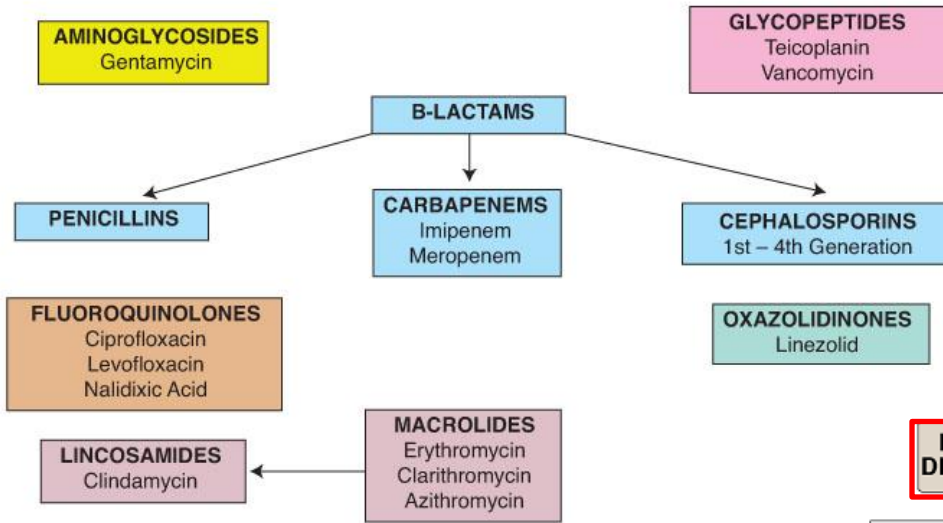


**Figura 14.9** Agenti antimicrobici batteriostatici, battericidi e batteriolitici. Al tempo indicato dalla freccia, a una coltura in fase esponenziale, è stata aggiunta una concentrazione inibente la crescita di ogni agente antimicrobico. La torbidità di ogni coltura, affiancata dalle conte vitali su piastra, stabilisce la relazione tra conta vitale e conta totale.



# CLASSIFICATION OF ANTIBIOTICS

## ANTIBIOTICI



### INIBITORI DELLA SINTESI DELLA PARETE CELLULARE

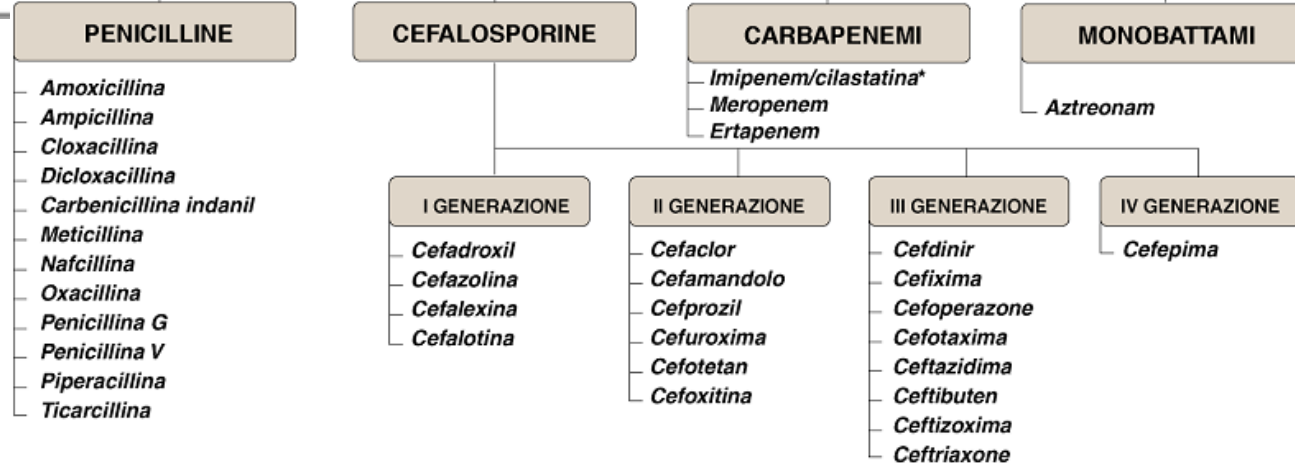
#### ANTIBIOTICI $\beta$ -LATTAMICI

#### ALTRI ANTIBIOTICI

#### INIBITORI DELLA $\beta$ -LATTAMASI

- Acido clavulanico
- Sulbactam
- Tazobactam

- Bacitracina
- Vancomicina



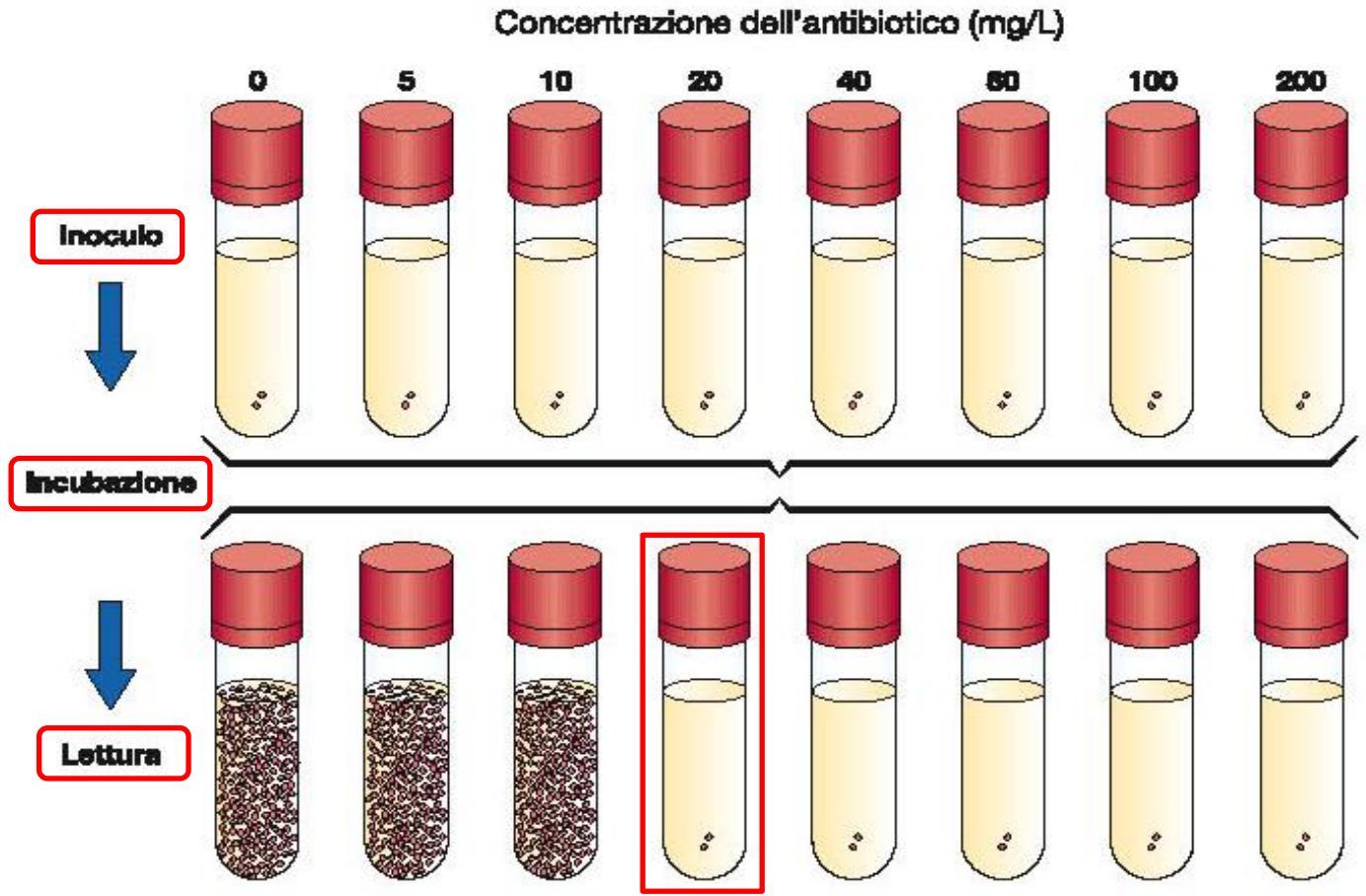
# Determinazione della sensibilità di un ceppo batterico ad un antibiotico

## Test in brodo (metodo delle diluizioni scalari)

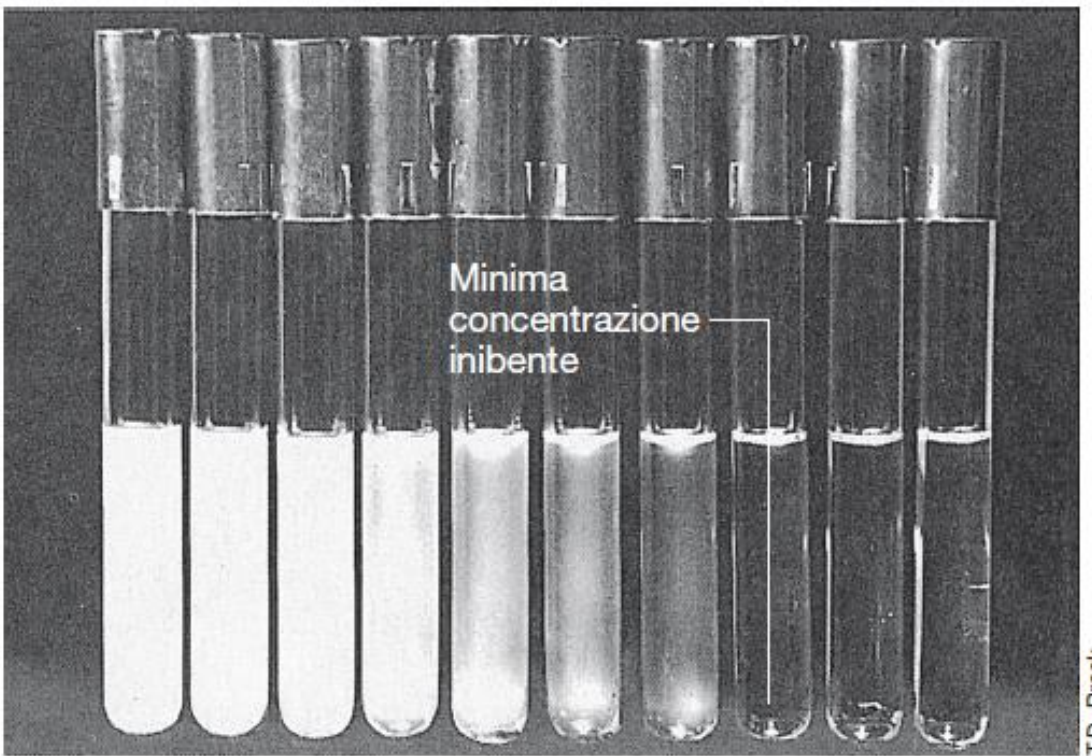
basato sull'impiego dell'antibiotico a diverse concentrazioni.

