

STUDIO LONGITUDINALE SULLA SELEZIONE ED EVOLUZIONE DEI MECCANISMI DI RESISTENZA DI *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* IN RELAZIONE AL TRATTAMENTO ANTIBIOTICO IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA (FFC #14/2006 E FFC #9/2008)

E' stata analizzata la natura e l'evoluzione dei meccanismi di resistenza acquisita da *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) verso gli antibiotici più comunemente usati in FC e valutata la correlazione con la terapia e l'andamento clinico.

La prevalenza dei geni di resistenza a β -lattamici (8%) e aminoglicosidi (25%) e degli elementi genetici che li portano è risultata superiore a quanto osservato in letteratura, in una selezione di 36 isolati ottenuti da 30 pazienti colonizzati cronicamente.

Meccanismi di resistenza di tipo mutazionale sono stati osservati nella maggior parte degli isolati: perdita della proteina di membrana OprD (95% degli isolati), che conferisce resistenza ai carbapenemi, e mutazioni nelle topoisomerasi di tipo II (76%), coinvolte nella resistenza ai fluorochinoloni, sono risultati i meccanismi prevalenti.

Analizzando più isolati dello stesso paziente (108 isolati da 10 pazienti), è stata complessivamente rilevata una tendenza alla perdita di geni di resistenza nel corso della colonizzazione cronica, in alcuni casi nonostante la persistenza del profilo di chemioresistenza.

In generale i pazienti con infezione cronica da *Pa* portatrice di meccanismi di resistenza sembrano presentare nel tempo maggior compromissione polmonare ed hanno un maggior consumo di antibiotici per via endovenosa. E' difficile tuttavia stabilire correlazioni con i regimi terapeutici e lo stato clinico data l'eterogeneità e la variabilità dei meccanismi di resistenza.

L'analisi dei meccanismi di resistenza è stata condotta anche su una collezione di 55 isolati provenienti da 19 pazienti sottoposti a trattamento eradicante in occasione della prima colonizzazione da *Pa* e delle successive infezioni. Geni di resistenza acquisita non sono stati evidenziati per i β -lattamici, mentre per gli aminoglicosidi sono stati ritrovati solo in 2 isolati provenienti da un unico paziente; meccanismi di resistenza mutazionale per i fluorochinoloni sono stati rilevati in una bassa percentuale di isolati. Non è stata osservata chiara correlazione tra emergenza di meccanismi di resistenza, tipo di trattamento e risposta alla terapia antibiotica.

In conclusione, nonostante le alte percentuali di chemioresistenza presentata da *Pseudomonas aeruginosa* nei soggetti con infezione cronica e la grande quantità di antibiotici assunta dai pazienti FC per lunghi periodi, il contributo dei meccanismi di resistenza sembra essere limitato nell'evoluzione della resistenza fenotipica di *P. aeruginosa* in fibrosi cistica.