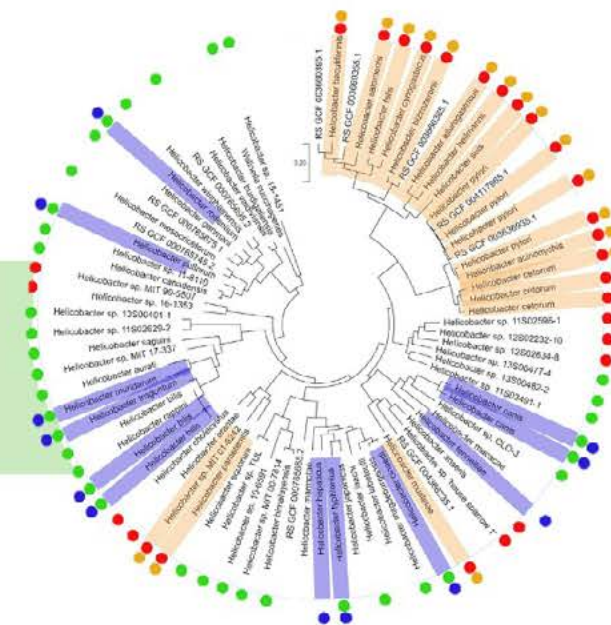


Resistenza antibiotica dell'*Helicobacter pylori*:  
 aspetti molecolari



**Dr. Grazia GALEANO, PhD**  
 UOS Disturbi Funzionali,  
 IRCCS S. De Bellis, Castellana Grotte  
 grazia.galeano@irccsdebellis.it

istituto nazionale  
 di gastroenterologia  
 de Bellis - Castellana Grotte IRCCS

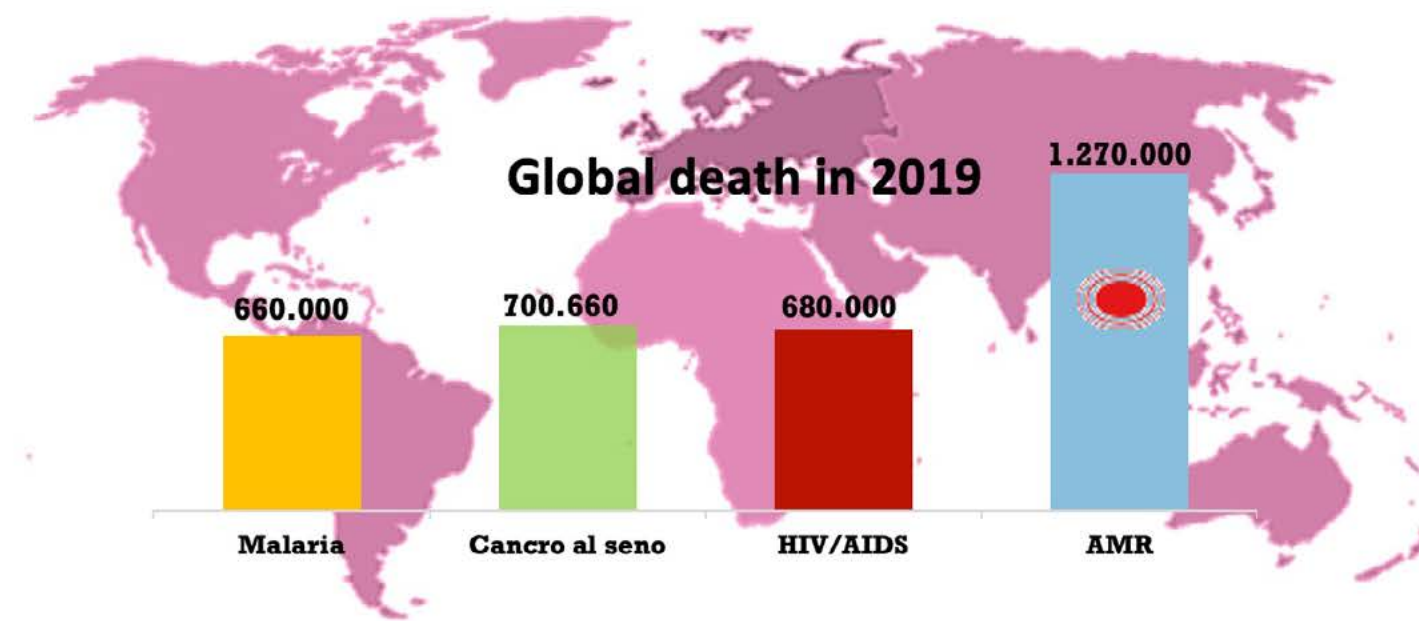
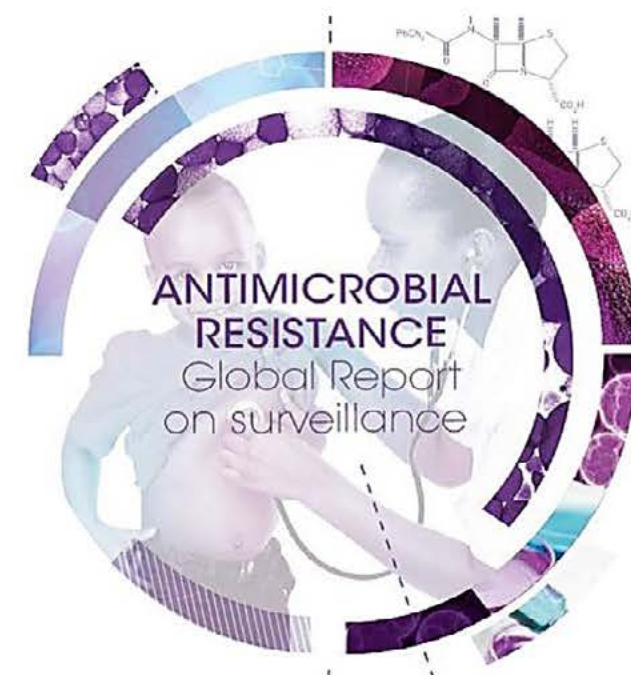
#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

**Antimicrobial resistance is a global crisis. There is no time to wait.**

La resistenza antimicrobica è una delle principali cause di morte in tutto il mondo, con la mortalità più alta in contesti con scarse risorse.