A provette con diverse concentrazioni dell'antibiotico in brodo di coltura vengono aggiunte uguali concentrazioni del batterio.

Dopo incubazione, alcune concentrazioni dell'antibiotico potrebbero aver inibito la crescita del ceppo batterico.



La sensibilità del ceppo batterico nei confronti dell'antibiotico considerato si esprime come **MIC (concentrazione minima inibente)**.



La diluizione in brodo fornisce una stima quantitativa della sensibilità di un ceppo batterico all'antibiotico considerato.

**Figura 14.10** Saggio per determinare la suscettibilità a un antibiotico mediante il metodo delle diluizioni scalari. Questo metodo permette di stabilire la minima concentrazione inibente (MIC). A una serie di provette contenenti il terreno di coltura vengono aggiunte concentrazioni crescenti dell'antibiotico da saggiare. A ogni provetta è aggiunta una quantità precisa dell'organismo test; segue poi un periodo di incubazione definito. Le provette vengono, quindi, inoculate e incubate. La crescita, valutata come torbidità, può avvenire solo nelle provette in cui la concentrazione dell'antibiotico è inferiore alla MIC.

## Metodo in piastra o agar-diffusione

(tecnica Kirby-Bauer)



McFarland Standards

Mueller-Hinton agar

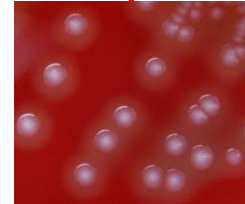
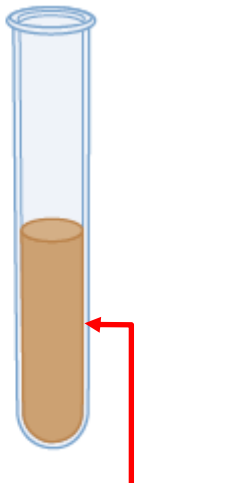
...

I dischi contenenti gli agenti antimicrobici sono posti sulla superficie

Piastra contenente terreno nutritivo agarizzato

Sospensione batterica a concentrazione nota (0,5 MacFarland)

Inoculare la piastra con una coltura liquida dell'organismo test



Colonie da testare

Incubare per 24-48 ore

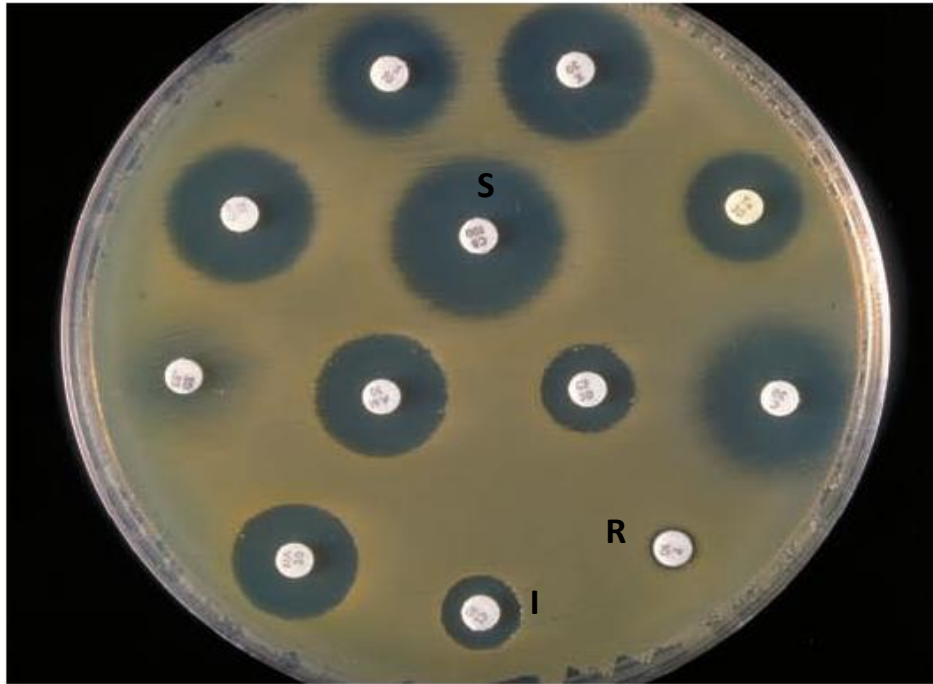
L'organismo test mostra sensibilità ad alcuni agenti, indicata dall'inibizione della crescita batterica intorno ai dischi (alone di inibizione)

**Figura 14.11** Saggio per determinare la suscettibilità a un antibiotico mediante il saggio di diffusione in terreno agarizzato. L'agente antimicrobico diffonde dai dischi di carta nell'agar circostante inibendo la crescita dei microrganismi suscettibili.

**Il diametro dell'alone di inibizione da una stima semiquantitativa della sensibilità**

## Dopo incubazione

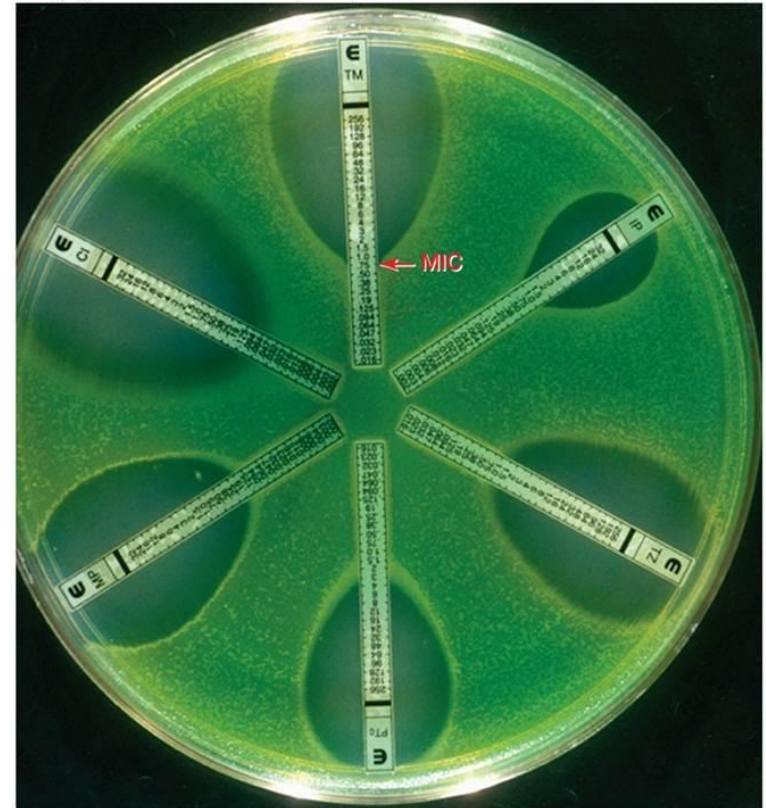
S: sensibile  
I: intermedio  
R: resistente



## Tecnica kirby-Bauer

Per valutare la sensibilità del ceppo (S, I, R), dopo incubazione è necessario misurare il diametro degli aloni di inibizione e confrontarli con i valori stabiliti dalle diverse agenzie (EUCAST, CLSI, ...)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display



Etest® is a registered trademark of bioMérieux S.A. or one of its subsidiaries

## E-test

Tecnica che consente di calcolare le MIC degli antibiotici anche in piastra.

**Sintesi della parete cellulare**

- Cicloserine
- Vancomicina
- Bacitracina
- Penicilline
- Cefalosporine
- Monobactami
- Carbapenemi

**DNA girasi**

- Chinoloni
  - Acido nalidixico
  - Ciprofloxacina
  - Novobiocina

**Allungamento dell'RNA**

Actinomicina

**RNA polimerasi DNA-dipendente**

- Rifampicina
- Streptovaricina

**Sintesi proteica (inibitori della subunità 50S del ribosoma)**

- Eritromicina (macrolidi)
- Cloramfenicolo
- Clindamicina
- Lincomicina

**Sintesi proteica (inibitori della subunità 30S del ribosoma)**

- Tetracicline
- Spectinomomicina
- Streptomomicina
- Gentamicina
- Kanamicina
- Amikacina
- Nitrofurani

**Metabolismo dell'acido folico**

- Trimetoprima
- Sulfonamidi

**Struttura e funzione della membrana citoplasmatica**

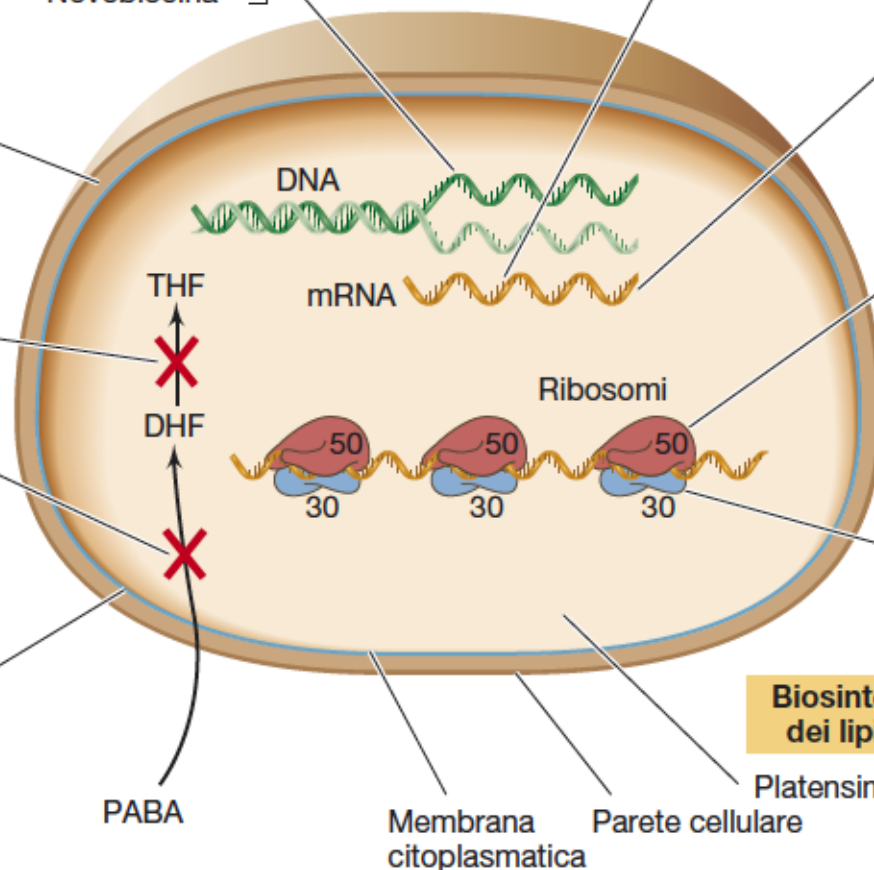
- Polimixina
- Daptomicina

**Biosintesi dei lipidi**

Platensimicina

**Sintesi proteica (tRNA)**

- Mupirocina
- Puomicina



PABA

Membrana citoplasmatica

Parete cellulare

Platensimicina

**Figura 14.12** Meccanismo d'azione dei principali agenti antimicrobici. Gli agenti sono classificati sulla base delle strutture che colpiscono nella cellula batterica. THF, tetraidrofolato; DHF, diidrofolato; mRNA, RNA messaggero.