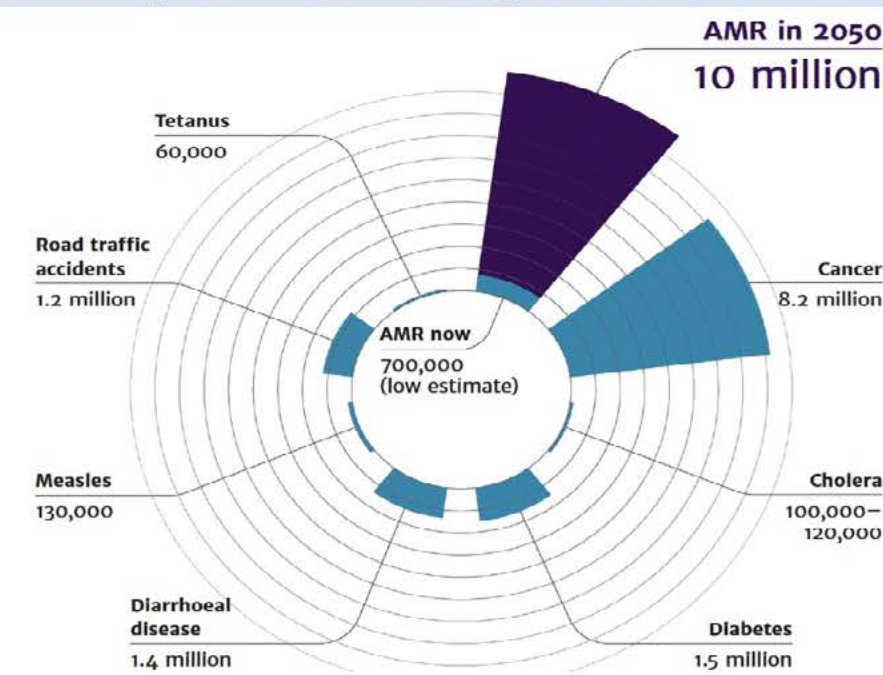
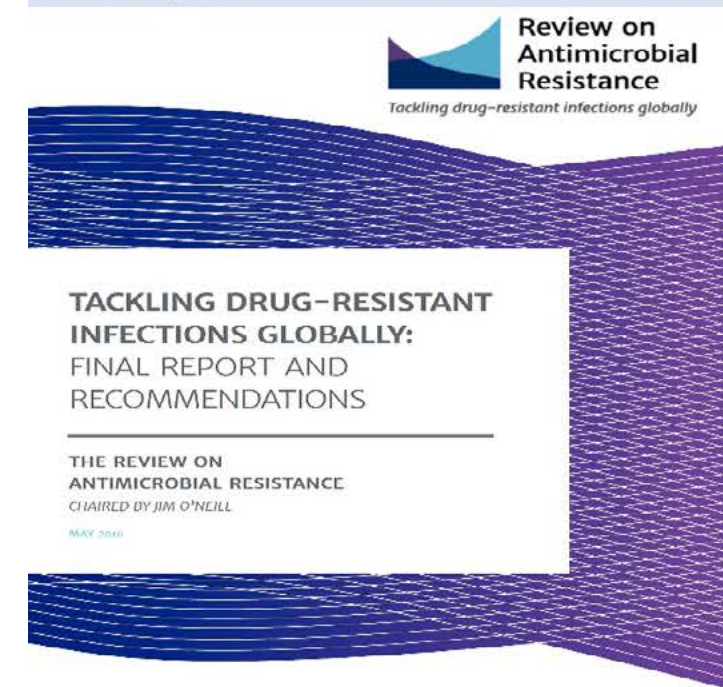
Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis, *The Lancet*, Jan 2022

#ForumRisk18



[www.forumriskmanagement.it](http://www.forumriskmanagement.it)

Senza misure preventive, si stima che entro il 2050 la resistenza agli antimicrobici potrebbe causare 10 milioni di morti ogni anno e perdite economiche di 100 trilioni di dollari. Il bilancio delle vittime potrebbe essere 1 ogni 3 secondi.

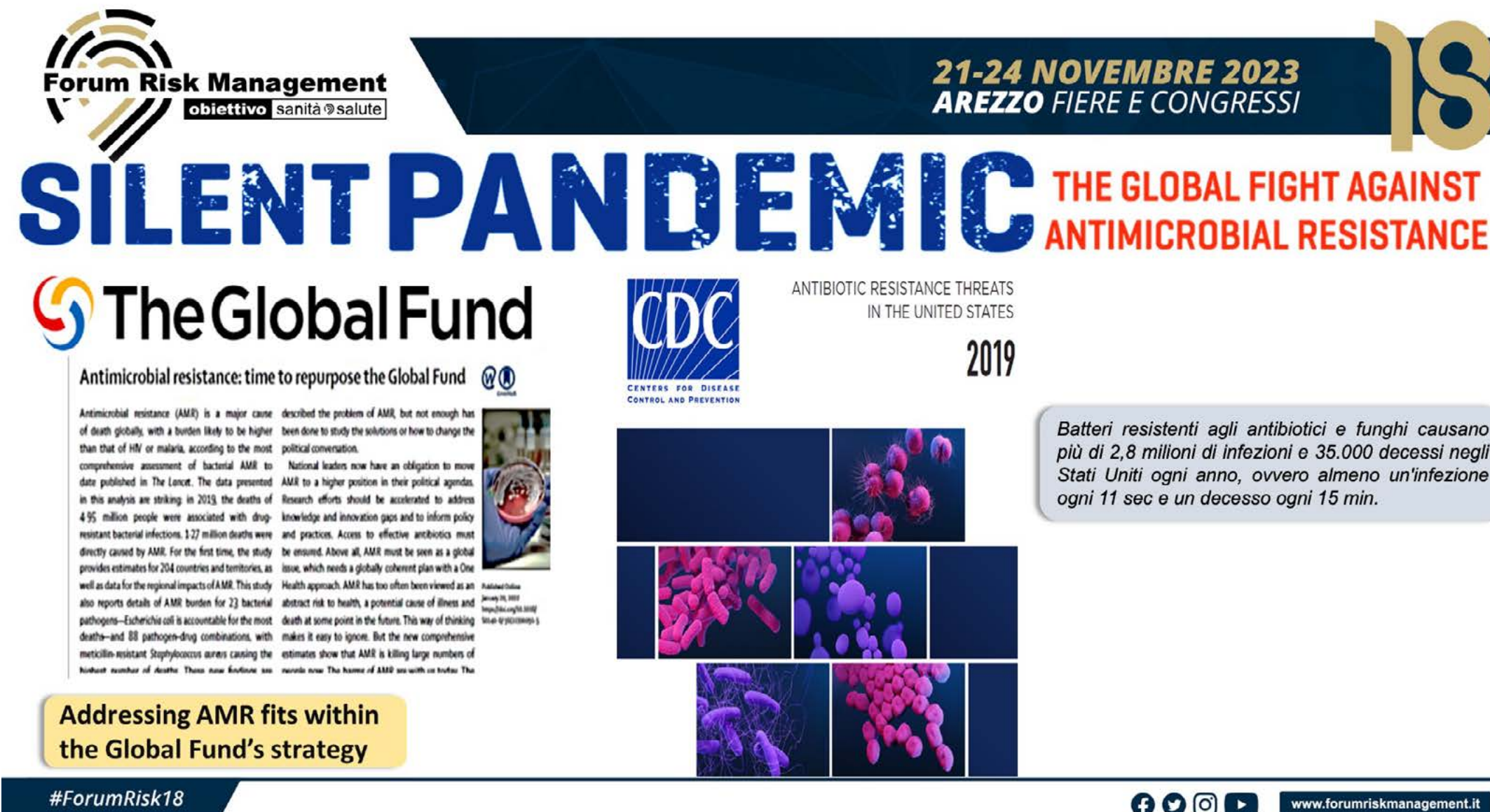


**AMR: 24 milioni di persone rischiano la povertà nel 2030**

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it



**Forum Risk Management**  
obiettivo sanità & salute

**21-24 NOVEMBRE 2023**  
**AREZZO FIERE E CONGRESSI**

**SILENT PANDEMIC** THE GLOBAL FIGHT AGAINST  
ANTIMICROBIAL RESISTANCE

**The Global Fund**  
Antimicrobial resistance: time to repurpose the Global Fund

**CDC** ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS  
IN THE UNITED STATES  
2019

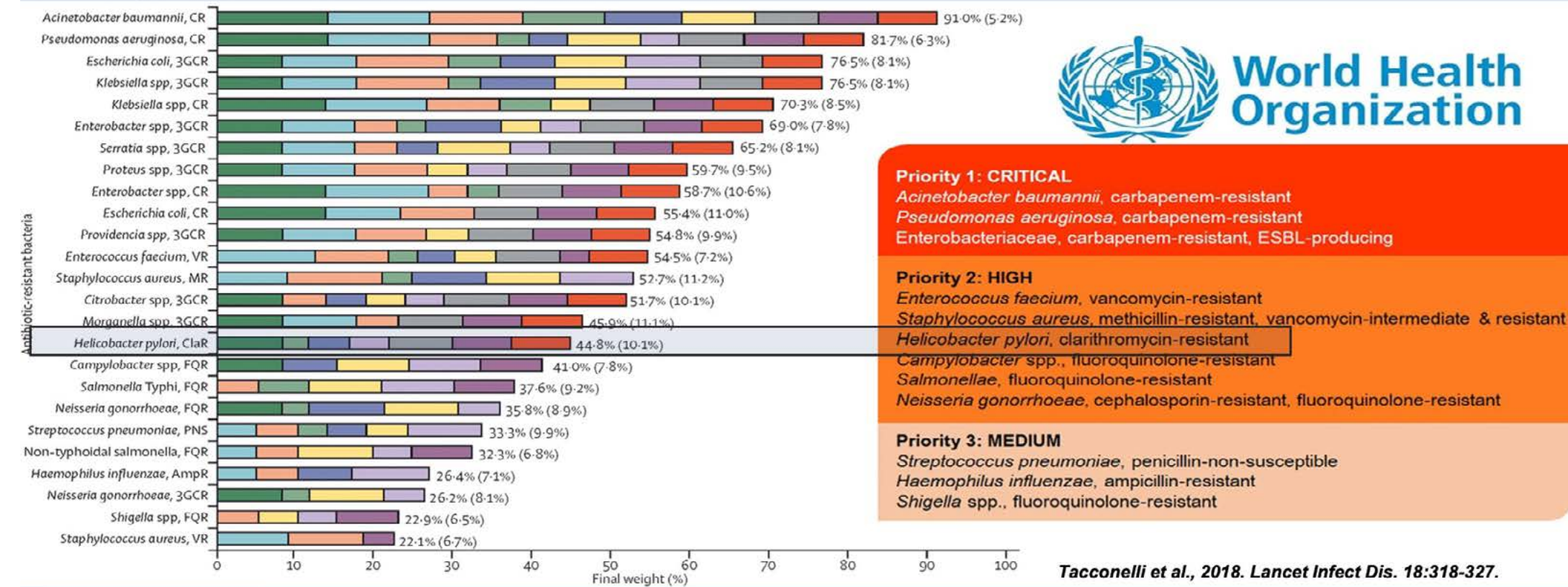
*Batteri resistenti agli antibiotici e funghi causano più di 2,8 milioni di infezioni e 35.000 decessi negli Stati Uniti ogni anno, ovvero almeno un'infezione ogni 11 sec e un decesso ogni 15 min.*

Addressing AMR fits within the Global Fund's strategy

#ForumRisk18

www.forumriskmanagement.it

Nel 2017, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato un elenco di batteri resistenti agli antibiotici che rappresentano la più grave minaccia per la salute dell'uomo.



#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it



**21-24 NOVEMBRE 2023**  
**AREZZO FIERE E CONGRESSI**

18

Nella sfida globale per l' eradicazione di *H. pylori* il problema dell'antibiotico resistenza costituisce una delle principali preoccupazioni.

**PLOS ONE**

Helicobacter pylori resistance to antibiotics before and after treatment: Incidence of eradication failure

Oddmund Nestegard<sup>1</sup>, Behrouz Moayeri, Fred-Arne Halvorsen, Tor Tennesen, Sveinung Wergeland Sorbye, Eyvind Paulssen, Kay-Martin Johnsen, Rasmus Goll, Jon Ragnar Florholmen, Kjetil K. Melby

**frontiers**  
in Microbiology

Characteristics of *Helicobacter pylori* Heteroresistance in Gastric Biopsies and Its Clinical Relevance

**nature**  
**REVIEWS** GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY

Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications

Evariste Tshibangu-Kabamba<sup>1</sup>, Yoshio Yamaoka<sup>2,3</sup>

**FEMS**  
Evolved to vary: genome and epigenome variation in the human pathogen *Helicobacter pylori*  
Florent Ailloud<sup>1</sup>, Iratxe Estibariz<sup>1</sup> and Sebastian Suerbaum<sup>1,2,3,\*</sup>

Gastroenterology ▶ **aga**

Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions

Alessia Savoldi<sup>1</sup>, Elena Carrara<sup>2</sup>, David Y Graham<sup>3</sup>, Michela Conti<sup>2</sup>, Evelina Tacconelli<sup>4</sup>