### Sintesi del peptidoglicano

Cicloserina  
Vancomicina  
Bacitracina  
Penicillina  
Cefalosporine  
Monobattami  
Carbapenemi

Parete

### DNA girasi

Acido nalixidico  
Ciprofloxacina  
Novobiocina

### Metabolismo dell'acido folico

Trimetoprim  
Sulfamidici

THF

Diidrofolato  
reduccasi

DHF

Diidropteorato  
sintasi

Membrana  
plasmatica

PABA

### Struttura della membrana plasmatica

Polimisina

DNA girasi  
DNA

Trascrizione

RNA

Traduzione

Ribosomi

### Sintesi proteica (tRNA)

Mupirocina  
Puromicina

### RNA polimerasi DNA-dipendente

Rifampicina  
Streptolidigina  
Attinomicina

### Subunità 50S

Eritromicina (macrolidi)  
Cloramfenicolo  
Clindamicina  
Lincomicina

### Subunità 30S

Tetraciclina  
Spectinomina  
Streptomina  
Gentamicina, tobramicina  
Kanamicina (aminoglicosidi)  
Amikacina  
Nitrofurani

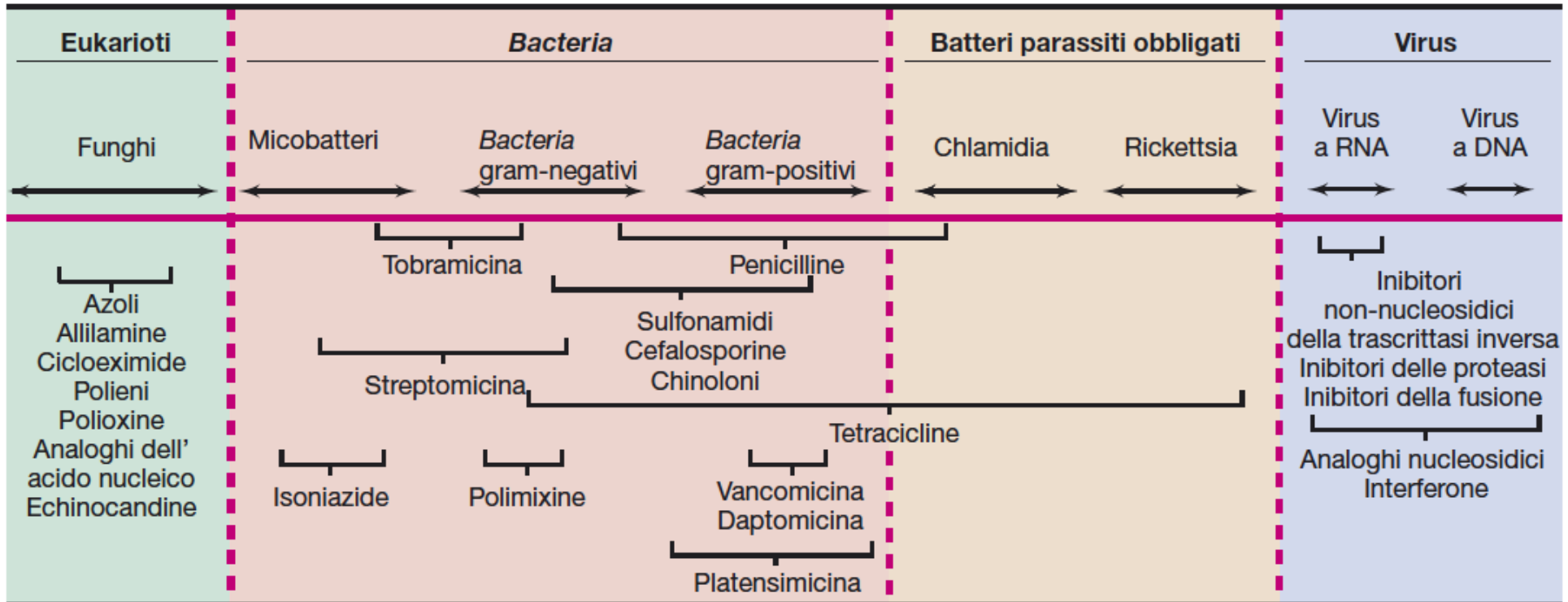
**Figura 3.40 MECCANISMI D'AZIONE DEGLI ANTIBIOTICI.** Sono indicati i principali bersagli degli antibiotici e i processi cellulari vitali con cui interferiscono. Le informazioni sono riassunte anche in **tabella 3.11**. DHF: diidrofolato; PABA: acido p-aminobenzoico; THF: tetraidrofolato.

**Spettro d'azione dell'antibiotico: specie batteriche verso cui il farmaco è efficace.**

**Spettro ristretto:** antibiotico attivo solo verso un gruppo ristretto di batteri (G+ o G-).

**Ampio spettro:** antibiotico attivo verso numerose specie batteriche G+ e G-.

**Spettro esteso:** antibiotico attivo verso un ampio numero specie batteriche patogene.



**Figura 14.13 Spettro d'azione antimicrobica.** Ogni agente antimicrobico è attivo su un limitato e ben definito gruppo di microrganismi. Alcuni sono molto specifici e colpiscono soltanto la crescita di un singolo genere. Per esempio, l'isoniazide è attivo soltanto sugli organismi del genere *Mycobacterium*.



# ANTIMICOTICI



## Funghi

**Funzioni associate alla membrana:** i polieni si legano all'ergosterolo e distruggono l'integrità della membrana

**Sintesi della parete cellulare:** le polioxine inibiscono la sintesi della chitina, le echinogandine inibiscono la sintesi del glucano

**Sintesi dell'ergosterolo:** gli azoli e le allilamine ne inibiscono la sintesi

L'ergosterolo è un componente fondamentale della membrana cellulare dei miceti

Nucleo

**Sintesi degli acidi nucleici:** la 5-fluorocitosina è un analogo di nucleotide che inibisce la sintesi degli acidi nucleici

**Formazione dei microtubuli:** la griseofulvina distrugge l'aggregazione dei microtubuli durante la mitosi

**Figura 14.26 Meccanismo d'azione di alcuni agenti antimicotici.** I tradizionali agenti antibatterici non sono generalmente efficaci perché i funghi sono cellule eucariotiche. I bersagli mostrati qui, cioè la membrana e la parete cellulare, hanno strutture uniche assenti nelle cellule ospiti dei vertebrati.

La **resistenza agli antibiotici** da parte dei batteri, oggi, rappresenta una vera e propria **priorità di sanità pubblica** a livello mondiale

La comparsa di resistenze agli antibiotici è, al momento, più veloce dello sviluppo di nuove molecole.



## Se non si inverte questa tendenza



ESSAY

# Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050?

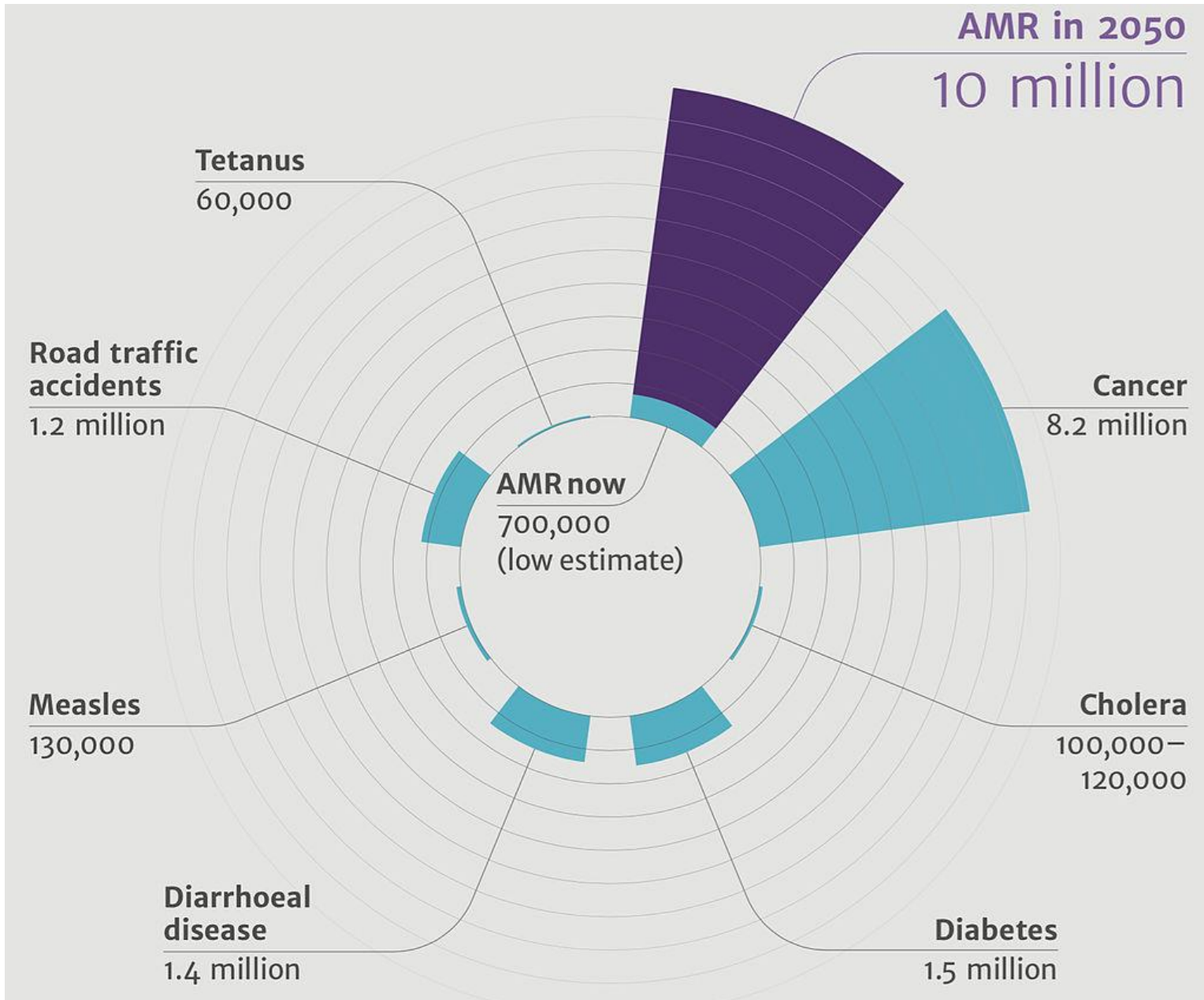
Marlieke E. A. de Kraker<sup>1\*</sup>, Andrew J. Stewardson<sup>2</sup>, Stephan Harbarth<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Infection Control Program, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland,

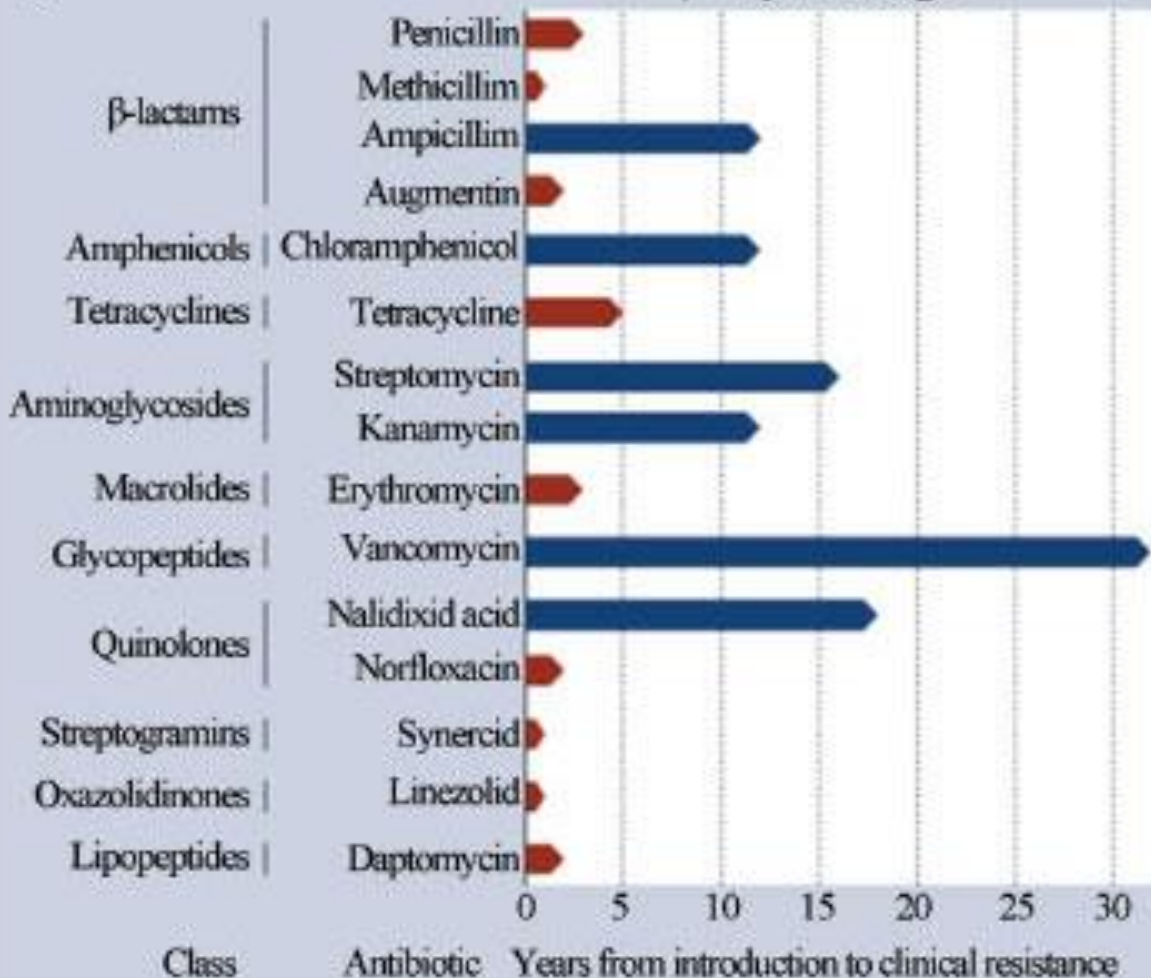
<sup>2</sup> Infectious Diseases Department, Austin Health, Heidelberg, Australia

de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S (2016) Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? PLoS Med 13(11): e1002184. doi:10.1371/journal.pmed.1002184

# DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR



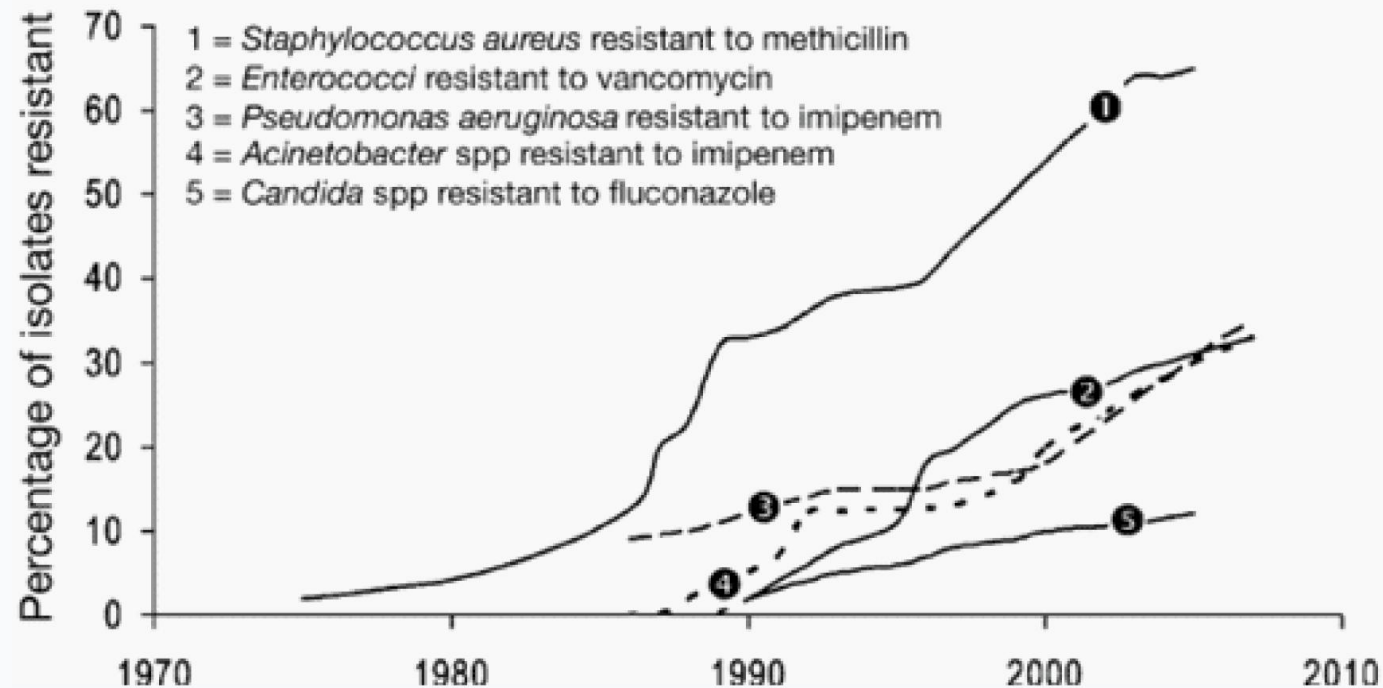
B

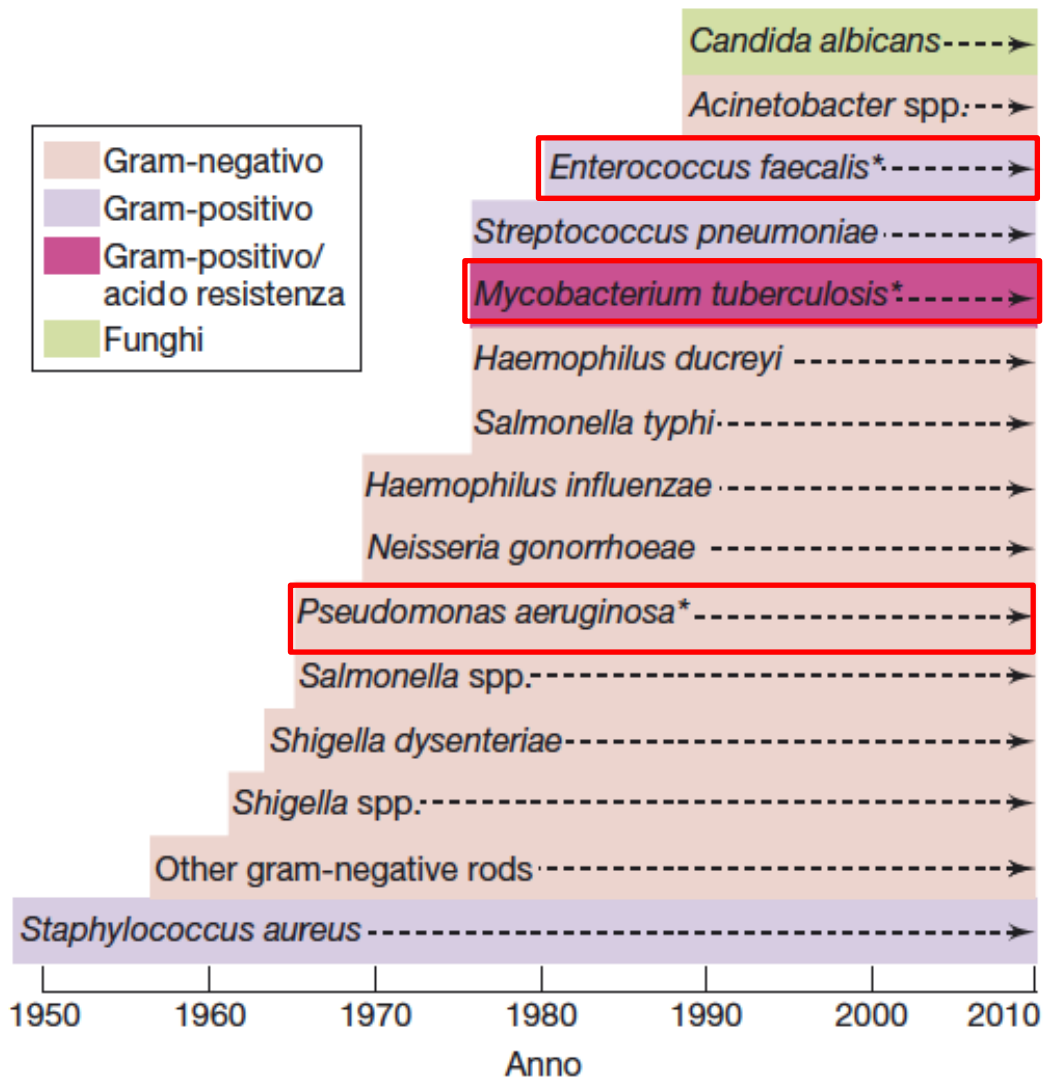


Evoluzione dell'antibiotico-resistenza dopo l'introduzione dell'antibiotico nella pratica clinica.