#ForumRisk18

WGO GUIDELINE

Helicobacter pylori World Gastroenterology Organization Global Guideline

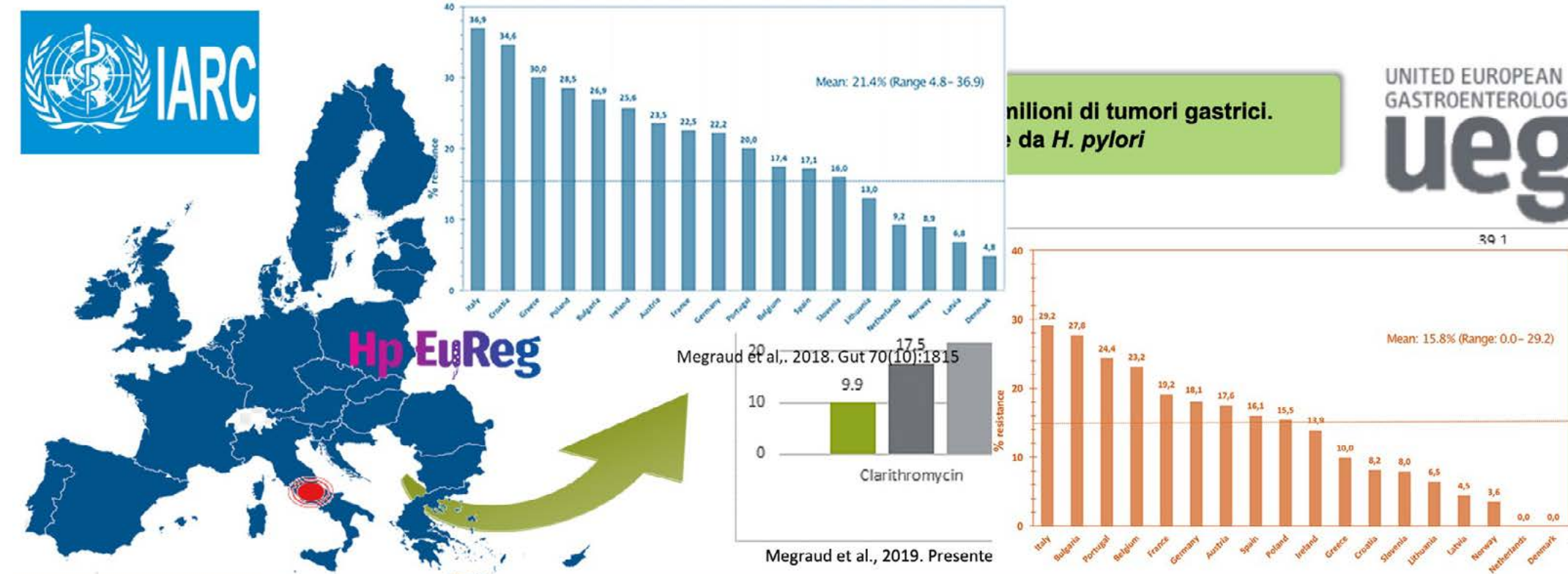
Katelaris, Peter MD<sup>1</sup>; Hunt, Richard MD<sup>2</sup>; Bazzoli, Franco MD<sup>3</sup>; Cohen, Henry MD<sup>4</sup>; Fock, Kwong Ming MD<sup>5</sup>; Gemilyan, Manik MD<sup>6</sup>; Malfertheiner, Peter MD<sup>7</sup>; Mégraud, Francis MD<sup>8</sup>; Piscocoy, Alejandro MD<sup>9</sup>; Quach, Duc MD<sup>10</sup>; Vakil, Nimish MD<sup>11</sup>; Vaz Coelho, Louis G. MD<sup>12</sup>; LeMair, Anton MD<sup>13</sup>; Melberg, Jim MA<sup>14</sup>

**CLINICAL**  
**GASTROENTEROLOGY**



www.forumriskmanagement.it

In tutto il mondo 4,4 miliardi di persone sono affette da *H. pylori*. Monitorare l'andamento della suscettibilità antibiotica è essenziale per ridurre l'impatto della resistenza sull'efficacia dei vari trattamenti di eradicazione.



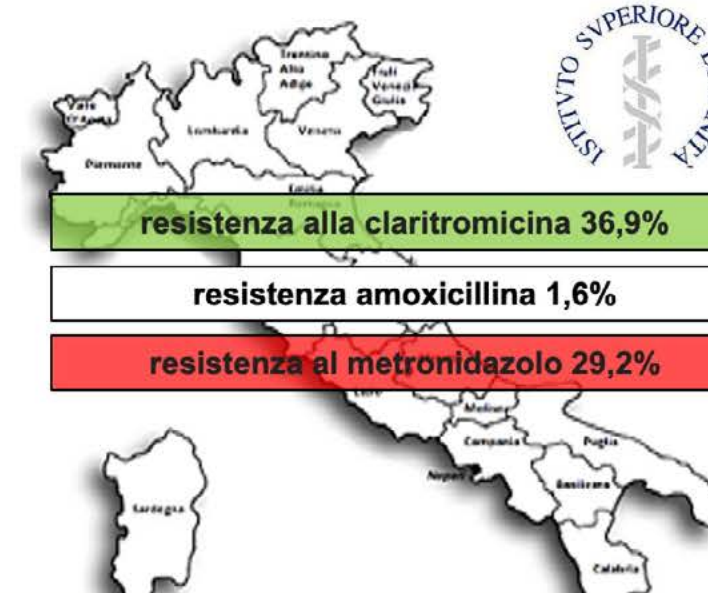
#ForumRisk18

www.forumriskmanagement.it

### Infezioni Correlate a *Helicobacter pylori*: la situazione Italiana

A livello europeo, l'Italia è uno dei paesi con la più alta la prevalenza della resistenza sia primaria che secondaria (>15%) di ceppi *H. pylori* resistenti a claritromicina, metronidazolo e levofloxacina.

Antibiotic	Method	Year	Resistance %	Region
Clarithromycin	Culture on biopsy	2020	83.1% in 2009-2019	Emilia-Romagna
Clarithromycin	Culture on biopsy-PCR on isolates	2020	83.9% in 2017-2018	Puglia
Clarithromycin	RT-PCR on stools	2020	64.8% in 2017-2020	Puglia
Clarithromycin	Culture on biopsy-RT-PCR on isolates	2018	50% (not indicated the years)	Lazio
Clarithromycin	Culture on biopsy-RT-PCR on isolates	2020	35% with phenotypic methods, 42.5% with genotypic methods (not indicated the years)	Lazio
Metronidazole	Colture on biopsy	2020	66,7% nel 2009-2019	Emilia-Romagna
Metronidazole	Colture on biopsy-PCR on isolates	2020	64,5% nel 2017-2018	Puglia
Metronidazole	Colture on biopsy-RT-PCR on isolates	2018	68% (non indicati gli anni)	Lazio
Amoxicillin	Colture on biopsy	2020	6,5% nel 2017-2018	Puglia
Amoxicillin	Culture on biopsy-PCR on isolates	2020	1,25%	



**25 milioni gli italiani affetti da *H. pylori***  
La presenza dell'infezione aumenta di 6 volte il rischio tumore allo stomaco

Nista et al., 2022. *Antibiotics* 11(10):1452

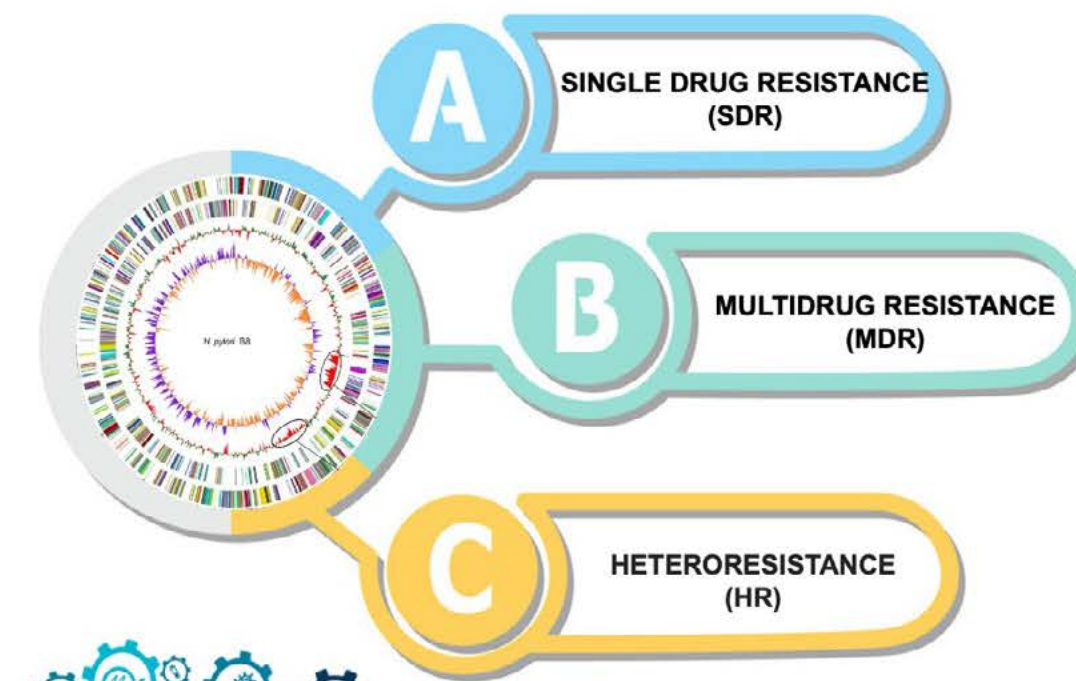
#ForumRisk18



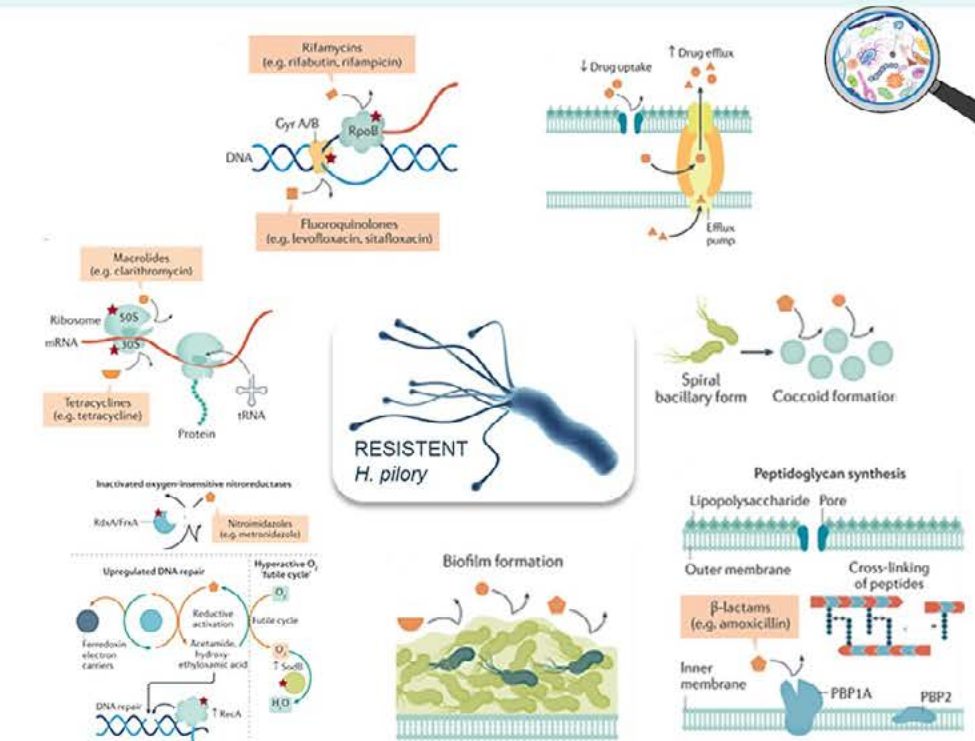
www.forumriskmanagement.it



*H. pylori* mostra tre diversi profili di resistenza: oltre i meccanismi molecolari altri fattori biologici, meno investigati, sembrano essere coinvolti nella resistenza e questo implica cambiamenti fisiologici più complessi.