**Figure 3 - Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics (A) and Antibiotics resistance evolution showing the rapid development of resistance to multiple classes of antibiotics (B). Reproduced from Future Microbiology, January 2012, Vol. 7, No. 1, Pages 73-89 with permission of Future Medicine Ltd. (Schmieder and Edwards, 2012).**

## Antimicrobial Resistance for Selected Pathogens over Time

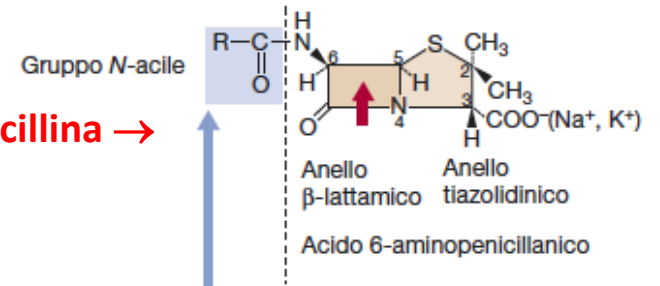




**Figura 14.29** Comparsa della resistenza agli antibiotici in alcuni patogeni umani. L'asterisco (\*) indica che alcuni ceppi di questi patogeni non sono attualmente aggredibili con i farmaci antimicrobici noti.

# Antibiotico-resistenza

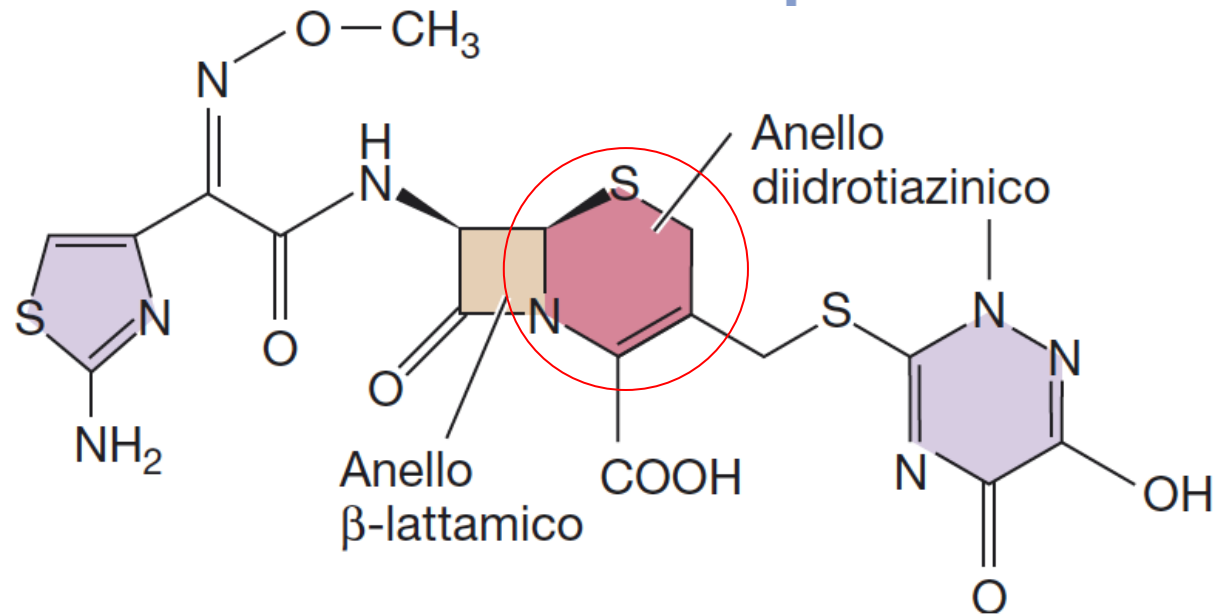
Struttura generica penicillina →



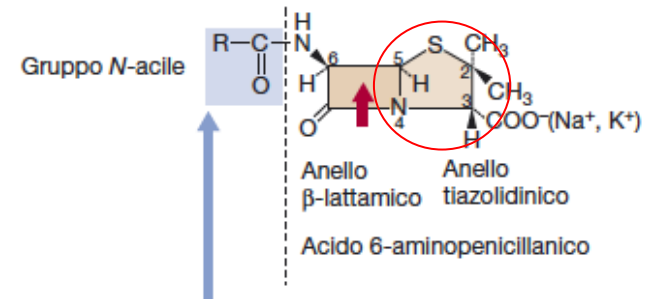
Gruppo N-acile	Designazione
	<b>PENICILLINA NATURALE</b> Benzilpenicillina (penicillina G) Attiva sui gram-positivi, sensibile alle β-lattamasi
	<b>PENICILLINE SEMISINTETICHE</b>  Meticillina Stabile in ambiente acido, resistente alle β-lattamasi
	Oxacillina Stabile in ambiente acido, resistente alle β-lattamasi
	Ampicillina Ampio spettro di attività (specialmente contro i batteri gram-negativi), stabile in ambiente acido, sensibile alle β-lattamasi
	Carbenicillina Ampio spettro di attività (specialmente contro Pseudomonas aeruginosa), stabile in ambiente acido, ma inefficiente per via orale, sensibile alle β-lattamasi

**Figura 14.19 Penicilline.** La freccia rossa (pannello superiore) indica il sito di attacco della maggior parte delle β-lattamasi.

**Ceftriaxone**  
**cefalosporina III generazione**

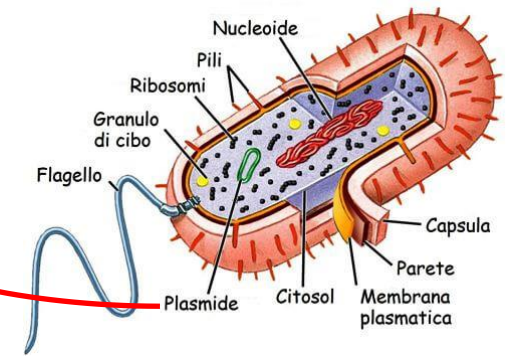
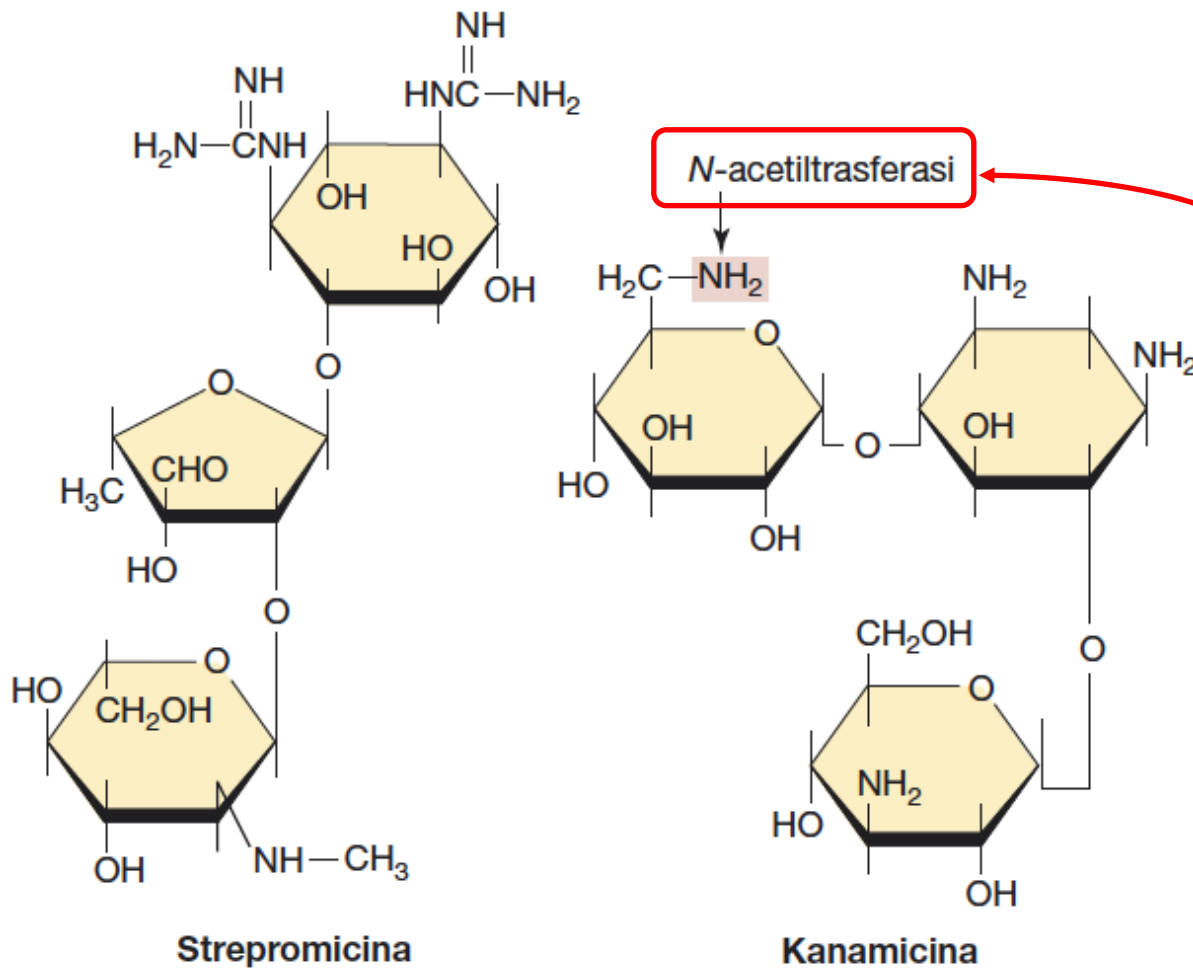