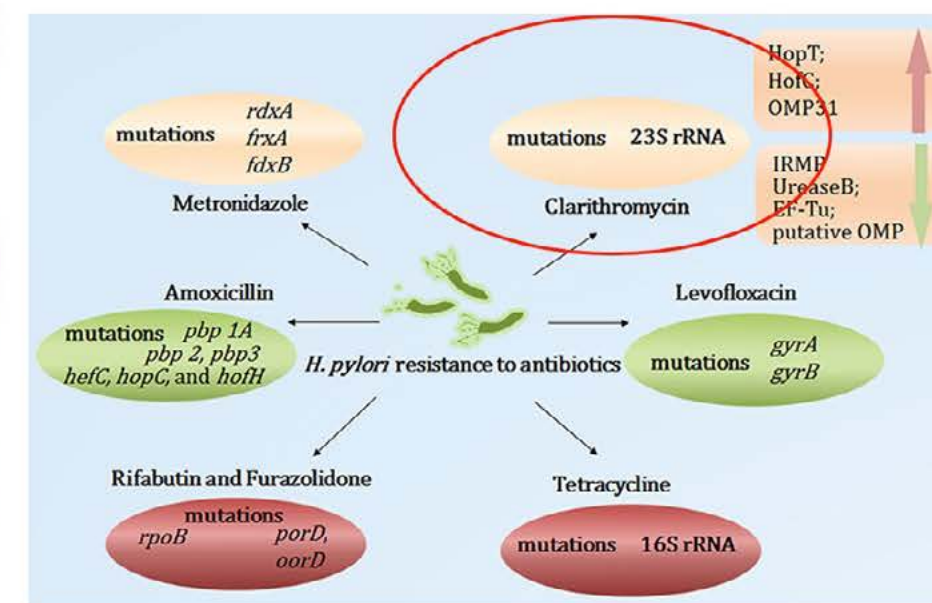
#ForumRisk18



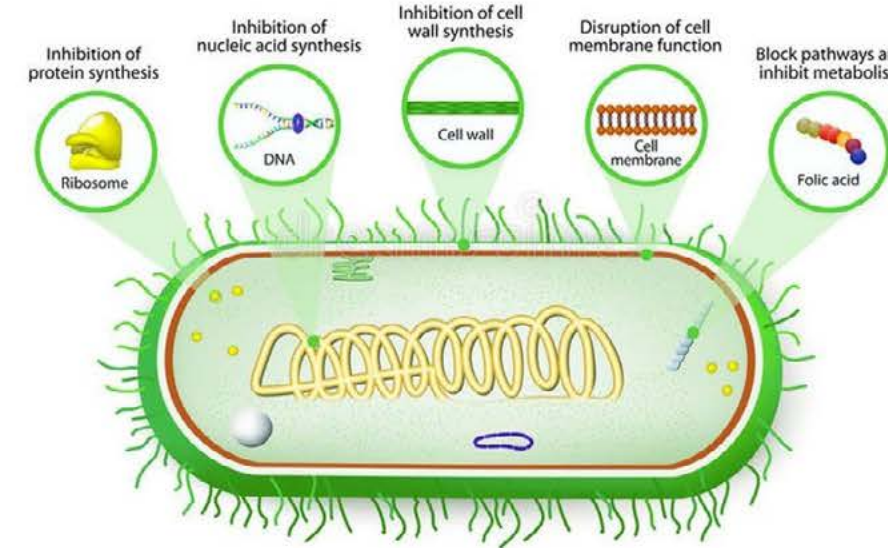
www.forumriskmanagement.it

STRUCTURAL AND MOLECULAR INSIGHT INTO THE MECHANISM OF RESISTANCE

I meccanismi molecolari alla base della resistenza sono legati a delle mutazioni cromosomiche che provocano dei cambiamenti conformazionali dei target dell'antibiotico, interrompendone l'attività.



MECHANISMS OF ANTIBIOTIC ACTION



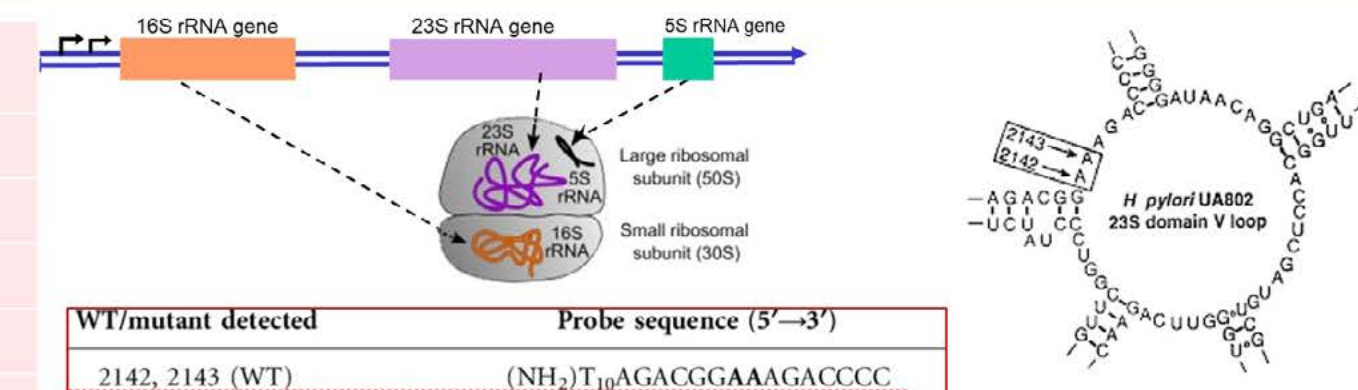
#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

La claritromicina è un macrolide chiave nei regimi standard di terapia per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*. La maggior parte dei ceppi resistenti alla claritromicina presenta mutazioni puntiformi nella regione peptidiltransferasi del dominio V dell' rRNA 23S.

Nucleotide position	Ref	Mutation	Hpbs1
2143	A	G	+
2142	A	G	+
2144	G	T	+
2302	A	G	-
2182	T	C	-
2173	C	T	+
1513	G	A	-
2196	C	T	+
1280	A	G	+
1023	G	A	-



WT/mutant detected	Probe sequence (5'→3')
2142, 2143 (WT)	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> AGACGGAAAGACCCC
A2142G	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> CAAGACGGGAAGACC
A2142C	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> AGACGGCAAGACCCC
A2142G, A2143G	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> CAAGACGGGGAGACC
A2142G, A2143C	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> CAAGACGGGCAGACC
A2143G	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> AAGACGGAGAGACCCC
A2143C	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> AAGACGGAGAGACCCC
A2142C, A2143G	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> CAAGACGGCGAGACCCC
2224 (WT)	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> AAGTAAAGGCTTTGGCT
A2142C, A2143C	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> CAAGACGGCCAGACCCC
G2224A	(NH <sub>2</sub> )T <sub>10</sub> AAGTAAAGGCTTTGGCT