**Penicilline**



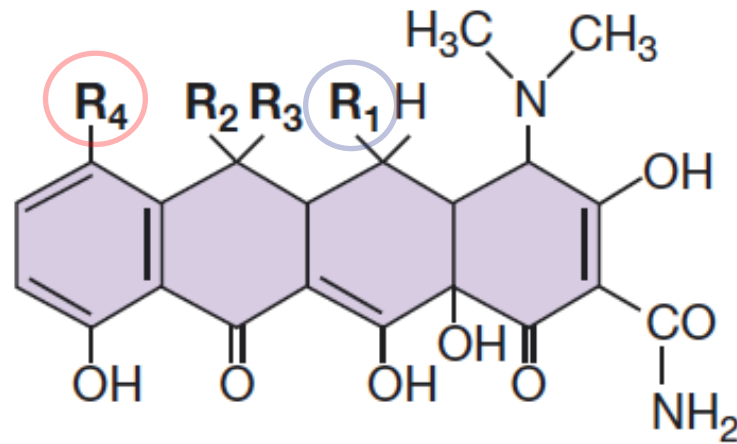
**Figura 14.20 Ceftriaxone.** Il ceftriaxone è un antibiotico  $\beta$ -lattamico resistente alla maggior parte delle  $\beta$ -lattamasi grazie all'anello diidrotiazinico a sei atomi. Si confronti questa figura con la struttura dell'anello tiazolidinico a cinque atomi delle penicilline sensibili alle  $\beta$ -lattamasi (Figura 14.19).





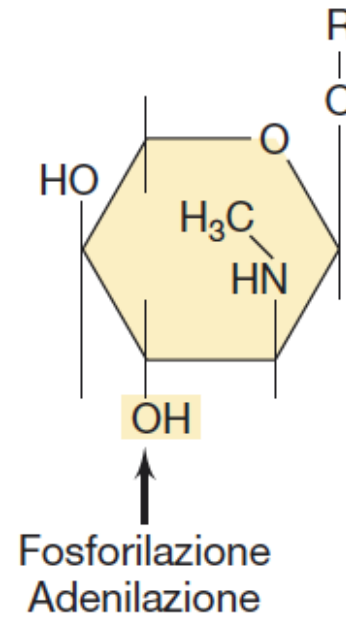
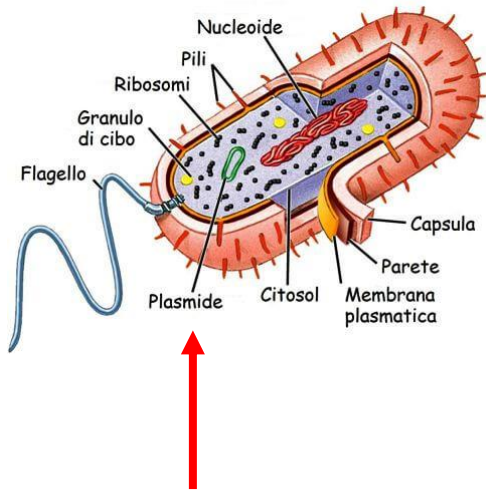
**Resistenza alla kanamicina**

**Figura 14.21** Gli antibiotici aminoglicosidici streptomicina e kanamicina. Gli aminosugheri sono in giallo. Alla posizione indicata, la kanamicina può essere modificata dalla N-acetiltrasferasi, codificata da un plasmide di resistenza. Una volta acetilato l'antibiotico è inattivo. Sia la kanamicina sia la streptomicina sono sintetizzate da specie di *Streptomyces*.

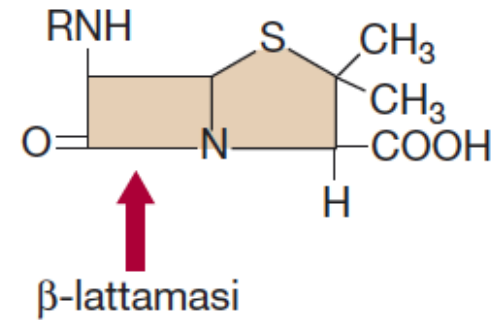


Analoghi della tetraciclina	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Tetraciclina	H	OH	CH <sub>3</sub>	H
7-clortetraciclina (aureomicina)	H	OH	CH <sub>3</sub>	Cl
5-ossitetraciclina (terramicina)	OH	OH	CH <sub>3</sub>	H

**Figura 14.23 Tetraciclina.** Struttura della tetraciclina e dei suoi analoghi semisintetici.

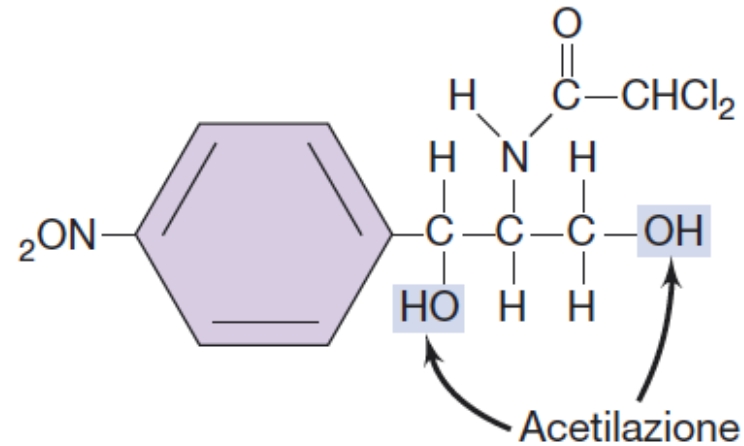


**Streptomicina**



**Penicillina**

**Figura 14.27 Siti di attacco sugli antibiotici degli enzimi codificati da geni portati dai plasmidi R.** Gli antibiotici possono essere inattivati selettivamente mediante modificazioni chimiche o tagli. Per la struttura completa della streptomicina si veda la Figura 14.21 e per la penicillina la Figura 14.19.