#ForumRisk18

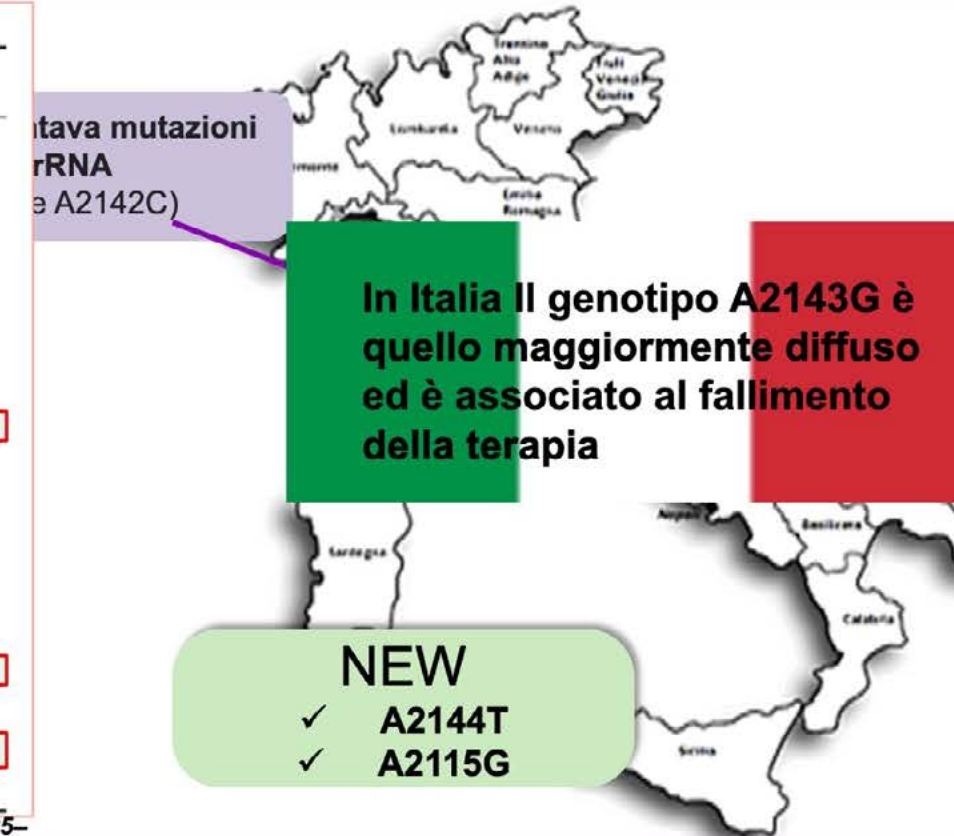
www.forumriskmanagement.it

Conoscere i genotipi maggiormente diffusi è necessario sia a scopi epidemiologici che per elaborare una terapia personalizzata del paziente.

**Table I. Clinical characteristics of patients and clarithromycin resistance.**

Genotype	No of patients	Sex (Male/Female)	Age (Mean ± SD)	Disease (NUD/PUD)*	Resistance N (%)	
<b>Northern Italy</b>						
Clarithromycin S	Lombardia	22	8/14	58.9±16.4	14/8	3 (13.6%)
No mutation	Liguria	15	7/8	56.5±13.5	14/1	1 (6.7%)
WT + mutation	Veneto	16	7/9	48.5±15.1	16/0	1 (6.3%)
Mutation	Emilia Romagna	10	4/6	47.5±16.0	8/2	0 (0.0%)
Single mutation	<b>Central Italy</b>					
A2143G	Toscana	20	8/12	57.9±14.7	19/1	3 (15%)
A2143G/A2142C	Abruzzo	28	10/18	48.9±12.1	24/4	2 (7.1%)
Double mutation	Lazio	21	11/10	55.2±11.9	14/7	2 (9.5%)
A2143G/A2144T	<b>Southern Italy</b>					
A2143G/A2145G	Calabria	20	10/10	48.8±15.4	14/6	2 (10.0%)
Mutation	Campania	19	10/9	54.4±19.0	19/0	2 (10.5%)
Mutation	Basilicata	20	11/9	49.0±15.1	16/4	0 (0.0%)
Mutation	Puglia	21	6/15	52.8±15.4	19/2	4 (19.1%)
Mutation	Sardinia	21	11/10	46.1±15.2	15/6	0 (0.0%)
Mutation	Sicily	20	11/9	44.6±18.7	17/3	5 (25.0%)
Mutation	Overall	253	114/139	51.5±15.6	209/44	25 (9.9%)