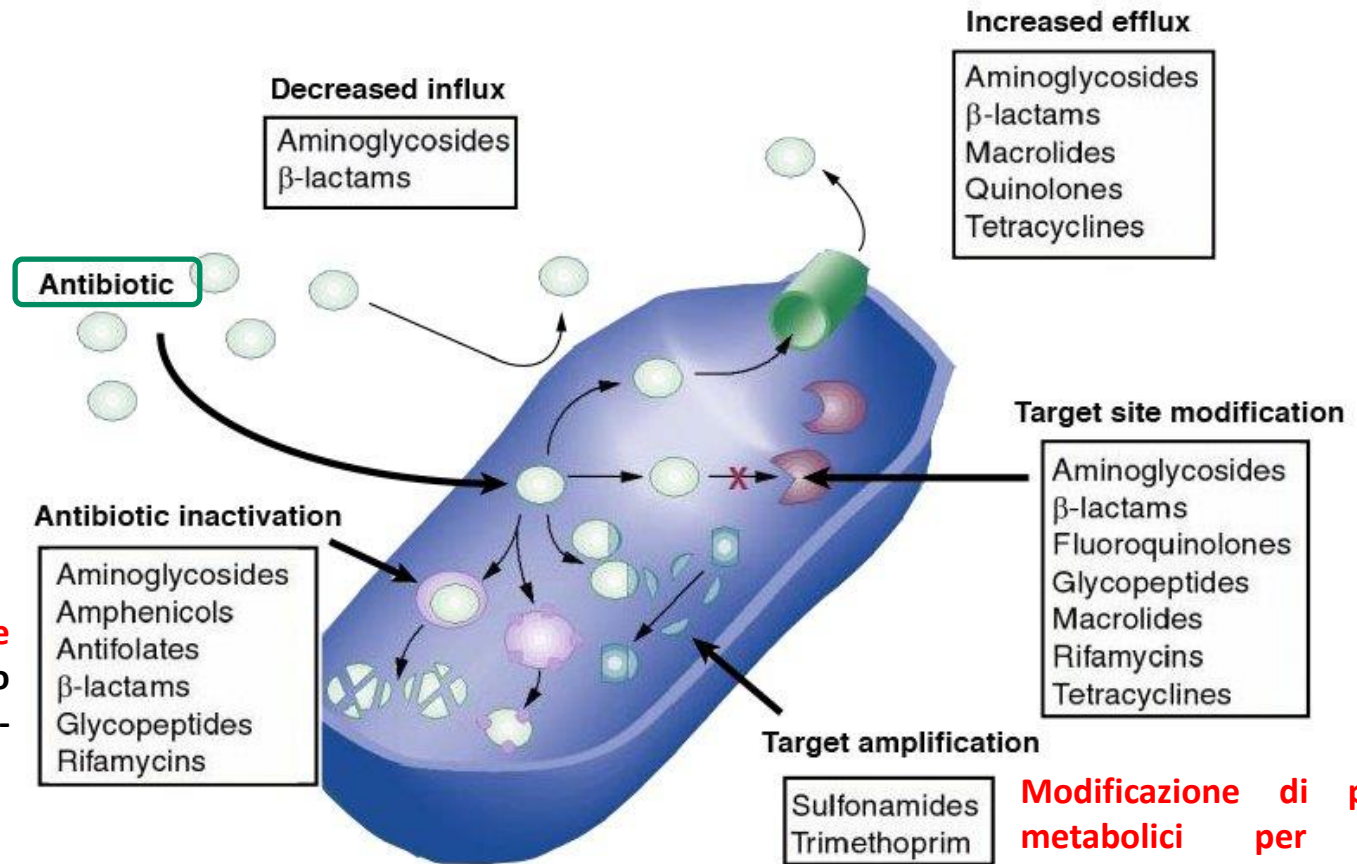
**Cloramfenicolo**

# Meccanismi di resistenza agli antibiotici

## Riduzione della concentrazione intracellulare dell'antibiotico

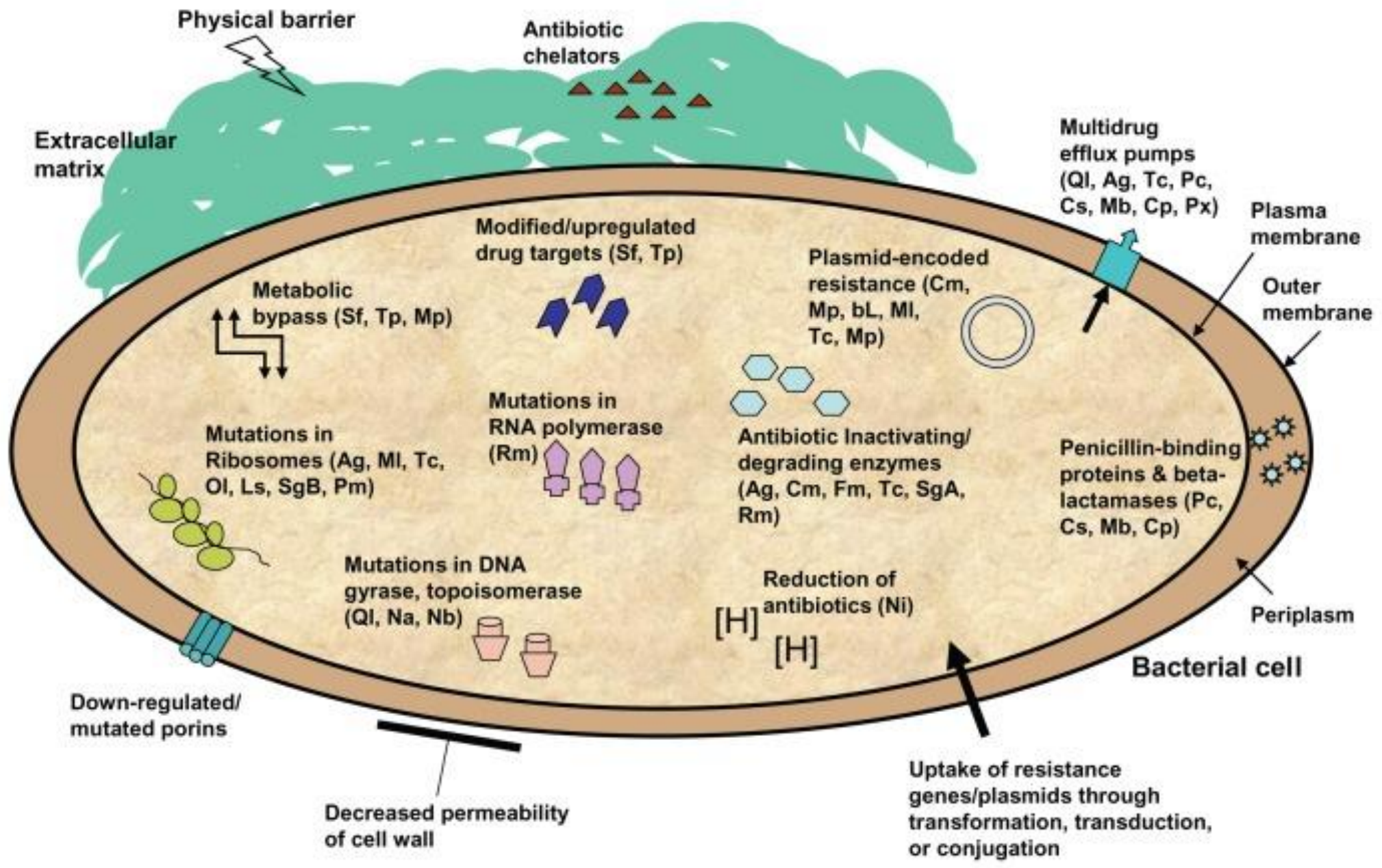
- diminuendo la permeabilità
- aumentando l'efflusso attivo

(geni plasmidici che codificano **sistemi di efflusso** → proteine transmembranarie che trasportano attivamente le tetracicline dall'interno all'esterno della cellula batterica).



**Inattivazione o modificazione dell'antibiotico** (meccanismo tipico della resistenza ai  $\beta$ -lattamici).

**Modificazione di pathways metabolici per eludere l'effetto dell'antibiotico.**



Physical barrier

Antibiotic chelators

Multidrug efflux pumps (Ql, Ag, Tc, Pc, Cs, Mb, Cp, Px)

Plasma membrane

Outer membrane

Modified/upregulated drug targets (Sf, Tp)

Metabolic bypass (Sf, Tp, Mp)

Plasmid-encoded resistance (Cm, Mp, bL, MI, Tc, Mp)

Mutations in Ribosomes (Ag, MI, Tc, Ol, Ls, SgB, Pm)

Mutations in RNA polymerase (Rm)

Antibiotic Inactivating/degrading enzymes (Ag, Cm, Fm, Tc, SgA, Rm)

Penicillin-binding proteins & beta-lactamases (Pc, Cs, Mb, Cp)

Mutations in DNA gyrase, topoisomerase (Ql, Na, Nb)

Reduction of antibiotics (Ni)

Periplasm

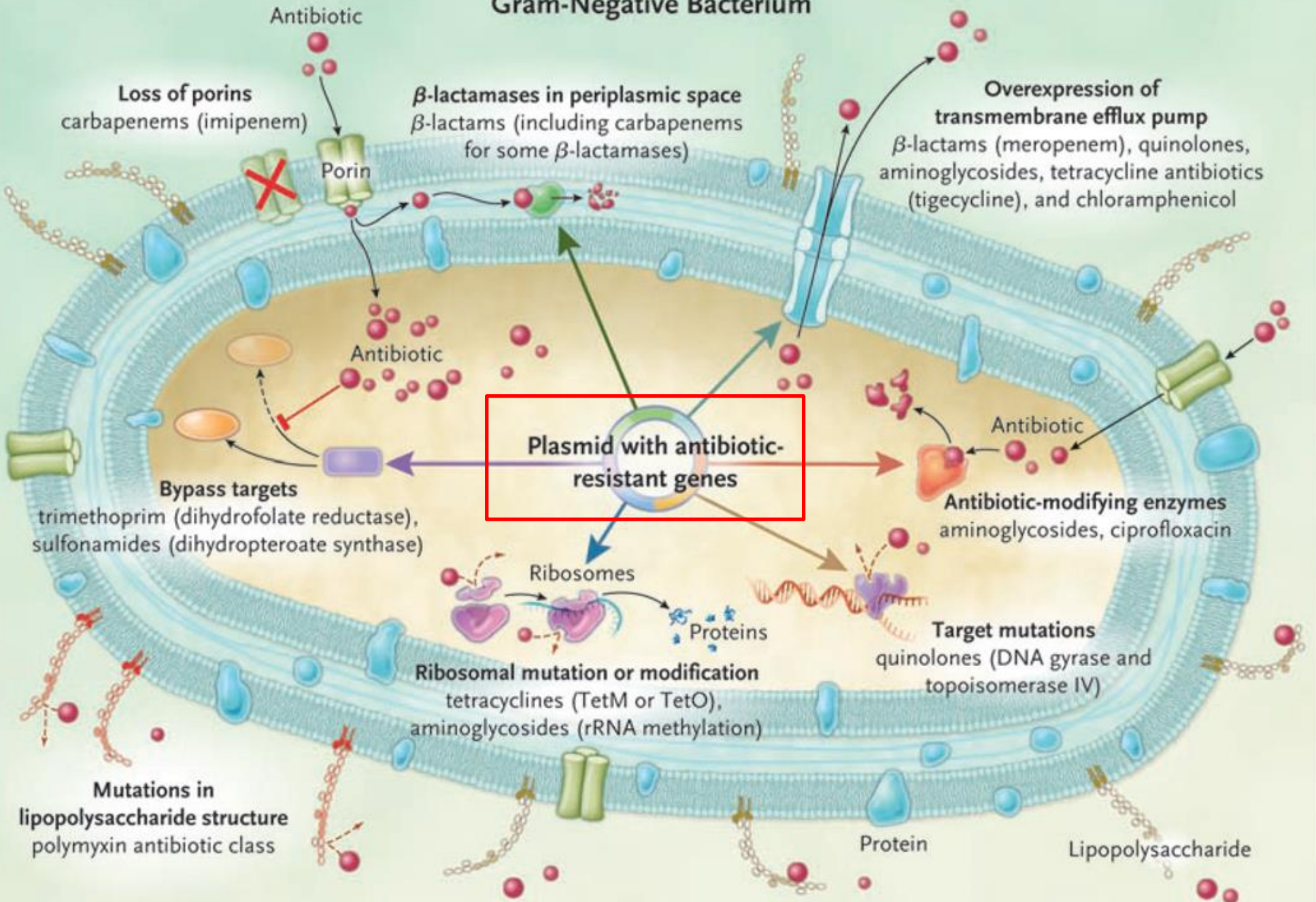
Bacterial cell

Down-regulated/mutated porins

Decreased permeability of cell wall

Uptake of resistance genes/plasmids through transformation, transduction, or conjugation

## Gram-Negative Bacterium



# La guerra ai super-batteri

Sempre più casi di resistenza agli antibiotici: sotto accusa il loro uso sbagliato

## FARMACOLOGIA

GIANNABRANO

È da decenni che la medicina ha dichiarato una guerra a oltranza ai batteri, invisibili ospiti dell'uomo che si sono evoluti con noi, capaci di mantenerci in salute fin dalla nascita, ma anche di farci ammalare. La travagliata storia degli antibiotici, farmaci verso i quali questi microrganismi hanno sviluppato (e sviluppano) una resistenza difficile da vincere (a partire dalla penicillina usata per la prima volta nel 1942), dimostra quanto sia importante mantenere l'alerta. L'ultima emergenza è un batterio già noto all'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), che circola negli ospedali dove si fanno trapianti e ci sono malati immunodepressi. Si chiama Klebsiella pneumoniae ed è resistente a quasi tutti gli antibiotici.

«Da un anno è partito l'allarme e c'è l'obbligo da parte degli ospedali di segnalare i

(Oms), che a un meeting sulle malattie infettive a Copenaghen, in Danimarca, ha fornito gli ultimi dati sulla rapida evoluzione del fenomeno: «Gli agenti patogeni resistenti ai farmaci sono del globo-trotter. Viaggiano con passeggeri infetti e attraverso il commercio globale degli alimenti. Inoltre, lo sviluppo del turismo medico ha accelerato la diffusione internazionale di infezioni ospedaliere spesso resistenti ai più antibiotici, ha dichiarato, palestando la possibilità che questi medicinali si trasformino in armi spuntate e che il mondo sia alle prese con la fine della moderna medicina, quale oggi la conosciamo».