De Francesco et al., 2011 J. Gastrointestin. Liver Dis. 20:235-239



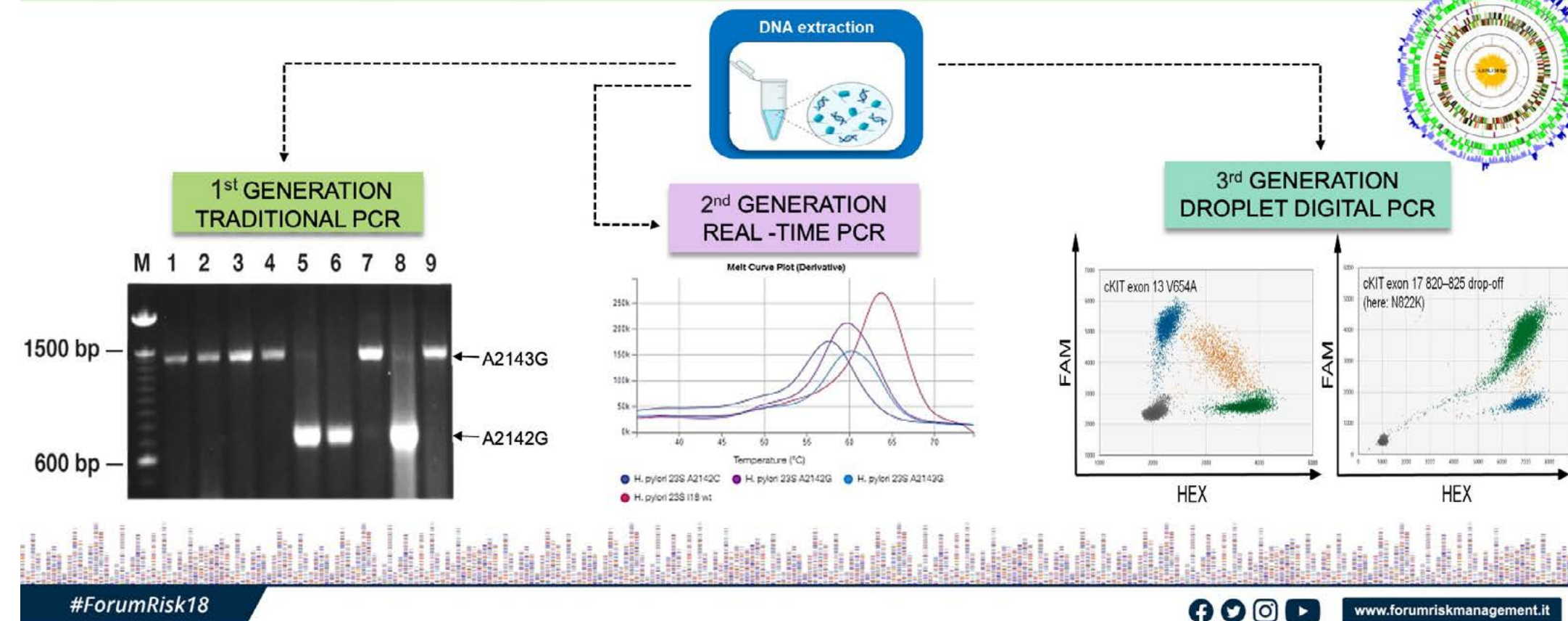
#ForumRisk18



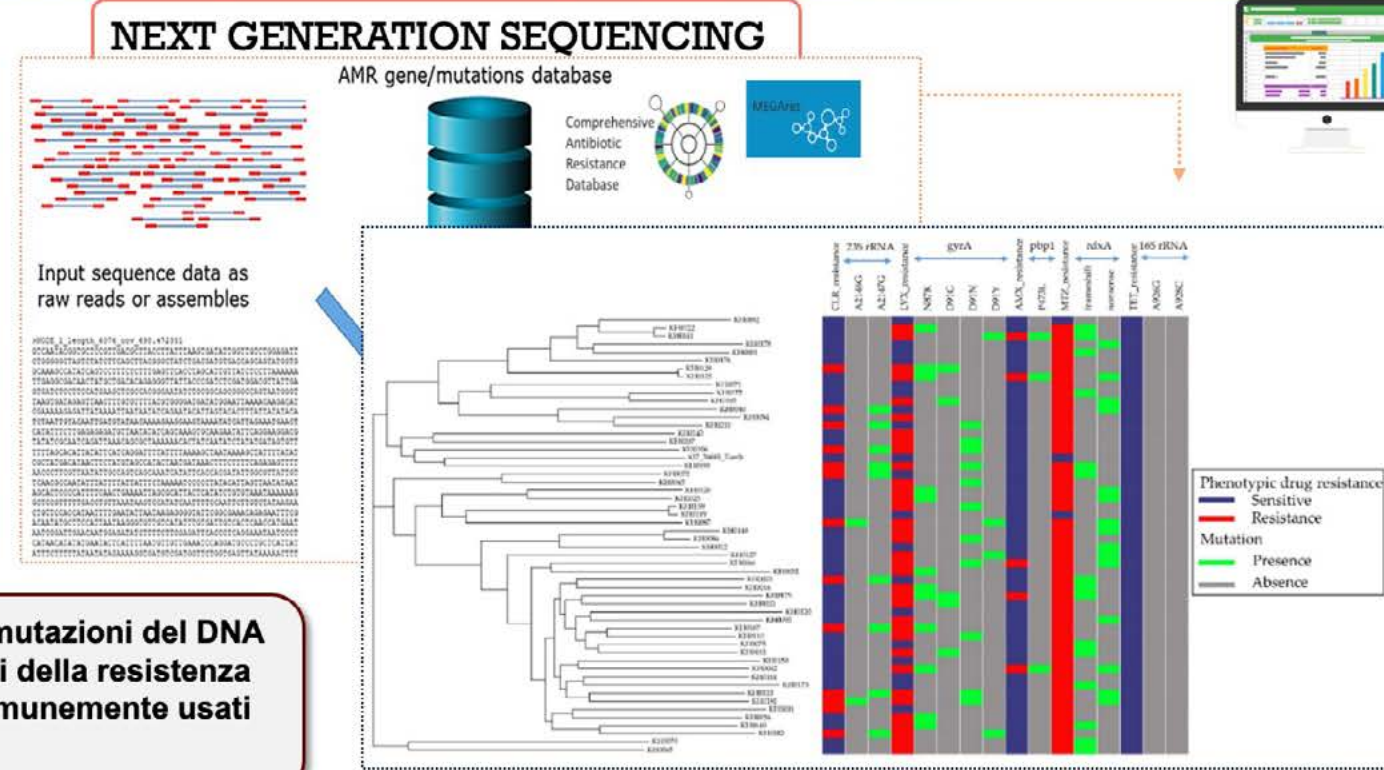
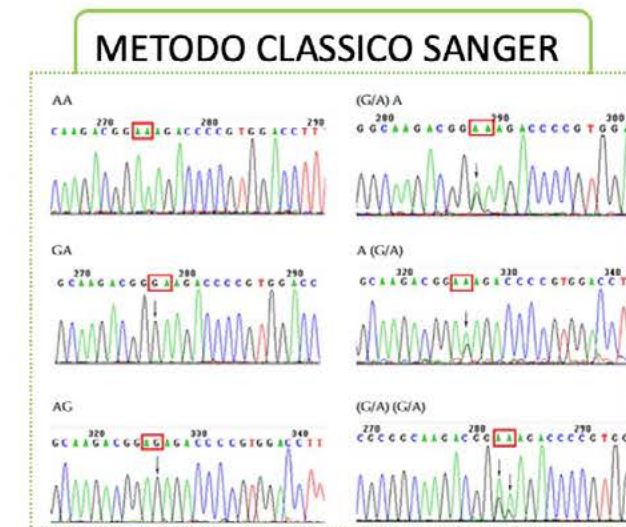
www.forumriskmanagement.it



Amplificando i geni responsabili della resistenza agli antibiotici, è possibile ottenere dati di suscettibilità genotipica per tutti gli antibiotici di potenziale utilizzo, senza la necessità di eseguire un antibiogramma.



L'approccio basato sul sequenziamento di nuova generazione (NGS) fornisce uno strumento completo, accurato, economico e veloce per la sorveglianza delle malattie, la previsione della resistenza ai farmaci e l'analisi evolutiva delle malattie infettive.



Si possono identificare simultaneamente mutazioni del DNA o variazioni dei geni *H. pylori* responsabili della resistenza per tutti gli antimicrobici anti-*H. pylori* comunemente usati

Tuan et al., 2019. Clinical Medicine 8(6):858.

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

**Antimicrobial resistance is a global crisis. There is no time to wait.**



#ForumRisk18





[www.forumriskmanagement.it](http://www.forumriskmanagement.it)





### **Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]**

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

**[Torna all'inizio](#)**