Le ragioni di questo problema globale? Secondo l'analisi di Chan, le industrie farmaceutiche non dovrebbero fare «marketing» per promuovere il ricorso a questi medicinali. I medici dovrebbero prescrivere il solo se c'è certezza diagnostica; i pazienti dovrebbero usarli in modo proprio: non terminare il ciclo della terapia significa favorire la selezione di ceppi resistenti; gli allevatori non dovrebbero utilizzarli per ingrassare più velocemente gli animali e accrescere i loro profitti. Sotto accusa, soprattutto, l'abuso degli antibiotici in agricoltura e negli alleva-

meno diffuse nel Nord dell'Europa, rispetto all'Italia. Come mai? «Gli ospedali di certi Paesi, come Svezia, Norvegia, Danimarca, Olanda, sono pensati per prevenire questo problema: per gli infermieri hanno disponibili in corsia lavandini, dove lavarsi le mani prima di passare da un paziente all'altro, evitando di trasmettere infezioni batteriche. Da noi non è così. Il panico per l'influenza suina ha dato impulso più antibiotici, ha dichiarato, io li chiamo "lavandini tascabili", che qualche effetto ce li ha rimastri. Langer, anestesista e mori di Milano. «Difficile pensare che oggi, in tempi di crisi economica, si possano rivalutare i nostri vecchi ospedali. Tuttavia, come l'uso dei disinfettanti, andrebbe quindi intensificati, andrebbe quindi intensificati, andrebbe quindi intensificati». Eppure i pazienti ricoverati in ospedale, soprattutto in rianimazione e i lungodegenti o le persone che devono fare percorsi riabilitativi, sono tra coloro che rischiano maggiormente di essere colonizzati da germi multiresistenti agli antibiotici. E di trasmetterli. A rendere cupo lo scenario

www.espressonline.it

# Infezioni in corsia, 7 mila morti l'anno

(un terzo addebitabili alla trasmissione delle infezioni tramite acqua)

Un terzo dei decessi potrebbe essere quindi evitato con contromisure più stringenti "Indossare camice e sovrascarpe? Solo luoghi comuni che non servono a nulla"



Chirurgica sono tra le principali cause delle infezioni ospedaliere

## Superbatteri resistenti agli antibiotici nell'acquedotto di New Delhi (03/06/2011)

Nuovi ceppi di batteri patogeni, nella variante genetica resistente agli antibiotici, sono stati scoperti nell'acquedotto che fornisce acqua a New Delhi. Quanto riporta un comunicato stampa del 06 aprile

## Batterio killer, consigli dell'Oms

### Batterio E. coli

Il ceppo è una forma mutante di due batteri, i cui geni sono letali



### Bilancio

18 morti in Europa  
2.500 ammalati di cui 470 che hanno sviluppato la sindrome emolitico-uremica

### I numeri del contagio



## New superbug in UK

New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1, or NDM-1 for short, is an enzyme that can live inside different bacteria. Any bacteria that carry it will be resistant to antibiotics



UK cases so far 50

Two types of bacteria have been identified: bacterium E.coli and another that is Klebsiella pneumoniae. Both can cause urinary tract infections and blood poisoning

## Il giallo del batterio-killer

L'E. Coli ha già causato 15 decessi in Germania e uno in Svezia: ancora ignota la fonte dell'infezione. Nessuna prova che la contaminazione provenga dai cetrioli. Ma l'Italia perde 3 miliardi al giorno di export

## Diciotto morti per il batterio

In Germania 17 decessi, uno in Svezia - Stimati oltre 2mila casi in Europa

### Batterio killer, migliaia di casi

### Oms: "Variante mai vista prima"

Identificato il ceppo: «Resiste anche agli antibiotici»  
La Russia blocca l'import. "Assolti" i cetrioli spagnoli.





## Ceppo multiresistente agli antibiotici

Magiorakos, A. P., A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber and D. L. Monnet (2012). "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance." Clin Microbiol Infect 18(3): 268-281.

### Superbugs

“Multidrug-resistant” (MDR)

**Non-susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories**

“Extensive drug-resistant” (xdr)

**Non-susceptibility to at least one agent in all but two or fewer antimicrobial categories**

(i.e., bacterial isolates remain susceptible to only one or two categories)

Resistenza ad almeno un agente in tutte le categorie antimicrobiche tranne due o meno

“pandrug-resistant” (PDR)

**Non-susceptibility to all agents in all antimicrobial categories**



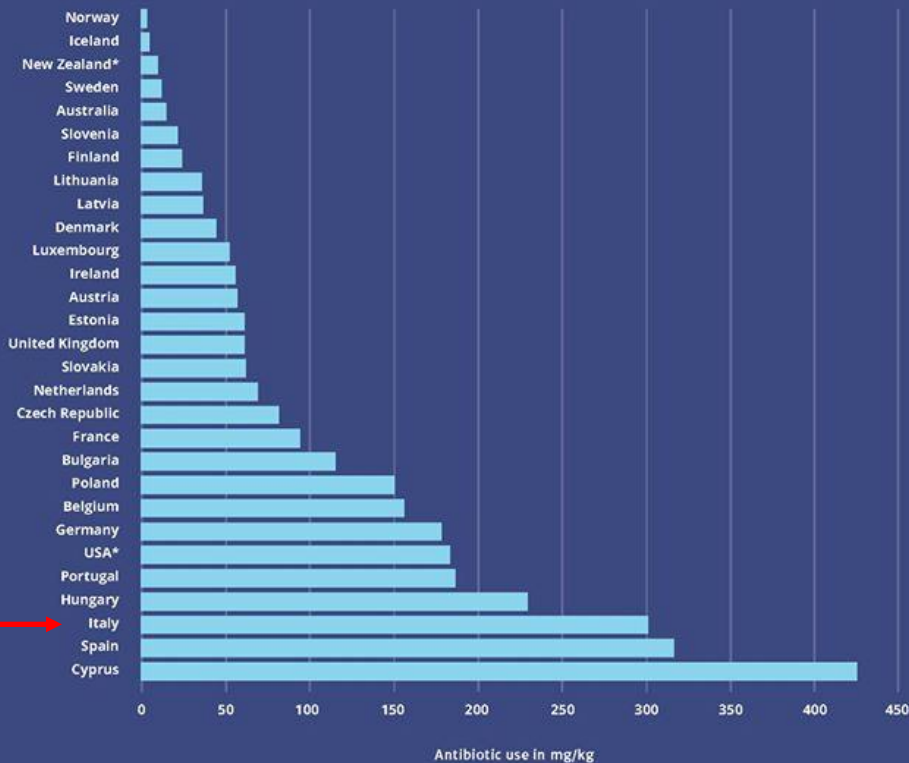


# Let's define a drug-resistant bacteria “superbug”

- Bacterial strain genetically resistant to one or more classes of antimicrobial agents.**
- Difficult to fight**
- High mortality rates: killing half people with serious infections**
- Can spread its resistance to other bacteria**
- Most present in hospital environments causing healthcare-associated infections**



# ANTIBIOTIC USE IN AGRICULTURE VARIES GREATLY BY COUNTRY



Source: European Medicines Agency (2011) and the national governments of the US, Australia and New Zealand.

\* Animal biomass estimated based on number of animals.

NB: All figures are given in milligram (mg) purchased for every kilogram (kg) of livestock biomass and do not include ionophores and oligosaccharides.

**Eliminare l'uso di antimicrobici di importanza critica come promotori della crescita in agricoltura (zootecnia)!**

**Invito a guardare la trasmissione televisiva (report) nel corso della quale è stato affrontato il tema dei batteri resistenti agli antibiotici e quindi agli antibiotici presenti nel cibo:**

**<http://www.rai.it/programmi/report/inchieste/Resistenza-passiva-188316fc-51e1-4b68-a9db-8f367d950535.html>**

# CAUSES OF ANTIBIOTIC RESISTANCE



Antibiotic resistance happens when bacteria change and become resistant to the antibiotics used to treat the infections they cause.



Over-prescribing of antibiotics



Patients not finishing their treatment



Over-use of antibiotics in livestock and fish farming



Poor infection control in hospitals and clinics



Lack of hygiene and poor sanitation



Lack of new antibiotics being developed

[www.who.int/drugresistance](http://www.who.int/drugresistance)

**#AntibioticResistance**



World Health  
Organization

# Come si diffonde la resistenza agli antibiotici?

La resistenza agli antibiotici è la capacità dei batteri di contrastare l'azione di uno o più antibiotici. L'uomo e gli animali non sviluppano resistenza ai trattamenti antibiotici, ma i batteri trasportati dall'uomo e dagli animali possono farlo.



- 1 **Gli animali** possono essere trattati con antibiotici e pertanto possono veicolare batteri resistenti agli antibiotici.
- 2 **Gli ortaggi** possono essere contaminati da batteri resistenti agli antibiotici provenienti dal letame usato per concimare.
- 3 **I batteri resistenti agli antibiotici** possono diffondersi all'uomo attraverso il **cibo** e il **contatto diretto** con gli animali.

Negli allevamenti

- 4 **Nell'uomo** gli antibiotici sono prescritti per la cura delle **infezioni**. Tuttavia, i batteri possono sviluppare una resistenza agli antibiotici come **naturale reazione di adattamento**. I batteri resistenti agli antibiotici possono successivamente **diffondersi** dalle persone trattate ad altre persone.

Nella comunità

- 5 **I pazienti** possono ricevere un trattamento antibiotico in **ambiente ospedaliero** e veicolare in tal modo batteri resistenti agli antibiotici. Questi batteri possono diffondersi ad altri pazienti attraverso il contatto con **mani poco pulite** o **oggetti contaminati**.
- 6 Una volta dimessi dall'ospedale, i pazienti possono trasmettere questi batteri resistenti ad **altre persone se non si seguono le comuni regole igieniche**.

Nelle strutture sanitarie

- 7 **I turisti** che necessitano di cure ospedaliere durante un soggiorno in un paese ad alta prevalenza di resistenza antibiotica possono **fare ritorno** nel paese d'origine portando con sé batteri resistenti agli antibiotici.
- 8 Anche i turisti che non sono venuti a contatto con i servizi sanitari possono **trasportare e importare** batteri resistenti, acquisiti attraverso il cibo o l'ambiente durante il viaggio.

Ritorno da un viaggio



***Studiate, educatevi, siate  
intelligenti e buoni. L'Italia  
sarà quello che sarete voi.  
(Discorso di Trani, 29 gennaio 1883)***



***Francesco De Sanctis (1817- 1883)***